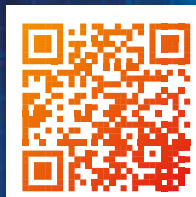


réalités

n° 364

CARDIOLOGIQUES

Les gliflozines : traitement de l'insuffisance cardiaque



www.realites-cardiologiques.com

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier,
Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana,
Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz,
Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau,
Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner,
Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi,
Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna,
Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg,
Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel,
Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys,
Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin,
Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher,
Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser,
Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin,
Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli,
Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris,
Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé,
Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi,
Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot,
Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd,
Pr P. Guéret, Pr R.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche,
Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Lung,
Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche,
Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey,
Pr D. Loisan, Pr J. Machecourt,
Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier,
Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot,
Pr A. Pavié, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi,
Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger,
Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy,
Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foul, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juillard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoué,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Pazioud,
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,
Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire : 0122 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 3^e trimestre 2021

Sommaire

Septembre 2021

n° 364



BILLET DU MOIS

- 3 Les oméga-3 en 10 paradoxes**
Seconde partie
F. Diévert

LE DOSSIER

Les gliflozines : traitement de l'insuffisance cardiaque

F. Diévert

11 Éditorial

14 L'étude EMPEROR-Preserved Objectif et résultats principaux

17 L'étude EMPEROR-Preserved Analyses complémentaires et discussion

24 Comment prescrire une gliflozine qu'il y ait ou non un diabète ?

30 Recommandations de l'ESC 2021 pour l'IC Le cas de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyennement réduite

35 Les recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : 4 piliers, 3 étapes

41 L'apport des gliflozines à la médecine

43 En pratique, on retiendra

REVUES GÉNÉRALES

45 Vers une association de traitements hypolipémiants d'emblée en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde

F. Schiele

Un bulletin d'abonnement est en page 44.
Image de couverture :
©Explode@shutterstock.com

■ Billet du mois

Les oméga-3 en 10 paradoxes

Seconde partie

“La phase des preuves, c’est la vallée de la mort, là où les bonnes idées trépassent.”

~ Bill Gates, *Climat : comment éviter un désastre*, Flammarion, 2021, p. 308.

Avec ce billet, nous poursuivons ce qui a débuté dans le précédent (juin 2021), c’est-à-dire la présentation de 10 paradoxes concernant les éventuels bénéfices cardiovasculaires (CV) qu’apporteraient les acides gras oméga-3. Paradoxes ayant engendré de multiples controverses. Après un billet précédent ayant rapporté 5 paradoxes plus économiques et sociétaux, celui-ci rapporte 5 paradoxes d’ordre plus scientifique.



F. DIÉVERT

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Sixième paradoxe

Comment des corps gras supposés responsables des maladies CV pourraient en fait protéger contre ces maladies ?

Entre les années 1960 et 1980, plusieurs observations concordantes ont montré que, dans des populations se nourrissant essentiellement de poissons, l’incidence des maladies coronaires était faible : cela a été constaté chez les Inuits (un groupe d’Esquimaux) et les Américains natifs d’Alaska. Ces observations ayant été faites à une époque où les corps gras et l’hypercholestérolémie venaient d’être jugés comme responsables d’une augmentation du risque coronaire, la question soulevée fut : comment le risque de maladie coronaire de ces populations pouvait être faible alors que l’essentiel de leurs apports protidiques provenait d’une nourriture grasse, le poisson ?

Au début des années 1970, les travaux menés par les Danois Bang et Dyerberg conduisirent à penser que ce paradoxe pouvait être expliqué par le type de graisses absorbées. Le fait que les Inuits favorisaient les graisses provenant des poissons et les Occidentaux celles provenant d’animaux et de végétaux terrestres fit émettre l’hypothèse que certains composants des graisses provenant des poissons pouvaient avoir des effets protecteurs envers la maladie coronaire.

Il est alors apparu que les poissons contiennent une forte quantité d’acides gras oméga-3 polyinsaturés alors que ce type d’acides gras (AG) est rare dans les aliments d’origine terrestre. Dès lors, les réflexions se portèrent sur l’étude des acides gras oméga-3 provenant de la graisse des poissons.

■ Septième paradoxe

Alors que les études expérimentales et les études observationnelles ont permis de construire une théorie jugée solide selon laquelle les oméga-3 diminuent le risque de

I Billet du mois

décès CV, les études d'intervention n'ont pas validé cette théorie

L'hypothèse d'un effet CV bénéfique des acides gras oméga-3 ayant été soulevée, trois types d'éléments ont été pris en compte pour en évaluer la valeur :

- des éléments physiopathologiques, avec des travaux expérimentaux ayant tenté de déterminer les mécanismes d'un possible bénéfice CV des oméga-3 ;
- des éléments épidémiologiques reposant sur des études d'observation corrélant les types d'alimentation ou les concentrations plasmatiques de divers acides gras oméga-3 et le pronostic CV ;
- des éléments thérapeutiques avec des essais d'intervention.

Les études expérimentales ont conduit à envisager que les acides gras oméga-3 avaient des actions diverses pouvant constituer des mécanismes d'un bénéfice CV : diminution de la pression artérielle, diminution de la fréquence cardiaque, diminution de la triglycéridémie, effets anti-inflammatoires, diminution du potentiel thrombogène par diminution de l'agrégabilité plaquettaire (de façon dose-dépendante avec un effet net des EPA et DHA et moins net voire nul de l'ALA) et augmentation de l'activité fibrinolytique, effet stabilisateur de membrane et prévention des arythmies ventriculaires et atriales, et donc de la mort subite, qu'elle soit rythmique ou induite par l'ischémie myocardique, amélioration de la fonction endothéliale... Pour une information plus complète sur ce sujet très documenté, il est possible de lire "*Mechanistic insights into cardiovascular protection for omega-3 fatty acids and their bioactive lipid metabolites*" dans l'*European Heart Journal* [1] et "*Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events*" dans le *JACC* [2].

Les études d'observation ont montré qu'une consommation élevée d'acides gras oméga-3 *via* la consommation de poissons ou que des concentrations plas-

matiques élevées d'acides gras oméga-3 étaient corrélées à un moindre risque d'événements CV majeurs, de décès CV, notamment de mort subite et de survenue de fibrillation atriale. L'effet anti-arythmique, c'est-à-dire préventif de la mort subite, des oméga-3 a d'ailleurs été admis comme validé durant plusieurs années lors de la décennie 1990, avant d'être infirmé par des études cliniques spécifiques.

À la phase des preuves, les essais d'intervention ont eu des résultats décevants en ne confirmant pas les données expérimentales et les données d'observation.

Ainsi, par exemple, dans l'étude ORIGIN (parue en 2012 dans le *New England Journal of Medicine*), conduite en double aveugle contre placebo chez 12 536 patients ayant un diabète ou un prédiabète, au terme d'un suivi de 6,2 ans, le seul effet significatif constaté a été une diminution de 14 % des triglycérides et encore s'agit-il d'un effet sur un critère intermédiaire. En matière d'effets cliniques, il n'y a eu aucun effet sur les événements CV quels qu'ils soient, notamment les décès CV (critère primaire, et ce malgré la survenue de 1 155 décès CV), les décès toutes causes (1 915 événements), les morts subites (547 événements), les infarctus du myocarde, les AVC, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque...

Ce septième paradoxe entre études observationnelles favorables et études interventionnelles défavorables, plutôt que d'être analysé étude par étude, sera mieux illustré par les résultats de diverses méta-analyses parues lors des cinq dernières années.

1. Méta-analyses d'études d'observation

Une des méta-analyses de référence des études d'observation a été publiée en 2016 dans le *JAMA Internal Medicine*. Elle a inclus 45 637 patients suivis dans 19 études conduites dans 16 pays et ayant totalisé 7 973 événements coro-

naires, dont 2 781 fatals. Elle a disposé des taux plasmatiques de divers acides gras oméga-3 (ALA, EPA, DHA notamment mais aussi acide docosapentaénoïque ou DPA). En analyse multivariée, elle a montré qu'à toute augmentation d'une déviation standard d'ALA, de DPA et de DHA est associée une réduction significative du risque d'événements coronaires fatals. En matière de tous événements coronaires, seuls les taux de DPA étaient associés à un moindre risque, mais pas ceux d'ALA, d'EPA et de DHA. Aucun de ces marqueurs n'était corrélé avec le risque d'IDM.

La plus récente des méta-analyses d'études d'observation a été publiée en 2021 dans *Nature Communications* et a inclus les données de 42 466 patients suivis dans 17 études prospectives ayant un suivi moyen de 16 ans et ayant permis d'enregistrer 15 720 décès, critère primaire de l'étude, dont 4 771 d'origine CV, 4 284 par cancer et 6 022 d'autres causes. Son résultat montre, en comparant les concentrations plasmatiques de divers acides gras oméga-3, que les patients du plus haut quintile par rapport à ceux du plus bas quintile, tant d'EPA que de DHA, ont un risque de mortalité significativement moindre. Et ce résultat a été aussi significatif concernant le risque de mortalité CV, le risque de mortalité par cancer ou par autre cause. Le résultat favorable de ce travail sur les divers types de mortalité provient probablement du fait que les patients comparés ont été ceux des deux valeurs extrêmes de taux plasmatiques d'acides gras oméga-3.

Ainsi et en résumé : plus les taux plasmatiques d'oméga-3 sont élevés, moins le risque de mortalité, de mortalité CV et de mortalité par cancer est élevé.

2. Méta-analyses des études d'intervention

En 2018 paraissait dans le *JAMA Cardiology* une méta-analyse de 10 essais thérapeutiques contrôlés ayant enrôlé 77 917 patients et qui montra que

les oméga-3 ne réduisent pas le risque coronaire (6 273 événements ; RR : 0,96 ; IC95 % : 0,90-1,01) que ce soit le risque d'IDM fatal ou le risque d'IDM non fatal, ne réduisent pas le risque cérébrovasculaire (1 713 événements ; RR : 1,03 ; IC95 % : 0,93-1,13) que l'AVC soit ischémique ou hémorragique, ne réduisent pas le risque de revascularisation (6 603 événements ; RR : 0,99 ; IC95 % : 0,94-1,04) qu'elle soit on non coronaire, et ne réduisent pas la mortalité totale (RR : 0,96 ; IC95 % : 0,92-1,01) ni le risque de cancer. Plus encore, cette absence d'effet significatif a été constatée dans tous les sous-groupes évalués : prévention CV secondaire ou primaire, diabète ou pas de diabète, paramètres lipidiques (LDL, HDL, triglycérides) élevés ou non et que les patients prennent ou non une statine.

Il a été constaté un effet légèrement plus favorable (qui est même significatif concernant les événements coronaires) dans l'analyse combinée des études conduites en ouvert, sans aucun effet dans les études conduites en double aveugle. Cette donnée est importante : les quelques essais thérapeutiques favorables ayant conduit à soutenir la promotion des oméga-3 dans la décennie 1990 ont été des essais conduits en ouvert, alors que tous les essais conduits en double aveugle (sauf un) n'ont pas montré de bénéfice d'une supplémentation en oméga-3.

Enfin, tout récemment, en 2021, une méta-analyse de 6 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 50 277 patients a démontré que les acides gras oméga-3 augmentent significativement et de 37 % en valeur relative le risque de fibrillation atriale (IRR : 1,37 ; IC95 % : 1,22-1,54 ; $p < 0,001$).

■ Huitième paradoxe

Au terme de nombreux essais thérapeutiques contrôlés n'ayant pas démontré de bénéfice CV d'une supplémentation en acides gras oméga-3, certains conti-

nent d'affirmer qu'il existe un bénéfice CV d'une telle supplémentation. L'enjeu peut être économique mais aussi intellectuel ou académique

Malgré la non-confirmation de l'hypothèse postulant que les acides gras oméga-3 pourraient diminuer le risque d'événements CV majeurs, et ce au terme de nombreux essais thérapeutiques contrôlés ayant enrôlé plus de 100 000 patients, plusieurs médecins ou chercheurs restent persuadés que l'hypothèse reste valide. Pour défendre leur thèse, ils avancent divers arguments dont quelques-uns seront repris dans les lignes qui suivent.

Les oméga-3 ne sont pas des médicaments, mais des nutriments : en ajouter n'aurait d'utilité que si la personne "traitée" a un déficit en oméga-3. Donc il faudrait faire des dosages plasmatiques avant de proposer non pas un éventuel traitement mais une supplémentation en oméga-3 et alors uniquement chez les déficients.

Les oméga-3 utilisés dans les essais thérapeutiques contrôlés sont dérivés du poisson alors que ceux qui seraient utiles doivent être d'origine végétale (ce qui est d'ailleurs en contradiction avec les études observationnelles initiales). S'il faut éventuellement utiliser des oméga-3 d'origine marine, il faut surtout utiliser des oméga-3 d'origine végétale, et ce alors qu'aucune étude fiable (c'est-à-dire suffisamment puissante et sans biais, ainsi qu'aux données sources accessibles) ne démontre le bénéfice des oméga-3 d'origine végétale.

Les doses d'oméga-3 utilisées dans les essais n'étaient pas les bonnes, trop faibles ou trop fortes, c'est selon. Les proportions entre les divers oméga-3 (EPA, DHA) utilisés n'étaient pas les bonnes. Le rapport entre apport en oméga-3 et oméga-6 n'était pas le bon. Les essais ont été trop courts, ont inclus trop peu de patients. Ces essais ont été effectués à une époque où tellement de personnes

étaient persuadées que les oméga-3 sont bénéfiques que les patients des groupes sous placebo en consommaient en parallèle. Les statines inhibent l'effet des oméga-3. Les oméga-3 ne seraient utiles que chez les patients ayant une hypertriglycéridémie. Les oméga-3 ne seraient utiles que chez les patients à haut risque thrombotique et/ou ayant des marqueurs d'inflammation, etc.

Tous ces arguments ont leur utilité théorique et peuvent – et doivent – orienter vers de nouvelles recherches. Certains sont toutefois déjà réfutés par les études disponibles, comme le manque de puissance des études, la durée trop courte de celles-ci, le fait que les statines inhiberaient l'effet des oméga-3...

Cependant, ces arguments indiquent clairement que la prescription des acides gras oméga-3 en 2021 ne devrait plus être celle d'une supplémentation de masse, mais pourrait peut-être être celle d'une supplémentation ciblée sur certaines catégories de personnes et peut-être avec certaines catégories d'oméga-3. Encore faut-il le démontrer.

■ Neuvième paradoxe

Deux essais thérapeutiques contrôlés bien conduits et à l'époque actuelle, évaluant de fortes doses d'acides gras oméga-3, aboutissent à des résultats divergents

Deux essais thérapeutiques contrôlés parus lors des 2 dernières années sont arrivés à des résultats contradictoires, les études REDUCE-IT et STRENGTH, ce qui constitue à la fois un paradoxe mais alimente dorénavant une controverse qui pourrait ne pas être que scientifique.

1. L'étude REDUCE-IT

L'étude REDUCE-IT, dont les résultats ont été publiés en 2019 dans le *New England Journal of Medicine*, a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit

Billet du mois

en double aveugle contre placebo afin d'évaluer un acide gras oméga-3 purifié, exclusivement de l'EPA, et à forte dose (4 g/j) chez 8 179 patients étant pour 70 % en prévention CV secondaire ou ayant un diabète et un facteur de risque CV supplémentaire. Le placebo était constitué de gélules d'huile minérale.

Les critères lipidiques d'enrôlement étaient au nombre de trois : recevoir un traitement par une statine, avoir un LDL compris entre 0,4 et 1,0 g/L, et avoir une triglycéridémie au moins une fois comprise entre 1,50 et 4,99 g/L à deux dosages successifs.

À l'inclusion, le LDL était en moyenne à 0,75 g/L et, par rapport au placebo, il a diminué de 6,6 % sous EPA, la triglycéridémie était en moyenne à 2,16 g/L et a diminué de 19,7 % sous EPA (valeurs corrigées de la modification sous placebo).

Au terme d'un suivi médian de 4,9 ans, sous EPA par rapport au placebo, il y a eu une réduction significative et de 25 % en valeur relative (17,2 vs 22 % ; HR : 0,75 ; IC95 % : 0,68-0,83 ; $p = 0,00000001$) des événements du critère primaire (décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire ou angor instable justifiant une hospitalisation). Chacun de ces événements a été réduit significativement de façon ample, y compris les AVC qui ont été réduits de 28 % en valeur relative (HR : 0,72 ; IC95 % : 0,55-0,93 ; $p = 0,001$). Seule la mortalité totale n'a pas été diminuée significativement (HR : 0,87 ; IC95 % : 0,64-1,02) mais ces résultats remettent donc en avant les effets bénéfiques contre les événements liés à l'athéromatose des acides gras oméga-3, ou tout au moins de certains d'entre eux.

Les analyses complémentaires ont montré, sous EPA par rapport au placebo, une réduction du risque de mort subite certifiée comme cardiaque (1,5 vs 2,1 % ; HR : 0,69 ; IC95 % : 0,50-0,96) et du risque d'arrêt cardiaque (0,5 vs 1,0 % ; HR : 0,52 ; IC95 % : 0,31-0,86).

Ce résultat remet donc en avant l'effet antiarythmique potentiel des acides gras oméga-3, ou tout au moins de certains d'entre eux.

L'effet clinique a été homogène, que les patients aient été en prévention CV primaire ou secondaire, que les triglycérides initiaux aient été supérieurs ou inférieurs à 2 g/L, aient été supérieurs ou inférieurs à 1,5 g/L et que la triglycéridémie atteinte sous EPA ait été inférieure ou supérieure à 1,5 g/L.

Les effets indésirables significatifs ont été, sous EPA par rapport au placebo, une augmentation du risque d'œdèmes périphériques (6,5 vs 5,0 %), de constipation (5,4 vs 3,6 %), de fibrillation atriale (5,3 vs 3,9 %) et, inversement, un moindre risque de diarrhée (9,0 % vs 11,1 %) et d'anémie (4,7 vs 5,8 %).

Dans une analyse complémentaire de cette étude, le bénéfice clinique a été corrélé linéairement avec les taux plasmatiques d'EPA obtenus sous supplémentation : plus le taux plasmatique était élevé, plus la réduction relative d'événements CV était importante. Toutefois, la relation entre taux plasmatiques d'EPA et risque de mort subite avait la forme d'une courbe en U, le risque de mort subite diminuant pour des valeurs intermédiaires de taux plasmatiques d'EPA et étant non modifié pour des taux faibles et pour des taux très élevés.

2. L'étude STRENGTH

L'étude STRENGTH, dont les résultats ont été publiés en 2020 dans le *JAMA*, a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo et ayant inclus des patients à risque CV élevé défini par une maladie CV avérée ou un diabète ou un âge au moins égal à 40 ans chez l'homme et 50 chez la femme associé à un facteur de risque CV. Tous les patients devaient recevoir une statine et avoir soit un LDL inférieur à 1 g/L, soit être traités par la dose maximale tolérée de statine et avoir

une triglycéridémie comprise entre 1,80 et 5 g/L ainsi qu'un HDL cholestérol inférieur à 0,42 g/L chez l'homme et à 0,47 g/L chez la femme.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 4 g par jour d'une association d'EPA et de DHA sous forme d'acide carboxylée, soit un placebo consistant en des capsules d'huile de maïs.

À l'inclusion et en moyenne, les 13 078 patients étaient âgés de 63 ans, 35 % étaient des femmes, 70 % étaient diabétiques, 56 % étaient en prévention CV secondaire, le LDL médian était à 0,75 g/L, la triglycéridémie médiane à 2,40 g/L et le HDL médian à 0,36 g/L.

L'étude a été interrompue avant son terme pour futilité et pour une augmentation significative de l'incidence des fibrillations atriales (FA) dans le groupe sous oméga-3, alors que 1 384 événements du critère primaire (décès CV, IDM et AVC non fatals, revascularisations coronaires et hospitalisations pour angor instable) étaient survenus. Le suivi médian a été de 42 mois.

Chez les patients sous oméga-3 par rapport aux patients sous placebo, il y a eu une réduction significative de la triglycéridémie (-19,0 % vs -0,9 % ; $p < 0,001$) et de la hsCRP (-20,0 % vs -6,3 % ; $p < 0,001$), et il y a eu une augmentation significative du LDL cholestérol (+ 1,2 % vs -1,1 % ; $p < 0,001$) et du HDL cholestérol (+ 5,0 % vs 3,2 % ; $p = 0,002$), sans modification du taux d'apoB (-2,0 % vs -1,0 % ; $p = 0,34$).

Au terme de l'essai, il n'y a eu aucune différence significative entre les groupes concernant l'incidence des événements du critère primaire (1 580, soit respectivement 785 ou 12,0 % et 795 ou 12,2 % ; HR : 0,99 ; IC95 % : 0,90-1,09 ; $p = 0,84$), l'incidence des décès CV, IDM ou AVC (541 ou 8,3 % et 517 ou 7,9 % ; HR : 1,05 ; IC95 % : 0,93-1,19 ; $p = 0,40$) et des décès toutes causes (373 soit 5,7 % et 333 soit 5,1 % ; $p = 0,11$).

Il y a eu significativement plus de nouvelles FA chez les patients sous oméga-3 que chez ceux sous placebo (2,2 % vs 1,3 % ; HR : 1,69 ; IC95 % : 1,29-2,21 ; $p < 0,001$).

3. Les différences

Il y a quelques différences et quelques similitudes entre ces deux essais (**tableau I**). Parmi ces dernières, il y a les

caractéristiques lipidiques des patients à l'inclusion. Toutefois, ces populations avaient un risque CV très différent avec un taux de 22,0 % d'événements du critère primaire dans REDUCE-IT et de 12,2 %

	Étude REDUCE-IT	Étude STRENGTH
Traitement évalué	EPA à 4 g/j	EPA + DHA à 4 g/j
Nom commercial (développeur)	Vascepa® (Amarin)	Epanova® (AstraZeneca)
Placebo utilisé dans le groupe contrôle	Huile minérale	Huile de maïs
Type d'étude	Double aveugle, randomisée	Double aveugle, randomisée
Critère primaire	Décès CV, IDM non fatals, AVC non fatals, revascularisation coronaire ou angor instable	Décès CV, IDM non fatals, AVC non fatals, revascularisation coronaire ou angor instable nécessitant une hospitalisation
Caractéristiques de la population enrôlée		
Nombre de patients	8 976	13 078
Âge médian	64 ans	62 ans
Femmes	25 %	35 %
Diabétiques	58 %	70 %
Prévention secondaire	71 %	56 %
CRP médiane	2,2 mg/L	2,1 mg/L
Paramètres lipidiques à l'inclusion		
LDL médian	0,74 g/L	0,75 g/L
Triglycéridémie médiane	2,16 g/L	2,40 g/L
HDL médian	0,40 g/L	0,36 g/L
Résultats sur quelques critères		
Durée moyenne du suivi	4,9 ans	3,5 ans
Incidence des événements du critère primaire dans le groupe placebo	22,0 %	12,2 %
Hazard ratio (IC95 %) et valeur de p pour les événements du critère primaire (groupe intervention vs groupe contrôle)	0,75 (0,68-0,83) $p < 0,001$	0,99 (0,90-1,09) $p = 0,84$
Incidence des décès CV, IDM et AVC dans le groupe placebo	14,8 %	7,9 %
Hazard ratio (IC95 %) et valeur de p pour les décès CV, IDM et AVC (groupe intervention vs groupe contrôle)	0,74 (0,65-0,83) $p < 0,001$	1,05 (0,93-1,19) $p = 0,40$
Incidence des fibrillations atriales dans le groupe contrôle	3,9 %	1,3 %
Hazard ratio (IC95 %) et valeur de p pour les fibrillations atriales (groupe intervention vs groupe contrôle)	Non précisé : 3,9 % dans le groupe contrôle vs 5,3 % dans le groupe intervention ($p = 0,003$ pour la différence)	1,69 (1,29-2,21) $p < 0,001$
Effets lipidiques (groupe intervention vs groupe contrôle)		
Triglycéridémie	-19,7 % (à 1 an)	-19 %
LDL	-6,6 % (à 1 an)	+2,3 % (à 1 an)
HDL	-6,3 % (à 1 an)	-1,8 % (à 1 an)
Apo B	-9,7 % (à 2 ans)	-1,0 % (à 1 an)
Abréviations : CV : cardiovasculaire ; DHA : acide docosahexaénoïque ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; IDM : infarctus du myocarde.		

Tableau I : Principaux paramètres des études REDUCE-IT et STRENGTH.

■ Billet du mois

dans STRENGTH. Dans les deux études, sous oméga-3, la diminution des triglycérides a été de même ampleur : 19 %.

Les deux principales différences entre les études sont l'utilisation d'oméga-3 différents (100 % EPA et 4 g/j dans REDUCE-IT, et un mélange d'EPA et de DHA à 4 g/j dans STRENGTH) et l'utilisation d'un placebo différent, une huile minérale dans REDUCE-IT et une huile de maïs dans STRENGTH. Pourquoi une huile comme placebo ? Tout simplement pour que les gélules distribuées dans les groupes sous placebo aient l'aspect de gélules remplies d'huile afin de préserver le double aveugle.

On comprend que le paradoxe des résultats discordants de ces deux études repose sur deux explications possibles : – seule l'EPA serait bénéfique, d'où le résultat favorable de l'étude REDUCE-IT, et son efficacité pourrait être contrebalancée par l'ajout de DHA, qui serait de ce fait "nocive", d'où le résultat neutre de l'étude STRENGTH ; – l'EPA seule ne serait pas bénéfique mais l'huile minérale serait néfaste.

Dans le cadre de la première hypothèse, cela voudrait dire que tous les acides gras oméga-3 ne sont pas bénéfiques et/ou que leur bénéfice dépend, en sus d'un équilibre entre apport en oméga-6 et oméga-3 (*voir partie 1, dans le numéro précédent*), du type et de la dose des oméga-3 utilisés, ce qui est difficile à gérer en pratique clinique.

Quoi qu'il en soit, il n'en fallait pas plus pour que naisse une nouvelle controverse, voire une polémique dans laquelle semblent avoir versé les auteurs de l'étude STRENGTH qui soutiennent que les oméga-3 n'apportent pas de bénéfice CV et que le résultat de l'étude REDUCE-IT est dû à un effet nocif de l'huile minérale utilisée comme placebo. Pour défendre cette hypothèse, ils rappellent que dans l'étude REDUCE-IT, sous huile minérale, il y a eu pendant l'étude une augmentation

de 10,9 % des taux de LDL et de 32,3 % de ceux d'hsCRP, ce qui rendrait donc compte de sa nocivité. Surtout, ils ont effectué une analyse complémentaire de leur essai STRENGTH qui montre qu'il n'y a pas de bénéfice clinique des oméga-3 par rapport au placebo, et ce que les patients ayant reçu des oméga-3 aient eu une élévation importante ou non de leurs concentrations plasmatiques d'EPA ou de DHA.

Afin de conforter leur raisonnement, ils montrent par ailleurs qu'il n'y a pas une forte corrélation entre les taux plasmatiques d'EPA et de DHA dans le groupe intervention, et qu'ainsi ce n'est pas l'élévation des taux plasmatiques de DHA qui aurait pu éventuellement contrebalancer un effet favorable de l'EPA. Il est à noter que les taux plasmatiques moyens d'EPA atteints dans REDUCE-IT étaient de 135 µg/mL et que le tertile de patients ayant eu les taux les plus élevés d'EPA dans STRENGTH avait un taux moyen de 151 µg/mL. Il ne peut donc pas être reproché à cette analyse d'avoir pris en compte des patients dont les taux plasmatiques d'EPA auraient été trop faibles pour être comparables entre les deux études.

■ Dixième paradoxe

Les oméga-3 sont à proposer lorsque la triglycéridémie est élevée alors que tout indique que leurs effets cliniques ou leur absence d'effet clinique sont indépendants de leur effet sur la triglycéridémie

Les essais thérapeutiques contrôlés indiquent fortement que les acides gras oméga-3 ont des effets cliniques ou une absence d'effet clinique indépendants de leurs effets lipidiques. Ces effets lipidiques sont d'ailleurs simples à résumer : les acides gras oméga-3 n'ont qu'un seul effet lipidique constatable, une diminution de la triglycéridémie qui est dose-dépendante, ce qui, aux doses usuellement utilisées (entre 1 et 4 g/j), permet une diminution modeste, de l'ordre de 10 à

20 % de la triglycéridémie. N'ayant aucun effet sur les taux de cholestérol, on peut donc juger que l'allégation selon laquelle *"les oméga-3 contribuent au maintien d'une cholestérolémie normale"* est tout à fait juste, comme on pourrait aussi le dire de la part de l'eau minérale si on lui appliquait la même allégation de santé. Il ne reste plus qu'à définir ce que veut dire une cholestérolémie normale, sur le plan scientifique bien sûr.

En fait, comme dans son autorisation de mise sur le marché (AMM) l'EPA doit être proposée aux patients ayant une triglycéridémie supérieure à 1,5 g/L, les questions posées sont : est-ce que l'effet bénéfique constaté dans l'étude REDUCE-IT ne s'observe que chez les patients ayant une hypertriglycéridémie ? Est-ce que cet effet provient de la diminution des triglycérides ? En d'autres termes, faut-il, comme cela est proposé dans les AMM et diverses recommandations, réserver les oméga-3 aux patients ayant une élévation de la triglycéridémie en supposant que la diminution des triglycérides est bénéfique ? De nombreux éléments ne soutiennent pas ce raisonnement :

– il n'y a pas d'effet clinique bénéfique démontré de la baisse des triglycérides : dans au moins deux essais thérapeutiques contrôlés fiables, conduits contre placebo, les études ORIGIN et STENGTH, la baisse de la triglycéridémie, respectivement de 14 et 19 %, permise par des oméga-3 n'a été associée à aucun bénéfice clinique ;

– il n'y a pas de différence d'effet clinique des oméga-3 selon le niveau initial de la triglycéridémie : dans l'étude REDUCE-IT, l'effet des oméga-3 a été identique que les triglycérides initiaux aient été supérieurs ou inférieurs à 1,50 g/L ou à 2 g/L, et dans l'étude STRENGTH l'absence d'effet clinique des oméga-3 a été identique que les triglycérides initiaux aient été supérieurs ou inférieurs à 3 g/L. En prévention primaire, dans l'étude ORIGIN, l'absence d'effet clinique des oméga-3 a été identique quel que soit le tertile initial de triglycéridémie ;

– il n’y a pas de différence d’effet clinique selon le niveau de triglycérides atteint : dans l’étude REDUCE-IT, l’effet du traitement a été homogène que la triglycéridémie atteinte sous EPA ait été inférieure ou supérieure à 1,5 g/L.

Le dossier de l’EPA déposé à la FDA pour enregistrement est d’ailleurs assez clair sur ce point et nous en citerons quelques phrases : “*REDUCE-IT n’a pas été conçue pour valider le fait qu’un effet sur un biomarqueur puisse conduire à en faire un critère de substitution*”, “*les analyses complémentaires concernant les triglycérides suggèrent que la valeur initiale des triglycérides, au-dessus ou en dessous de 1,5 ou 2,0 g/L, n’influence pas la réduction du risque observée*” et “*la réduction des triglycérides n’apparaît pas être le seul mécanisme de la réduction relative de 25 % du risque observée*”. En d’autres termes, les oméga-3 sont à proposer à des patients ayant une élévation des triglycérides, les oméga-3 diminuent les triglycérides, mais leur effet clinique paraît indépendant des triglycérides.

■ En synthèse

Au terme d’une histoire parsemée de paradoxes, dont 10 ont été rapportés dans ce billet et le précédent, l’espoir d’obtenir une diminution des événements CV majeurs par une supplémentation en acides gras oméga-3 ne s’est pas concrétisé. De ce fait, en 2021, sur ce plan, les avis restent partagés alors que les enjeux, tant sanitaires qu’économiques, restent importants.

D’un côté, il y a ceux qui pensent que les résultats de l’étude REDUCE-IT sont fiables et la FDA a d’ailleurs conclu que si l’huile minérale a un éventuel effet nocif, celui-ci est très modeste et ne rend compte que d’une très faible partie des résultats de l’étude. De l’autre, il y a ceux, qui, comme le signataire de l’éditorial ayant accompagné la publication de l’étude STRENGTH, pensent que la FDA devrait demander à ce que soit réalisé un

essai thérapeutique contrôlé comparant l’EPA à forte dose à un placebo constitué d’huile de maïs. Mais l’auteur de l’éditorial cité pense que cela ne se produira pas car l’EPA à forte dose sera rapidement disponible sous forme de générique.

Pour ma part, concernant la supplémentation de nombreux aliments en acides gras oméga-3, je ne suis pas prêt à payer deux à trois fois le prix de l’aliment de base pour disposer d’un nutriment supplémentaire dont je ne sais pas s’il est bénéfique et, plus encore, s’il n’augmente pas le risque d’avoir de la FA. De ce fait, je ne recommande pas non plus ce type d’aliments à mes patients.

De même, je ne leur recommande pas de prendre une supplémentation quelconque en oméga-3 et notamment en huile de poissons. Au terme des essais thérapeutiques contrôlés n’ayant pas montré de bénéfice cardiovasculaire des acides gras oméga-3 et sachant qu’il existe un risque démontré de fibrillation atriale, il semble utile d’adresser un nouveau signal aux marchés en arrêtant de consommer ces produits. Et il semble utile qu’une agence officielle informe les patients des potentiels risques encourus et que les allégations de santé soient mieux régulées. De même qu’il est temps qu’une information officielle sur les contenus effectifs des capsules d’huile de poisson du commerce soit diffusée.

Par ailleurs, quels que soient les arguments des thuriféraires des acides gras oméga-3, j’estime qu’ils doivent passer la phase des preuves avant d’être recevables. Ce d’autant que plusieurs d’entre eux rendent la stratégie de traitement difficilement opérationnelle puisqu’il faudrait un traitement complexe (telle dose de tel oméga-3, dans un rapport respectif à d’autres oméga-3 et aux oméga-6 qui serait adapté...) et le destiner à un patient pour lequel le bénéfice ne serait permis qu’à l’aune de critères eux aussi complexes (faibles taux plasmatiques d’EPA ou de DHA, et ayant des valeurs particulières de certains autres biomarqueurs...).

Reste le problème de l’EPA à forte dose. Force est de reconnaître qu’il existe des incertitudes sur son bénéfice réel et sur les déterminants de celui-ci, s’il est effectif. Même si le résultat de l’étude REDUCE-IT est corroboré par celui d’un autre essai, JELIS (cependant conduit en ouvert avec une dose plus faible d’EPA que dans REDUCE-IT), ce résultat paraît tellement ample et isolé dans le contexte de l’ensemble des autres études qu’il demande à être conforté par une autre étude. De ce fait, ce traitement ne me paraît pas être une option thérapeutique prioritaire. En matière de prévention CV, il me semble plus utile de se consacrer prioritairement à la prescription et à l’obtention d’une bonne observance de traitements dont le bénéfice est certain, quelle que soit la valeur des paramètres lipidiques, c’est-à-dire aux statines, à l’ézétimibe et aux anti-PCSK9.

En la matière, un secteur dont le chiffre d’affaires est actuellement estimé à plus de 4 milliards d’euros et qui est théoriquement appelé à doubler dans les 5 prochaines années devrait envisager d’effectuer des essais thérapeutiques adaptés afin que, comme médecins, nous puissions avec suffisamment de preuves d’un rapport bénéfice/risque favorable recommander à nos patients de prendre des suppléments en oméga-3 et notamment de l’EPA à dose élevée.

BIBLIOGRAPHIE

1. O’CONNELL TD, MASON RP, BUDOFF MJ *et al.* Mechanistic insights into cardiovascular protection for omega-3 fatty acids and their bioactive lipid metabolites. *Eur Heart J*, 2020;22 (Suppl J):J3-J20.
2. MOZAFFARIAN D, WU JHY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events.

L’auteur a déclaré les conflits d’intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

ASSOCIÉS POUR GAGNER



Liporosa® 1 gélule par jour
2 dosages : 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg

1^{re} association fixe* Rosuvastatine - Ezétimibe

Liporosa® est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie.



Pour une information complète sur LIPOROSA®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament, en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Liste I / Agréé collectivités.

Remboursement Sécurité Sociale 65 %

* AMM en date du 2 Septembre 2014.



■ 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.



Retrouvez les cas cliniques :

- de lipidologie (18 juin et 13 juillet)
- d'HTA (29 juin et 14 septembre)

sur le site www.realites-cardiologiques.com

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 %

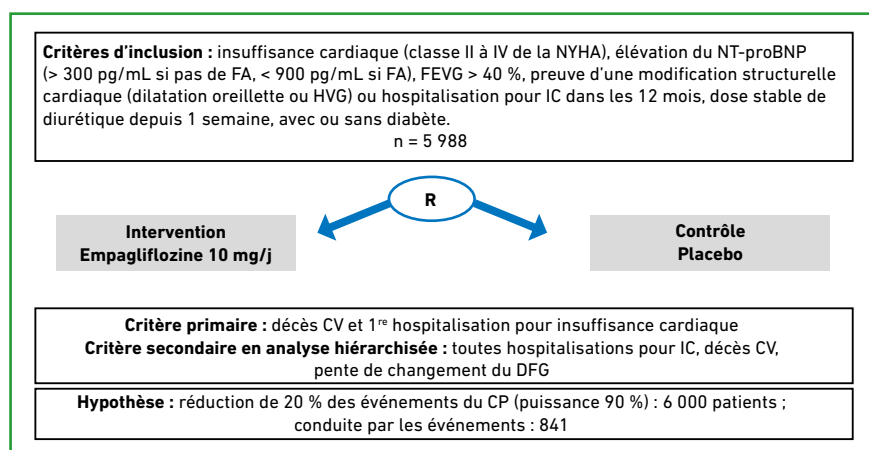


Fig. 1 : Étude EMPEROR-Preserved : schéma.

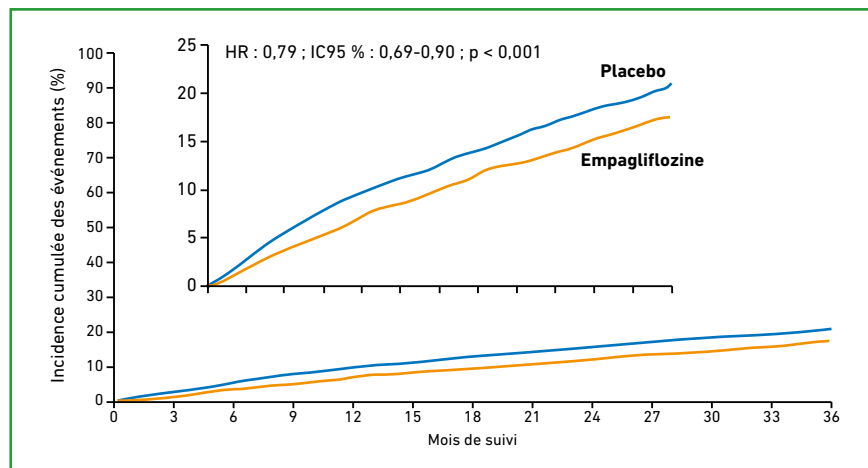


Fig. 2 : Résultat sur le critère primaire (décès CV et hospitalisation pour IC).

	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 récidives) 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]).

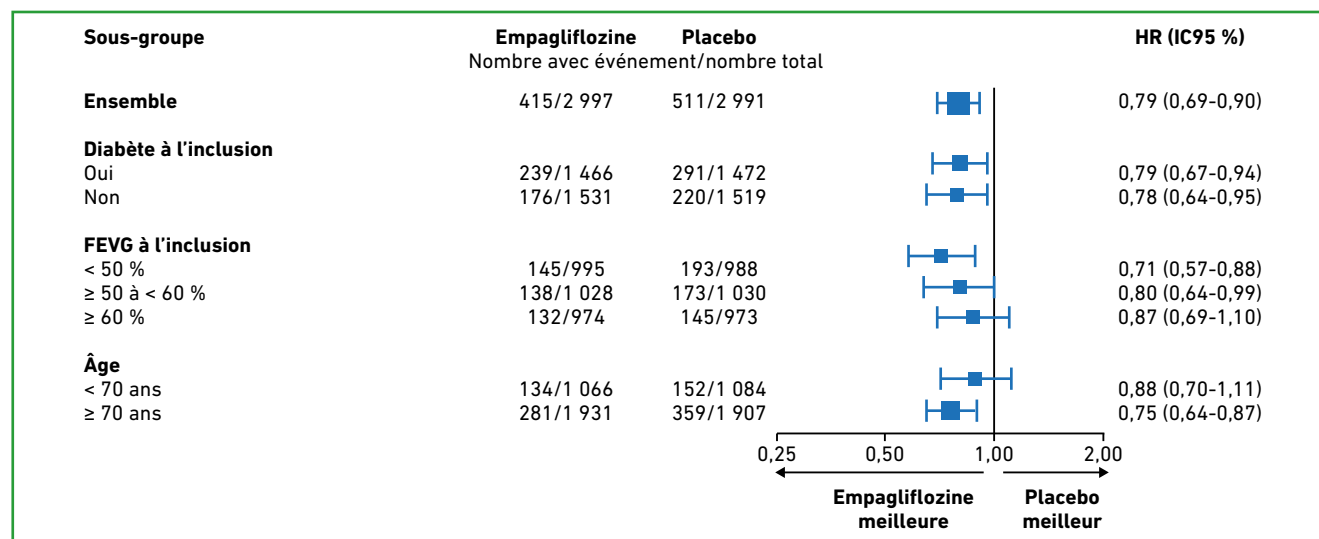


Fig. 4 : Étude EMPEROR-Preserved : résultat sur le critère primaire dans 3 sous-groupes présélectionnés.

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**).

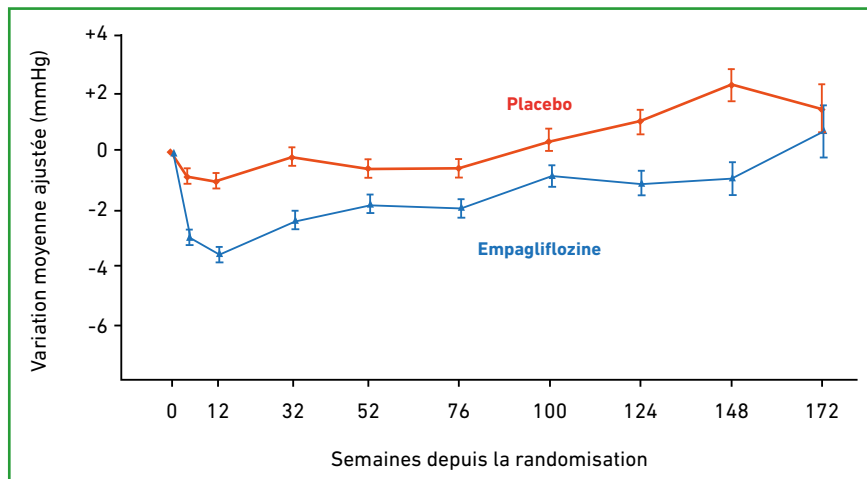


Fig. 5 : Variation de la pression artérielle systolique par rapport à l'état de base durant l'étude.

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.

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**).

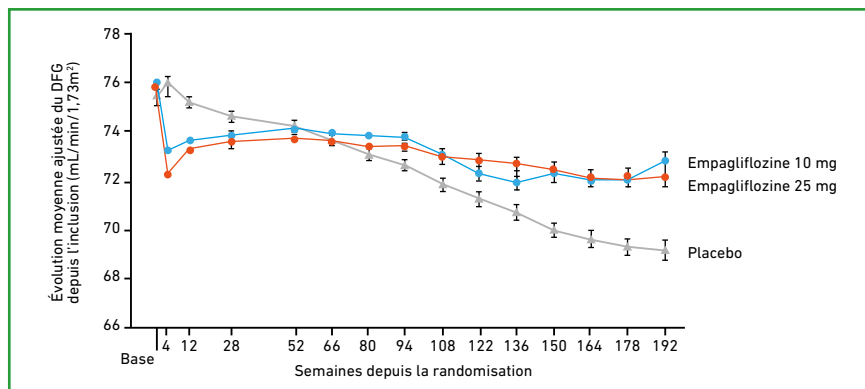


Fig. 1 : Effets de l'empagliflozine sur l'évolution du débit de filtration glomérulaire chez le diabétique de type 2 dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.

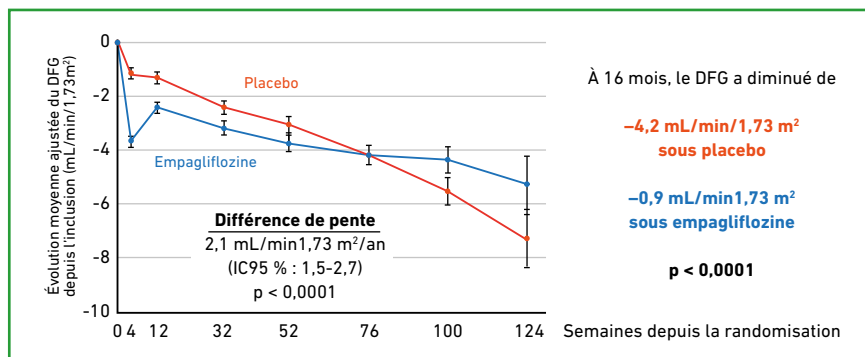


Fig. 2 : Effets de l'empagliflozine sur l'évolution du débit de filtration glomérulaire chez l'insuffisant cardiaque à FEVG réduite dans l'étude EMPEROR-Reduced.

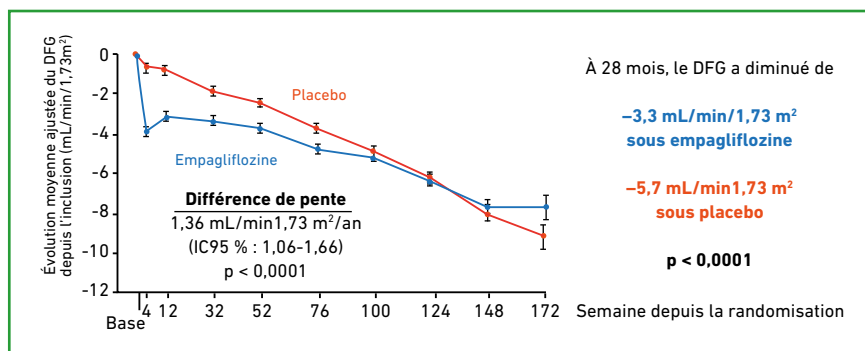


Fig. 3 : Effets de l'empagliflozine sur l'évolution du débit de filtration glomérulaire chez l'insuffisant cardiaque à FEVG préservée dans l'étude EMPEROR-Preserved.

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

VYNDAQEL EST INDICUÉ DANS LE TRAITEMENT DE L'AMYLOSE À TRANSTHYRÉTINE DE TYPE SAUVAGE OU HÉRÉDITAIRE CHEZ LES PATIENTS ADULTES PRÉSENTANT UNE CARDIOMYOPATHIE (ATTR-CM)¹, APRÈS CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE EXCLUANT UNE AMYLOSE AL CONFORMÉMENT À LA MESURE DE RÉDUCTION DES RISQUES MISE EN PLACE.

VYNDAQEL

Le premier et seul médicament dans l'ATTR-CM*

*AMM du 17 février 2020

VYNDAQEL

permet de diminuer la mortalité toutes causes confondues et la fréquence des hospitalisations liées aux troubles cardiovasculaires.²

L'ATTR-CM est une maladie mortelle²



ATTR-CM = cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Pour une information complète sur le médicament, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou en flashant ce QR Code :



Vyndaqel® fait l'objet d'une mesure additionnelle de réduction des risques liés à son usage, un guide à destination des professionnels de santé a ainsi été élaboré afin de les sensibiliser à :

- la nécessité de confirmer, par des moyens appropriés, le diagnostic étiologique de l'amylose cardiaque à TTR, en excluant l'amylose AL, avant toute prescription initiale de tafamidis dans cette indication puis de caractériser l'ATTR-CM par génotypage ;
- la nécessité d'éviter une grossesse au cours du traitement en informant les patients sur le fait que tafamidis n'est pas recommandé au cours de la grossesse ou de l'allaitement et en rappelant les précautions appropriées à prendre, en particulier avertir les patientes de la nécessité d'une contraception efficace compte tenu des risques potentiels importants ;
- la nécessité de prévenir les patientes qu'elles doivent contacter immédiatement leur médecin en cas d'exposition au tafamidis pendant (ou dans le mois qui précède) la grossesse pour déclaration, suivi, évaluation et inclusion dans le programme TESPO (suivi de l'exposition pendant la grossesse) ;
- l'inclusion des patients dans le registre THAOS (suivi de l'exposition à long terme).

Nous vous recommandons de lire attentivement ce guide avant toute prescription de Vyndaqel®.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale annuelle réservée aux cardiologues. Renouvellement non restreint. Liste I. Remboursé par la Sécurité Sociale à 65% et agréé aux collectivités.

1. RCP Vyndaqel 61mg

2. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016.



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

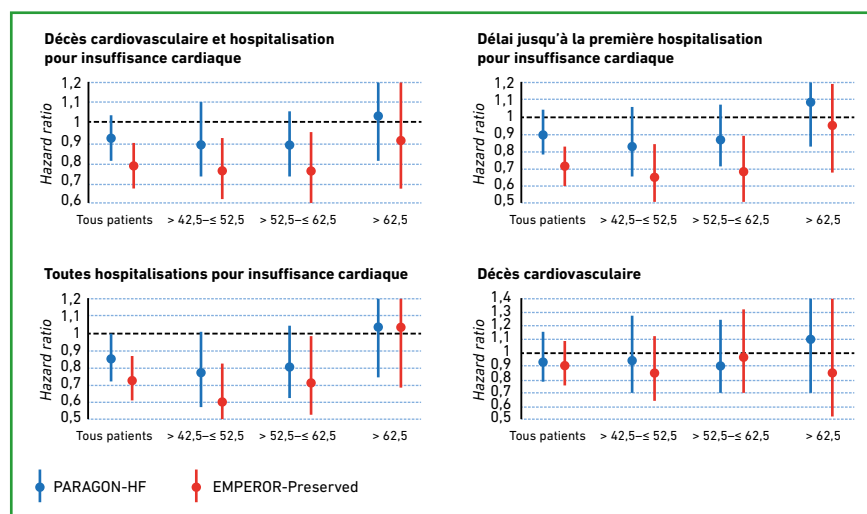


Fig. 4 : Comparaison des résultats des études PARAGON-HF et EMPEROR-Preserved selon la FEVG à l'inclusion.

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

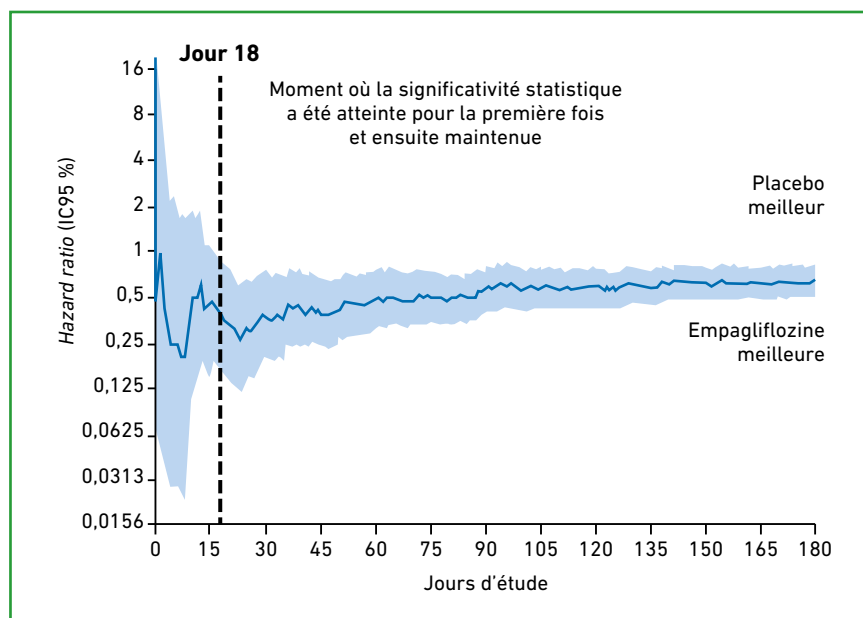


Fig. 5 : Étude EMPEROR-Preserved : évolution du hazard ratio et de son intervalle de confiance à 95 % de l'empagliflozine par rapport au placebo sur le critère décès CV, toutes hospitalisations pour IC ou consultation en urgence conduisant à débuter un traitement intraveineux.

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 structurale (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 structurale	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.

Praluent®, désormais disponible en 1 injection par mois

Sanofi annonce la mise à disposition d'un dosage à 300 mg de Praluent® (alirocumab) qui devient la première biothérapie inhibitrice de PCSK9 permettant une seule injection par mois pour simplifier la vie des patients éligibles.

Praluent® est une biothérapie innovante qui permet de réduire le risque cardiovasculaire en abaissant le taux de cholestérol (LDL-c) chez les patients ayant un antécédent de syndrome coronarien aigu récent ou ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote éligible à la LDL-aphérèse qui ne sont pas contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé (statine dose maximale tolérée + ézetimibe) en complément des mesures hygiéno-diététiques.

Praluent® 300 mg se présente sous la forme d'un stylo prérempli pour une injection par voie sous-cutanée. Il a été conçu pour que le patient puisse s'administrer la dose à son domicile une fois par mois.

Praluent® est désormais disponible en 3 dosages : 75 mg, 150 mg et 300 mg en solution injectable en stylo prérempli. La dose initiale habituelle d'alirocumab est de 75 mg administrée une fois toutes les 2 semaines. Les patients qui nécessitent une diminution plus importante du taux de LDL-C (> 60 %) peuvent démarrer le traitement à la dose de 150 mg une fois toutes les 2 semaines ou 300 mg une fois par mois.

J.N.

D'après un communiqué du Laboratoire Sanofi

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

Comment prescrire une gliflozine qu'il y ait ou non un diabète ?

→ F. DIÉVART

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Parce qu'il a été démontré que les inhibiteurs du cotransporteur 2 sodium-glucose (iSGLT-2), communément appelés gliflozines, diminuent significativement le risque de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque et d'une insuffisance rénale, cette classe thérapeutique est devenue un des traitements majeurs du diabète de type 2 (DT2) mais aussi, qu'il y ait ou non diabète, de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale. De nombreux médecins, notamment des cardiologues peu habitués à prescrire des traitements modifiant la glycémie, vont donc avoir à prescrire des gliflozines afin d'améliorer le pronostic de patients ayant un DT2, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale. Quels sont les grands principes de prescription de cette classe thérapeutique ?

Autorisation de mise sur le marché

À l'automne 2021, en France, seules deux gliflozines sont disponibles et uniquement pour le traitement du DT2. Elles s'administrent par voie orale en une seule prise quotidienne. Il s'agit de la dapagliflozine à la dose de 10 mg et de l'empagliflozine aux doses de 10 et 25 mg. C'est-à-dire qu'il est possible de prescrire une gliflozine chez un patient ayant une insuffisance cardiaque ou une

insuffisance rénale, mais uniquement s'il a un DT2. La première prescription d'une gliflozine ne peut être faite que par un spécialiste parmi les endocrino-diabétologues, les internistes, les néphrologues (concernant la dapagliflozine) et les cardiologues. Le renouvellement de prescription peut être ensuite fait par tout autre médecin, notamment les médecins généralistes.

Les autorisations de mise sur le marché (AMM) françaises restreignent non seulement l'utilisation des gliflozines au DT2, mais de plus en association à d'autres antihyperglycémiques, notamment à la metformine. Toutefois, les gliflozines peuvent tout à la fois être prescrites isolément ou concomitamment à tous les autres antihyperglycémiques, y compris l'insuline. La monothérapie est d'ailleurs une option proposée pour la prise en charge du DT2 chez les patients à haut risque cardiovasculaire (CV) dans les recommandations émises conjointement par la Société européenne de cardiologie (ESC) et la Société européenne pour l'étude du diabète (EASD) en 2019. Dans ce cas, divers autres traitements du diabète peuvent ensuite être associés en fonction de la valeur de l'HbA1c après qu'une gliflozine ait été débutée.

Il est à noter que les études DAPA-HF, DAPA-CKD, EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved ont démontré que ces molécules peuvent et doivent être prescrites à certains patients n'ayant pas de DT2. Des demandes d'extension d'AMM en l'absence de DT2 mais en présence d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ou d'une insuffisance rénale sont en cours.

Dans l'insuffisance rénale hors DT2 et hors AMM encore acquise en France, la dapagliflozine à 10 mg a, depuis le 25 juin 2021, une possibilité de prise en charge exceptionnelle dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc). Conformément au libellé de cette ATUc, la dapagliflozine peut ainsi être utilisée et prise en charge dans le traitement de la maladie rénale chronique chez l'adulte, en association à un traitement comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARA 2), sauf si contre-indication, et en cas de débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73 m² et de rapport albumine/créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites.

Mécanisme d'action

Les gliflozines disponibles inhibent le cotransporteur 2 sodium-glucose situé dans le tubule proximal rénal, qui permet la réabsorption urinaire de 90 % du glucose filtré par le rein mais aussi de sodium (**fig. 1**). Chez le sujet non diabétique, une glycosurie apparaît lorsque la glycémie dépasse 1,70 g/L, alors qu'elle n'apparaît qu'au-delà de 2,40 g/L de glycémie chez le diabétique. Une dysfonction du mécanisme de réabsorption du glucose caractérise aussi le diabète et concourt à l'hyperglycémie. Si une gliflozine est administrée, le mécanisme de réabsorption du glucose étant pour partie inhibé, une glycosurie apparaît dès que la glycémie atteint 0,8 g/L, mais

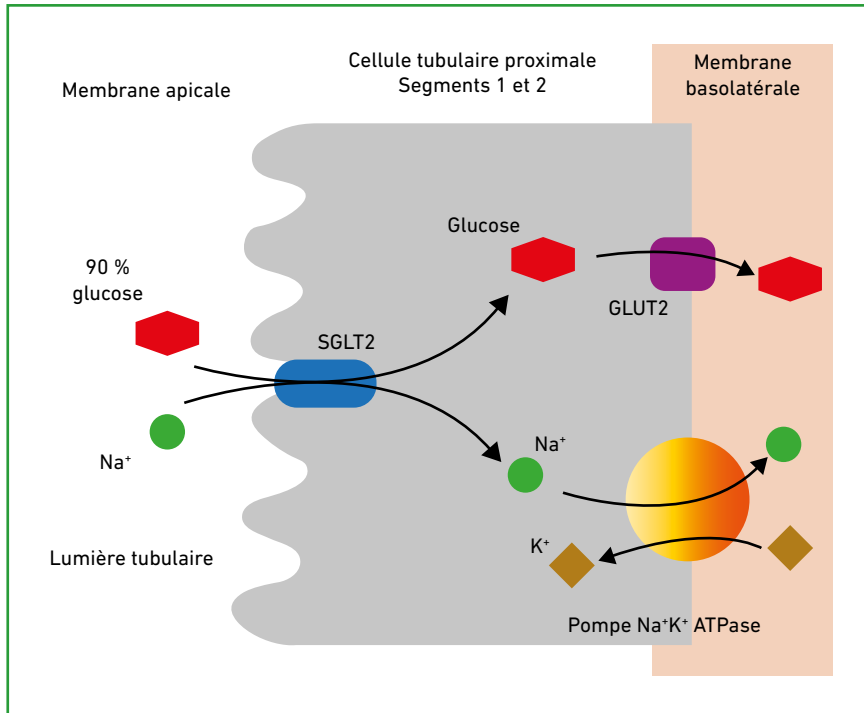


Fig. 1 : Le cotransporteur 2 sodium-glucose situé dans la cellule tubulaire proximale du rein contribue à la réabsorption rénale du sodium et du glucose. GLUT : *facilitated glucose transporters* ; SGLT : *sodium-dependant glucose transporter*.

pas en dessous (**fig. 2**). Ces éléments ont quelques implications pour la pratique.

N'induisant pas de glycosurie si la glycémie est inférieure à 0,8 g/L, les gliflozines n'induisent pas d'hypoglycémie. En cas d'insuffisance rénale, la quantité de glucose filtrée par le rein et donc réabsorbée diminue et, de ce fait, l'efficacité des gliflozines à diminuer l'hyperglycémie

diminue aussi. Les gliflozines contribuent à enrichir les urines en glucose et, chez certains patients, à faire en sorte qu'il y ait du glucose sur le périnée, augmentant par là même le risque d'infections urinaires et ou génitales. Induisant une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose, molécule calorique, les gliflozines vont contribuer à une diminution du poids. Enfin, le cotransporteur 2

sodium-glucose, comme son nom l'indique, participe aussi à la réabsorption du sodium, et donc les gliflozines augmentent la natriurèse et diminuent la volémie et la pression artérielle.

■ Quelle dose pour quel effet ?

Quelle que soit la situation clinique (DT2, insuffisance cardiaque ou rénale), la dapagliflozine n'est disponible qu'à 10 mg par jour. Pour l'empagliflozine, les doses à utiliser peuvent être différentes si l'objectif est uniquement de diminuer la glycémie – auquel cas, les doses de 10 mg par jour ou 25 mg par jour peuvent être utilisées – ou s'il est de diminuer certains événements cliniques, cardiaques ou rénaux. Dans ce dernier cas, seule la dose de 10 mg doit être utilisée car c'est celle validée dans les essais thérapeutiques contrôlés spécifiques. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME évaluant les deux doses contre placebo, alors que l'HbA1c a davantage diminué sous 25 mg que sous 10 mg, l'effet clinique n'a pas été différent et il n'y aurait donc pas d'utilité clinique à utiliser la dose de 25 mg. Toutefois, si l'objectif principal du traitement est de faire varier un critère intermédiaire – la glycémie –, la dose de 25 mg d'empagliflozine peut être envisagée si nécessaire dans la prise en charge du DT2.

Il est difficile de rendre compte de l'efficacité glycémique absolue de ces trai-

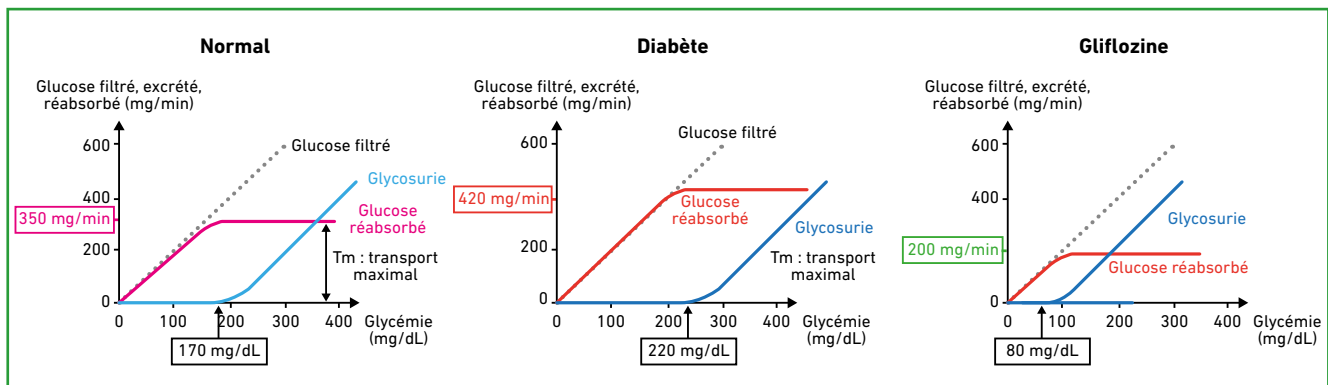


Fig. 2 : Taux de glucose filtré et réabsorbé au niveau rénal et seuils d'apparition d'une glycosurie chez le sujet sans diabète, sans insuffisance rénale et sans traitement par une gliflozine (normal), chez le diabétique de type 2 et chez le sujet traité par gliflozine.

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

tements car elle dépend de la valeur initiale de l'HbA1c. Ainsi, en monothérapie, dans une étude contre placebo, l'empagliflozine à 10 mg diminue l'HbA1c de 0,66 point et à 25 mg de 0,78 point à 24 semaines mais, dans le sous-groupe de patients ayant une HbA1c supérieure à 8,5 %, les deux doses la diminuent de façon similaire et de façon plus ample : -1,44 point. Pour sa part, en monothérapie, dans une étude contre placebo, la dapagliflozine à 10 mg par jour diminue l'HbA1c de 0,89 point à 24 semaines.

Pas de risque spécifique d'hypoglycémie mais une majoration du risque induit par divers hypoglycémiantes

Les gliflozines n'induisent pas en elles-mêmes d'hypoglycémie, que le patient soit ou non diabétique. Par rapport aux autres médicaments utilisés dans le traitement du DT2, l'effet hypoglycémiant des gliflozines est directement fonction du taux de glucose sanguin et est indépendant de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Plus la glycémie est élevée, plus l'élimination urinaire de glucose sera élevée mais, si la glycémie n'est pas élevée, le mécanisme d'action des gliflozines n'induit pas d'hypoglycémie.

Chez le diabétique, dans l'étude DECLARE-TIMI 58 ayant évalué la dapagliflozine contre placebo chez 17 160 patients ayant un DT2 et déjà traités par d'autres antihyperglycémiantes, l'incidence des hypoglycémies majeures a été moindre sous dapagliflozine (0,8 %) que sous placebo (1,1 %). Il est à noter que, dans le groupe placebo de cette étude, d'autres antihyperglycémiantes qu'une gliflozine pouvaient être ajoutés.

Cependant, les gliflozines peuvent majorer le risque d'hypoglycémie en cas d'association avec d'autres antidiabétiques insulinosécréteurs, c'est-à-dire avec des traitements comportant un risque d'hypoglycémie : les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides. Elles peuvent

aussi majorer le risque d'hypoglycémie lorsqu'elles sont associées à l'insuline.

Si une hypoglycémie survient, c'est la dose des traitements hypoglycémiantes associés (sulfamides, glinides ou insuline) qu'il faut diminuer, voire ces traitements qu'il faudra arrêter puisqu'aucun n'a démontré de façon fiable qu'il apporte un bénéfice clinique, y compris microvasculaire, dans la prise en charge du DT2 (cf. études UGDP, UKPDS et ADVANCE pour les sulfamides, NAVIGATOR pour les glinides et ORIGIN pour l'insuline).

Pour diminuer le risque d'hypoglycémie lors de l'introduction d'une gliflozine chez un patient déjà traité par un hypoglycémiant, une règle simple a été proposée : diminuer la prescription conjointe de sulfamide hypoglycémiant ou de glinide de 50 % et, en cas de prescription conjointe et préalable d'insuline, diminuer la dose de cette dernière de 20 %. Les doses de ces traitements seront secondairement réadaptées en fonction de l'évolution de la glycémie ou de l'HbA1c et de la survenue éventuelle d'hypoglycémies.

Rappelons que les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides agissent tous deux sur un même effecteur, les canaux potassiques des cellules β -pancréatiques, afin de favoriser l'excrétion cellulaire d'insuline et que, de ce fait, ils ne doivent pas être associés. S'ils sont prescrits conjointement, une de ces deux classes sera arrêtée et l'autre diminuée de 50 % lors de la prescription d'une gliflozine. De même, ces traitements étant insulinosécréteurs, dans l'absolu, ils ne devraient pas être associés à l'insuline puisque la prescription de cette dernière ne devrait être faite qu'en cas d'insulinopénie. En théorie, il n'y aurait donc pas à diminuer les insulinosécréteurs de 50 % et l'insuline de 20 %. S'il y a coprescription d'un insulinosécréteur et d'insuline, la dose de l'insulinosécréteur sera diminuée de 50 % et celle de l'insuline adaptée à l'autosurveillance glycémique.

La prescription d'une gliflozine ne justifie aucunement l'autosurveillance glycémique. Rappelons que celle-ci n'a d'utilité admise que lorsqu'un patient reçoit un traitement hypoglycémiant (sulfamides ou glinides) ou de l'insuline.

Le risque d'infection génitale ou urinaire

En augmentant l'excrétion urinaire de glucose, les gliflozines exposent à un risque majoré d'infection génitale et pelvienne, voire urinaire, ces dernières étant en général plus fréquentes chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. Dans les diverses études disponibles, le risque d'infection urinaire n'est que légèrement voire non majoré, alors que celui d'infection génitale l'est nettement. Ainsi, dans l'étude DECLARE-TIMI 58, l'incidence des infections urinaires a été de 1,7 % sous dapagliflozine et de 1,8 % sous placebo, et celle des infections génitales de 0,9 % sous dapagliflozine et de 0,1 % sous placebo.

Une synthèse d'études comparatives au placebo a montré que l'incidence des infections urinaires était de 4,3 % sous dapagliflozine 10 mg vs 3,7 % sous placebo, alors que l'incidence des infections génitales était de 4,8 % sous dapagliflozine 10 mg vs 0,9 % sous placebo. De même, l'incidence des infections urinaires était de 8,9 % sous empagliflozine à 10 mg et 8,8 % sous empagliflozine à 25 mg vs 8,1 % sous placebo, alors que l'incidence des infections génitales était de 4,4 % sous empagliflozine à 10 mg et 4,7 % sous empagliflozine à 25 mg vs 1,0 % sous placebo. Tous les patients doivent être informés de la possibilité d'une augmentation de ces risques et être incités à avoir une bonne hygiène intime, notamment les plus obèses.

À noter que de rares cas de gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante péri-néale ont été rapportés comme étant induits par un traitement par gliflozine.

Il s'agit d'une infection rare mais grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Elle est parfois précédée par une infection urinaire, génitale ou par un abcès périnéal. Les symptômes devant alerter et nécessitant une consultation médicale en urgence sont : douleur intense, sensibilité au toucher, érythème ou gonflement de la région génitale ou périnéale, s'accompagnant de fièvre ou d'un malaise. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, la gliflozine doit être immédiatement arrêtée et un traitement doit être rapidement débuté incluant des antibiotiques et un débridement chirurgical. La gangrène de Fournier est réputée survenir quasi exclusivement chez les hommes mais, sous gliflozine, des cas ont été rapportés chez des femmes.

Le risque d'acidocétose euglycémique

Les gliflozines exposent à une augmentation du risque d'acidocétose dans une forme particulière dite euglycémique, c'est-à-dire à un tableau clinique et biologique d'acidocétose mais sans hyperglycémie, puisqu'elles contribuent à éliminer l'excès de glucose sanguin. L'acidocétose est rare et traduit une carence profonde en insuline et, en l'absence de traitement par gliflozine, elle est associée à une hyperglycémie. Son triptyque diagnostique biologique est le suivant : hyperglycémie supérieure à 2,5 g/L, cétonémie ou cétonurie positive et pH sanguin veineux inférieur à 7,3.

Le patient et son entourage doivent être informés de ce risque et de la nécessité de consulter en urgence si les symptômes suivants surviennent : troubles de la conscience, polypnée avec odeur acétonique (pomme verte) de l'haleine, nausées, vomissements, douleurs abdominales, crampes musculaires, anorexie, soif excessive, fatigue inhabituelle ou somnolence. Cliniquement, il y a des signes de déshydratation intra- et extracellulaire et une hypothermie.

Molécule comparée à une gliflozine	Différence de la PAS (en mmHg)
Placebo	-4,19
Metformine	-3,11
Sulfamide hypoglycémiant en complément de la metformine	-5,12
Sitagliptine en complément de la metformine	-3,98

Tableau 1 : Effets des gliflozines sur la pression artérielle systolique (PAS), méta-analyse. 55 études gliflozines vs placebo : 15 000 patients ; 15 études gliflozines vs traitement actif : 7 000 patients.

Les facteurs pouvant prédisposer à une acidocétose sont les suivants :

- une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles ;
- une absorption alimentaire réduite ou une déshydratation sévère ;
- une réduction inappropriée des doses d'insuline ;
- des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool.

Du fait du risque d'acidocétose, les gliflozines doivent être interrompues chez les patients hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des maladies aiguës et la surveillance des corps cétoniques est alors recommandée.

Dans l'étude DECLARE-TIMI 58, l'incidence des acidocétoses a été de 0,1 % chez les 8 569 patients sous placebo et de 0,3 % chez les 8 574 patients sous dapagliflozine. Quelques cas d'acidocétose sous gliflozine ont aussi été rapportés chez des patients n'ayant pas de DT2.

Effets consécutifs à la glycosurie

En inhibant les cotransporteurs 2 sodium-glucose, les gliflozines inhibent la réabsorption tubulaire du glucose, c'est-à-dire qu'elles favorisent une excrétion accrue de glucose dans les urines, évaluée à 70 g par jour et permettant de diminuer l'hyperglycémie. L'effet glucorétique est associé à une perte calorique d'environ 280 kcal par jour correspondant à 4 kcal par gramme de glucose uriné. Dans une étude contre placebo, le poids a ainsi

diminué en moyenne de 2 à 3 kg chez les patients traités par empagliflozine.

Par leur mode d'action, les gliflozines induisent également une natriurie modifiant la charge hydrosodée de l'organisme. L'augmentation de la natriurèse survient essentiellement lors des premiers jours de traitement mais revient dans les valeurs normales après quelques jours. Toutefois, elle s'accompagne d'une augmentation du volume urinaire, d'une hémococoncentration traduite par une augmentation de l'hématocrite et d'une diminution de la pression artérielle. Dans les études contre placebo, la diminution de pression artérielle est comprise entre 3 et 5 mmHg pour la pression artérielle systolique et entre 1 et 2 mmHg pour la pression artérielle diastolique. Cet effet est sensiblement le même dans les essais contre comparateur actif (**tableau 1**).

De ce fait, si nécessaire, la dose des traitements antihypertenseurs associés devra être ajustée voire, dans le cas de l'insuffisance cardiaque, la dose de diurétiques sera préalablement réduite.

Effets sur la fonction rénale

1. Possibilités de prescription selon la fonction rénale

Lorsqu'une gliflozine est prescrite dans un objectif exclusif de diminution de la glycémie, selon son AMM et parce que son effet antihyperglycémiant est dépendant de la fonction rénale, elle ne devrait pas être proposée si le DFG est inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Cependant, si elle a

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

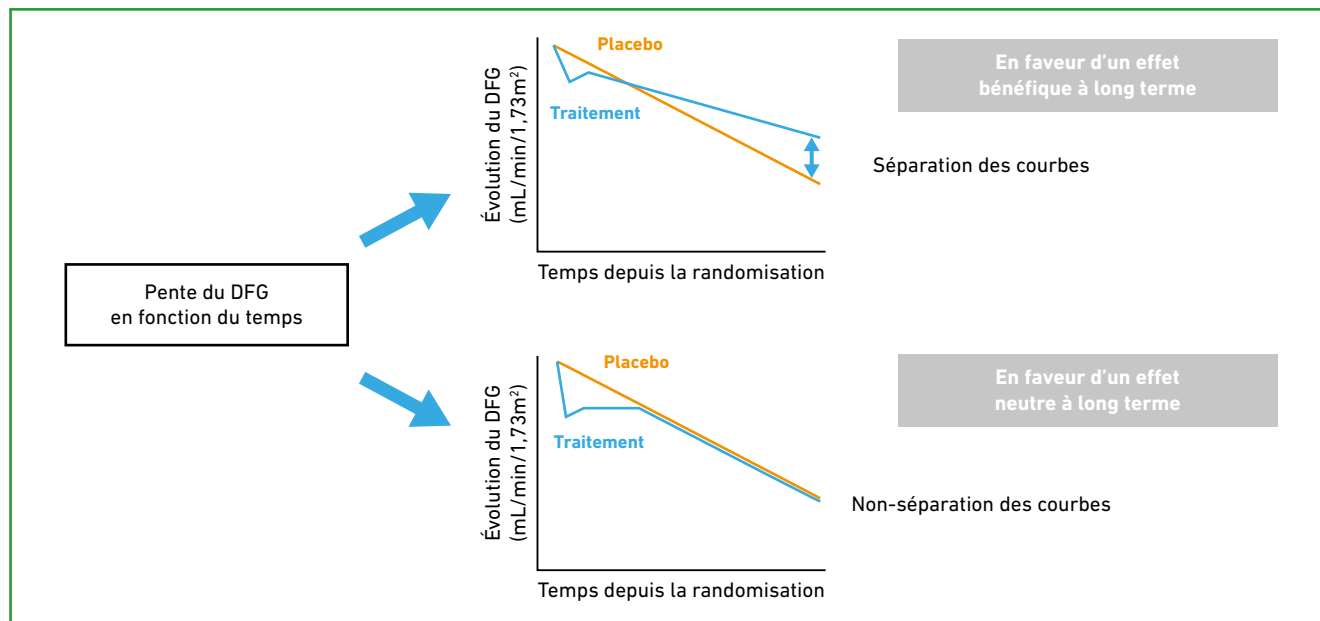


Fig. 3 : Évolution du débit de filtration glomérulaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque et traités par une gliflozine.

été prescrite en cas de DFG supérieur à 60 mais qu'il a diminué au fil du temps, elle devrait être arrêtée si le DFG est chroniquement inférieur à 45 mL/min/1,73 m². Pour l'empagliflozine, en cas de DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m², la dose à utiliser est de 10 mg/j. Dans ce contexte, il est donc recommandé de surveiller le DFG régulièrement.

Dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, les gliflozines ont été prescrites avec bénéfice chez des patients dont le DFG était au moins supérieur à 30 mL/min/1,73 m² et, dans l'insuffisance rénale, la dapagliflozine a été prescrite avec bénéfice chez des patients dont le DFG était au moins supérieur à 25 mL/min/1,73 m². Dans l'étude EMPEROR-Preserved, c'est-à-dire dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, les patients pouvaient être inclus si leur DFG était supérieur à 20 mL/min/1,73 m².

Ainsi, si l'effet recherché est uniquement une baisse de la glycémie, les gliflozines ne doivent pas être prescrites lorsque le DFG est inférieur à 45 mL/min/1,73 m² voire 60 mL/min/1,73 m². Si l'effet recherché est un bénéfice cli-

nique, tant sur le plan de la réduction du risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque que sur le plan d'une amélioration de la fonction rénale, les gliflozines peuvent être prescrites chez des patients dont le DFG est supérieur à 25 mL/min/1,73 m² voire 20 mL/min/1,73 m². Tout indique actuellement que le bénéfice clinique de ces molécules est indépendant de leur effet sur la glycémie.

2. Effet sur la fonction rénale

Selon la molécule, le type de patient la recevant et l'essai thérapeutique contrôlé pris en compte et par rapport à ce qui est observé sous placebo, les principaux éléments à prendre en compte concernant l'effet d'une gliflozine sur le DFG sont les suivants :

- il y a une altération modique du DFG en début de traitement ;
- puis, deux cas de figure se présentent en matière d'évolution de la pente du DFG à 1 an (fig. 3). Soit le DFG revient à la valeur qu'il a sous placebo et évolue de la même façon et il n'y a donc ni bénéfice, ni altération. Soit l'évolution du DFG se fait avec une pente nettement moins défavo-

rable que ce qui est observé sous placebo et il y a donc une amélioration du DFG ; – l'effet du traitement sur le DFG est indépendant de l'existence ou non d'un diabète.

Ainsi, après une altération modérée initiale de la fonction rénale qui ne doit pas conduire à arrêter le traitement, l'effet des gliflozines sur la fonction rénale à moyen-long terme est soit neutre, soit bénéfique. La différence entre ces deux types d'évolution constatés dans les essais thérapeutiques contrôlés n'est pas encore comprise mais il faut retenir qu'il n'y a pas d'effet défavorable à long terme du traitement sur la fonction rénale.

En synthèse

La prescription d'une gliflozine est simple : une dose unique (10 mg par jour) en monoprise par voie orale, en association possible avec tous les traitements du diabète de type 2 ou de l'insuffisance cardiaque. Dans l'insuffisance cardiaque comme dans l'insuffisance rénale, comme la dose est unique, il

Bénéfice : DT2 et insuffisance cardiaque, insuffisance rénale au-delà du diabète
Simple : 10 mg/j, monoprise, en sus de tous les traitements, diabétiques ou pas
Diminuer les insulinosécréteurs de 50 % ; diminuer l'insuline de 20 %
Précaution si diurétiques ou PA basse
Pas si DFG inférieur à 25
Prévenir infection génitale (hygiène intime), acidocétose euglycémique (arrêter transitoirement en situation de carence insulinaire)

Tableau II : Savoir prescrire une gliflozine.

n'y a pas de titration, c'est-à-dire pas de schéma posologique conduisant à augmenter progressivement les doses. Dans le diabète de type 2, il est utile, s'ils sont en cours, de diminuer la dose des hypoglycémisants, sulfamides ou glinides, en

général de 50 %, ou d'insuline, en général de 20 %, lorsque le traitement par gliflozine est débuté.

Le patient doit être informé des signes évoquant une infection génitale et ou

une acidocétose, et ces risques doivent être prévenus. Pour le premier par une bonne hygiène intime, pour le second par l'utilisation d'insuline en cas de signes d'insulinopénie ainsi que par un arrêt transitoire du traitement dans certaines circonstances (absorption alimentaire réduite, déshydratation sévère, affection médicale aiguë, intervention chirurgicale lourde ou consommation excessive d'alcool). Dans ces cas, le dosage des corps cétoniques est recommandé.

Une diminution transitoire du débit de filtration glomérulaire est usuelle en début de traitement et ne doit pas conduire à son arrêt (**tableau II**).

Enquête OpinionWay pour Roche : complications du diabète et prévention

Roche Diagnostics France et Roche Diabetes Care France, en partenariat avec l'Alliance du Cœur, révèlent les résultats d'une enquête inédite menée avec OpinionWay auprès de patients diabétiques de types 1 et 2 et de professionnels de santé. Son objectif est d'évaluer le niveau de connaissance des risques et des complications liés au diabète pour favoriser leur prise en charge et prévention. En amont de la journée mondiale du cœur et de la semaine nationale de prévention du diabète qui se tiennent en septembre, un focus particulier a été réalisé sur les maladies cardiovasculaires, dont les principaux signes sont souvent méconnus des patients :

- 23 % des patients diabétiques ne connaissent aucune des complications possibles liées à leur maladie ;
- 75 % des patients connaissant au moins une complication ont été sensibilisés par leur médecin généraliste ;
- certaines sont méconnues par plus de la moitié des patients, notamment les complications au niveau du cœur ;
- pourtant, les complications cardiovasculaires (comprenant les AVC et les infarctus) sont les plus fréquentes avec une incidence de 738 nouveaux cas pour 100 000 personnes ;
- l'œdème, l'un des symptômes principaux des maladies cardiovasculaires, n'est identifié que par 38 % des patients interrogés.

Cette étude a cependant permis d'identifier des signaux positifs : certaines complications sont bien connues de la majorité des patients, notamment celles au niveau des vaisseaux sanguins (hypertension, artériosclérose, AVC, etc.), des pieds et des yeux.

Plusieurs types d'analyses médicales existent pour prévenir ces complications, et elles sont bien connues des médecins généralistes puisque 99 % d'entre eux affirment avoir déjà prescrit à un patient diabétique un électrocardiogramme, 86 % un dosage de NT-proBNP et 63 % un dosage de troponine. Certains de ces examens de diagnostic permettent même de détecter les personnes à risque de maladies cardiovasculaires avant l'apparition des symptômes, et près de 9 patients sur 10 déclarent avoir envie de faire ce type de tests.

J.N.

D'après un communiqué des Laboratoires Roche

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

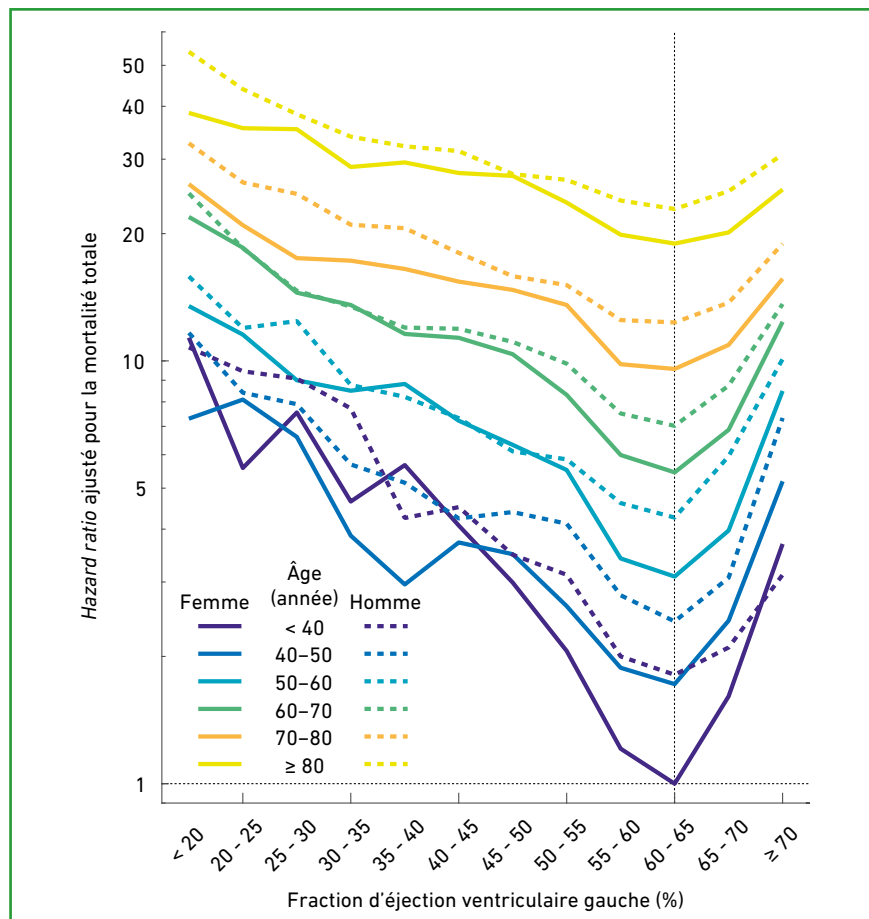


Fig. 1 : Risque relatif ajusté de mortalité totale selon l'âge, le sexe et la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (pour une référence de 1 d'une femme en dessous de 40 ans et pour une FEVG à 60-65 % ; d'après [5]).

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.

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

Les recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : 4 piliers, 3 étapes

→ F. DIÉVART

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Les résultats de plusieurs essais thérapeutiques contrôlés (ETC) ayant obtenu un résultat significatif sur leur critère primaire dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC-FER) ont été publiés ces dernières années [1] :

- les études DAPA-HF (2019) et EMPEROR-Reduced (2020) évaluant des gliflozines, auxquelles on peut ajouter l'étude SOLOIST-WHF (2020) ;
- l'étude VICTORIA (2020) évaluant le véricigat ;
- l'étude GALACTIC-HF (2020) évaluant l'omécantiv mecarbil ;
- mais aussi, un peu plus avant, l'étude PARADIGM-HF (2014), évaluant le sacubitril/valsartan contre un comparateur actif. Le sacubitril/valsartan étant le seul représentant disponible d'une classe thérapeutique dénommée ARNI (angiotensine récepteur-néprilysine inhibiteur).

Au terme de ces études, plusieurs médecins se posaient une question : du fait de la diversité des études et des traitements maintenant validés comme apportant un bénéfice clinique, dans de nouvelles recommandations de traitement de l'IC-FER, quelle serait la place de ces divers traitements ?

Plusieurs hypothèses étaient préalablement envisagées faisant l'objet de

diverses publications [2-6]. Toutes ces hypothèses reposaient de fait sur la place à accorder aux traitements ayant un niveau de preuve élevé concernant leur effet bénéfique sur la mortalité totale, c'est-à-dire sur la place respective, par rapport au traitement de première intention, des IEC, des ARA 2, des ARNI, des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) et des gliflozines. Les auteurs de ces publications ont semblé s'accorder pour soit ne pas citer des traitements tels le véricigat ou l'omécantiv mecarbil, soit les réserver à des cas très particuliers. Ainsi, les hypothèses concernant le traitement de première intention de l'IC-FER étaient les suivantes :

– introduction graduelle et progressive des divers traitements en fonction de

leur apport clinique mais aussi de la chronologie de leur évaluation, et donc d'abord un IEC à faible dose, augmentée progressivement jusqu'à la dose cible, puis secondairement un bêtabloquant à faible dose, augmentée progressivement jusqu'à la dose cible, puis en cas d'aggravation ou de persistance des symptômes ou de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 35 %, un ARM puis un ARNI à la place de l'IEC, puis une gliflozine, puis... puis... ;

– prescription d'emblée des IEC et des bêtabloquants puis, selon l'évolution, un ARM ou un ARNI ou une gliflozine ;

– prescription d'emblée et rapidement de quatre classes thérapeutiques : IEC ou antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2), ou ARNI et bêtabloquant et ARM, voire même gliflozine ;

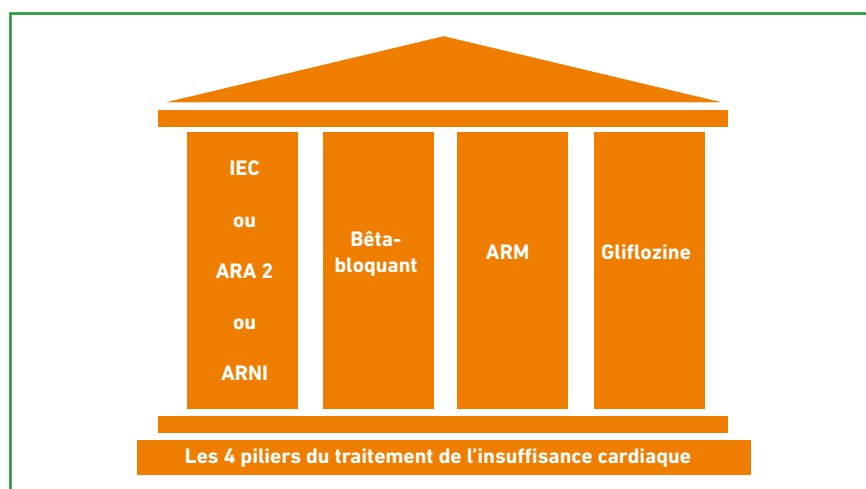


Fig. 1.

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

– maintien d'au moins une de ces quatre classes en traitement de deuxième intention.

Plus de mystère ni de conjectures : depuis juin 2021, nous savons que c'est la voie des quatre classes thérapeutiques bénéfiques sur la mortalité totale qui sont à prescrire d'emblée et aussi simultanément que possible qui a été choisie. Cette voie sera désormais dénommée celle des "quatre piliers" (fig. 1).

Quatre piliers pour le traitement initial

Ainsi, ces nouvelles recommandations proposent que, chez un patient symptomatique ayant une IC-FER démontrée, soient débutées aussi vite que possible quatre classes thérapeutiques permettant de prolonger la survie et de diminuer le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque : IEC ou ARA 2, ou ARNI **ET** bêtabloquant **ET** ARM **ET** gliflozine.

Concernant la stratégie des quatre piliers, l'ordre d'introduction de ses différents constituants n'est pas fixé et chaque médecin peut faire selon ses habitudes ou en fonction de ce qu'il pense être le mieux adapté à la situation clinique du patient. Mais ce qui est certain, c'est que dans le délai le plus court possible les quatre classes thérapeutiques principales du traitement de l'IC doivent avoir été introduites et les doses cibles des bloqueurs du système rénine angiotensine, des bêta-bloquants et des ARM doivent avoir été atteintes. L'avantage des gliflozines étant qu'elles n'ont qu'une seule dose.

Cela n'empêche pas en parallèle, si cela paraît nécessaire, d'utiliser des diurétiques à visée symptomatique ou pour diminuer rapidement les signes congestifs le cas échéant.

Ce n'est qu'une fois les quatre piliers institués et leurs doses cibles atteintes que la situation clinique sera réévaluée afin d'adapter le traitement en fonction

de l'évolution notamment clinique et de la FEVG. Cette réévaluation pourra conduire à majorer le traitement pharmacologique ou à avoir recours à des dispositifs implantables (défibrillateur, resynchronisation, fig. 2).

1. Quelles molécules et à quelles doses ?

Les recommandations précisent ce que doivent être les molécules à utiliser exclusivement parmi les quatre piliers du traitement, leurs doses de départ et leurs doses cibles (**tableau I**). Ce sont les seules molécules ayant été évaluées dans des ETC dans lesquels un bénéfice clinique a été démontré et/ou une non-infériorité par rapport au traitement de référence comparateur.

Pour deux molécules, la dose cible, au lieu d'être fixe, est comprise dans une fourchette. Car, pour l'une, l'énalapril, dans un ETC (étude CONSENSUS), la dose cible évaluée était de 40 mg par jour,

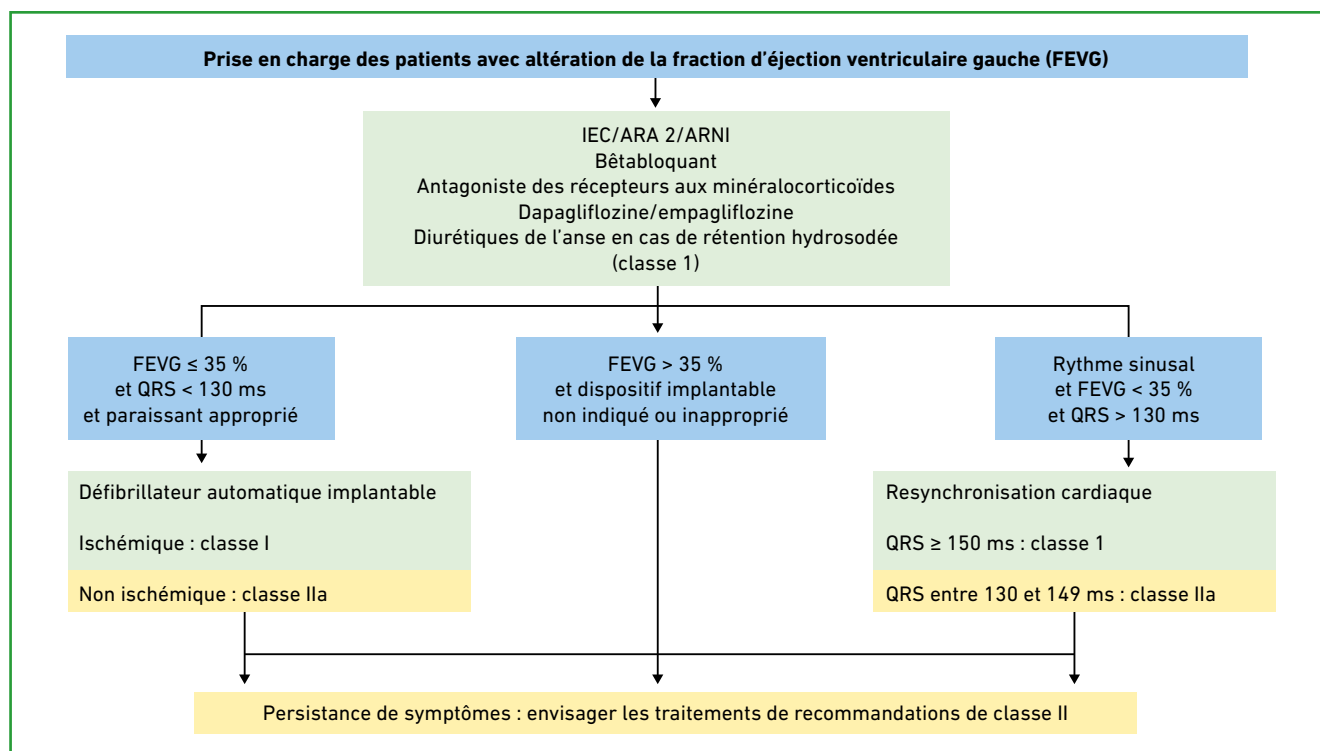


Fig. 2 : Schéma thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite des recommandations 2021 pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Classes et molécules	Dose de départ	Dose cible
IEC		
Captopril	6,25 mg 3 fois par jour	50 mg 3 fois par jour
Énalapril	2,5 mg 2 fois par jour	10 à 20 mg 2 fois par jour
Lisinopril	2,5 à 5 mg 1 fois par jour	20 à 35 mg 1 fois par jour
Ramipril	2,5 mg 2 fois par jour	5 mg 2 fois par jour
Trandolapril	0,5 mg 1 fois par jour	4 mg 1 fois par jour
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg 2 fois par jour	97/103 mg 2 fois par jour
Bêtabloquants		
Bisoprolol	1,25 mg 1 fois par jour	10 mg 1 fois par jour
Carvédilol	3,125 mg 2 fois par jour	25 mg 2 fois par jour
Métoprolol succinate à libération prolongée	12,5 à 25 mg 1 fois par jour	200 mg 1 fois par jour
Nébivolol	1,25 mg 1 fois par jour	10 mg 1 fois par jour
ARM		
Éplérénone	25 mg 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour
Spironolactone	25 mg 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour
Gliflozines		
Dapagliflozine	10 mg 1 fois par jour	10 mg 1 fois par jour
Empagliflozine	10 mg 1 fois par jour	10 mg 1 fois par jour
ARA 2		
Candésartan	4 mg 1 fois par jour	32 mg 1 fois par jour
Losartan	50 mg 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour
Valsartan	40 mg 2 fois par jour	160 mg 2 fois par jour

Tableau 1 : Molécules à utiliser exclusivement parmi les quatre piliers du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite avec leurs doses de départ et leurs doses cibles. ARA 2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 ; ARM : antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes ; ARNI : angiotensine récepteur et néprilysine inhibiteurs ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

alors que dans d'autres ETC (programme SOLVD), la dose cible était de 20 mg par jour, et pour l'autre, le lisinopril, la dose cible usuelle est de 20 mg par jour. Mais dans un ETC comparant la dose de 35 mg à celle de 2,5 à 5 mg par jour (étude ATLAS), le résultat était en faveur de la forte dose alors qu'il n'y a pas eu de comparaison à la dose de 20 mg par jour.

En pratique, il faut tenter d'atteindre les doses cibles rapportées dans le **tableau 1** car ce sont celles évaluées dans les ETC. Mais, dans ces ETC, ces doses cibles n'ont pas été atteintes chez tous les patients, l'augmentation de dose s'arrêtant à la dose maximale tolérée. Ainsi, il est plus juste de dire qu'il faut atteindre la dose maximale tolérée en espérant que cela puisse être la dose cible.

On remarquera, d'une part, que pour toutes les molécules il y a une titration à l'exception des deux gliflozines dont la dose à utiliser est unique et simple (10 mg par jour en une monoprise quotidienne) et, d'autre part, que pour les ARM, il n'y a que deux paliers, une dose de départ de 25 mg par jour puis une dose cible de 50 mg par jour.

2. Quelles places respectives potentielles pour les molécules potentielles des 4 piliers ?

Concernant les ARA 2, leur place préférentielle est celle d'une intolérance aux IEC ou aux ARNI (recommandation I, B).

Concernant les ARNI, ces recommandations précisent :

- qu'ils peuvent être utilisés à la place des IEC chez les patients n'ayant pas de contre-indication et demeurant symptomatiques sous IEC, bêtabloquant et ARM (recommandation I, B) ;
- mais aussi potentiellement en première intention à la place des IEC ;
- qu'ils peuvent être débutés à l'hôpital, c'est-à-dire chez un patient venant d'être hospitalisé pour une décompensation cardiaque (recommandation IIb).

Concernant les bêtabloquants, il est reconnu qu'il n'y a pas de critère validé justifiant qu'ils soient prescrits après ou avant les IEC, et le médecin est libre de l'ordre d'introduction respective et chronologique des IEC et des bêtabloquants. L'introduction simultanée de ces deux classes thérapeutiques est tout aussi possible. Par ailleurs, si une méta-analyse a indiqué que les bêtabloquants n'apporteraient pas de bénéfice clinique chez les patients ayant une IC-FER et une fibrillation atriale, les auteurs des recommandations jugent que, comme cet élément est issu d'une analyse rétrospective des ETC, il n'est pas suffisamment pertinent pour conduire à éviter de prescrire un bêtabloquant en cas de fibrillation atriale.

Concernant les gliflozines, elles doivent être proposées qu'il y ait ou non un diabète (recommandation I, A).

Concernant les diurétiques de l'anse, ils sont recommandés chez les patients ayant des symptômes ou signes de congestion pour diminuer les symptômes d'IC, améliorer la capacité d'exercice et diminuer le risque d'hospitalisation pour IC (recommandation I, C).

Ainsi, pour résumer, les quatre classes thérapeutiques de première ligne de l'insuffisance cardiaque peuvent aussi bien être :

- prescrites simultanément que consécutivement, et alors dans n'importe quel ordre, et notamment un des derniers traitements validés comme bénéfiques, les gliflozines, peut parfaitement être le premier prescrit ;

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

– prescrites lors d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou chez un patient ambulatoire ;
– prescrites pour le bloqueur du système rénine-angiotensine hors ARM, selon le choix du médecin en favorisant soit un IEC, soit un ARA 2, soit un ARNI. Si cette dernière classe fait l'objet de recommandations qui peuvent être de classe II ou de niveau B, rien n'empêche de l'utiliser d'emblée.

Commentaires

Le débat consistant à déterminer la chronologie et la place respective des classes thérapeutiques diminuant la mortalité dans l'IC-FER a donc été tranché et de façon simple : il faut utiliser les quatre classes bénéfiques aussi rapidement et simultanément que possible.

Certains pourraient s'étonner à plusieurs titres et se demander : *“comment les gliflozines très récemment évaluées ont-elles pu conquérir une place de première ligne ?”* et plus encore, *“comment les gliflozines ont-elles pu conquérir un statut leur permettant même d'être prescrites avant les IEC ou les bêtabloquants ?”*. Mais aussi *“comment envisager chez des patients par nature fragiles de débiter aussi rapidement que possible quatre classes thérapeutiques ? Voire même cinq si l'on y associe les diurétiques ?”*... Ou encore *“pourquoi n'avoir pas maintenu les IEC et les bêtabloquants en première ligne et les ARNI, ARM et gliflozines en cas d'aggravation ou de persistance de symptômes afin de rester en conformité avec la chronologie d'évaluation de ces molécules ?”*.

À titre personnel, je souscris pleinement au schéma proposé qui est d'une logique évidente selon les divers arguments exposés ci-après et qui tentent une synthèse d'une riche littérature [3-7] récente et de réflexions personnelles.

À l'argument *“comment envisager chez des patients par nature fragiles de débiter*

ter aussi rapidement que possible quatre voire cinq classes thérapeutiques ?”, il est possible de répondre par une analogie : quel est le nombre de traitements prescrits et d'actes thérapeutiques effectués chez un patient hautement fragile tel celui pris en charge pour un infarctus antérieur aigu ? Et pourtant, chez ce patient, chaque traitement validé mis en route dans les toutes premières heures de la prise en charge hospitalière contribue à améliorer son pronostic à court terme. Il est donc possible de prescrire plusieurs classes thérapeutiques d'emblée, notamment chez un patient hospitalisé. Dans l'IC-FER, si la plupart des ETC de référence ont été conduits chez des patients ambulatoires, plusieurs essais spécifiques et registres ont démontré que les traitements validés comme bénéfiques dans l'insuffisance cardiaque peuvent être prescrits sans risque dès la phase hospitalière chez un patient venant d'avoir une décompensation cardiaque.

Dans l'IC-FER, quatre classes thérapeutiques ont démontré qu'elles améliorent la survie et le pronostic considéré en matière d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et ces quatre classes ont été diversement associées dans les ETC sans interactions majeures et sans qu'aucune analyse en sous-groupe ne démontre qu'il existe une interaction faisant que la prescription d'une de ces classes diminue l'efficacité d'une autre. Toutefois, l'association de divers traitements peut occasionner des effets secondaires tels une insuffisance rénale en cas de déplétion volémique trop importante (diurétiques) et d'ARM et d'IEC, voire une hyperkaliémie. Le médecin doit donc associer les traitements mais respecter leurs précautions d'utilisation. Corrélativement, il est possible d'envisager que l'amélioration de la fonction rénale à moyen terme permise par les gliflozines et les ARNI devrait permettre de limiter le risque d'hyperkaliémie sous ARM et de maintenir plus longtemps la prescription de cette classe thérapeutique.

Plus encore, le bénéfice de ces classes thérapeutiques est additif et des modélisations ont montré que l'association d'un ARNI, d'un bêtabloquant, d'un ARM et d'une gliflozine diminue la mortalité totale de 73 % à 2 ans dans l'IC-FER. Exprimé autrement, la prescription de ces quatre classes à un patient ayant une IC-FER et âgé de 55 ans lui fait gagner 6 ans de vie en moyenne, son espérance de vie passant de 11,4 à 17,7 ans, et un patient âgé de 65 ans gagne 4 ans d'espérance de vie, celle-ci passant de 10,6 à 15,0 ans. Pourquoi donc ne pas prescrire d'emblée ces quatre classes ?

Plus encore et c'est là un élément fondamental, plusieurs de ces classes, selon la situation clinique, ont démontré qu'elles améliorent très rapidement le pronostic. Il s'agit notamment des gliflozines, qui diminuent significativement et dès 30 jours le risque de nouvelle hospitalisation, et des bêtabloquants qui diminuent dans les 12 mois suivant leur introduction la mortalité totale de 30 %. Le bénéfice très précoce et validé des gliflozines permet de répondre aux deux questions : *“comment les gliflozines très récemment évaluées ont-elles pu conquérir une place de première ligne ?”* et *“comment les gliflozines ont pu conquérir un statut leur permettant même d'être prescrites avant les IEC ou les bêtabloquants ?”*. Ce bénéfice très précoce des gliflozines a même incité certains auteurs à proposer cette classe thérapeutique comme premier traitement de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, et ce d'autant plus qu'elles doivent être prescrites d'emblée à leur pleine dose efficace. À noter que ces mêmes auteurs plaident aussi pour une utilisation d'emblée des ARNI à la place des IEC car, même si certaines limites ont été reconnues concernant l'étude PARADIGM-HF ayant validé le bénéfice du sacubitril/valsartan, cette molécule réduit la mortalité totale par rapport aux IEC : pourquoi en faire alors une molécule de “deuxième choix” ?

Enfin, il est facile de répondre à la question *“pourquoi n'avoir pas maintenu*

les IEC et les bêtabloquants en première ligne et les ARNI, ARM et gliflozines en cas d'aggravation ou de persistance de symptômes afin de rester en conformité avec la chronologie d'évaluation de ces molécules?".

Premièrement, les quatre piliers de l'insuffisance cardiaque réduisent tous les quatre la mortalité totale, et ce de façon indépendante les uns des autres et de façon additive.

Deuxièmement, l'insuffisance cardiaque est une maladie de mauvais pronostic justifiant de ne pas attendre pour prescrire les traitements pouvant en modifier l'évolution.

Troisièmement, si l'on attend que le patient s'aggrave ou reste symptomatique après avoir débuté une ou deux classes (IEC et bêtabloquants) pour ajouter une nouvelle classe, tout indique qu'on lui a fait perdre une chance, celle de bénéficier tout de suite d'un traitement bénéfique. Par ailleurs, attendre qu'il s'aggrave ou qu'il reste symptomatique nécessite d'adopter une définition de l'aggravation ou de la persistance de symptômes et, selon cette définition, de reculer plus ou moins la mise en route de traitements bénéfiques sur la mortalité et permettant de réduire l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Enfin, la pratique clinique ne permet pas de revoir suffisamment précocement et régulièrement des patients insuffisants cardiaques afin de savoir s'ils restent symptomatiques ou non. La prescription d'emblée des traitements bénéfiques paraît donc la mieux adaptée pour améliorer le pronostic.

Tous les éléments sont donc présents pour inciter à prescrire aussi vite que possible les traitements apportant un bénéfice clinique dans l'IC-FER. Mais plus encore, cette stratégie ne doit pas être réservée aux seuls patients qui sont ou qui viennent d'être hospitalisés mais est aussi à proposer à tout patient symptomatique chez lequel est découverte

une IC-FER, notamment chez un patient ambulatoire et suivi en consultation.

Trois étapes : assurer la logistique

1. Assurer la logistique ou le "service après-vente"

Un autre argument majeur pour une telle stratégie est que plusieurs registres ont démontré que la prescription des classes thérapeutiques validées et l'atteinte des doses cibles étaient loin d'être optimales alors que l'enjeu en est vital, au sens propre du terme.

Dès lors, pourquoi attendre ? Pourquoi ne pas tout faire pour assurer que les traitements bénéfiques soient prescrits, le soient rapidement et le soient aux doses bénéfiques ? Où et quel peut être le problème à une telle stratégie si ce n'est celui d'assurer la logistique permettant d'atteindre cet objectif ? Comme le disaient récemment les auteurs d'un article [4] sur la mise en route rapide des quatre piliers de l'insuffisance cardiaque "Inertie : connaissez votre ennemi". Ils proposaient une stratégie en trois étapes (fig. 3) :

- débuter le traitement ;
- optimiser le traitement ;
- réévaluer le patient et le traitement.

Ainsi, il convient en 2021 d'être convaincu du bien-fondé de cette stratégie mais plus encore de tout faire pour assurer sa réussite. Cela veut dire qu'il faut se rendre disponible pour voir en consultation – ou revoir en consultation dans les 8 à 15 jours après que le traitement ait été débuté – un patient ayant une IC-FER afin de veiller à l'atteinte de l'objectif. Lors de cette consultation, les points à vérifier sont les suivants :

- le statut fonctionnel du patient afin d'adapter éventuellement les doses de diurétiques ;
- la tolérance des traitements en cours, notamment en matière tensionnelle et rénale ;
- la réalité de la prescription des quatre piliers et, le cas échéant, la raison de la non-prescription d'un ou plusieurs de ces éléments ;
- le schéma à proposer pour augmenter les doses des traitements justifiant une titration afin d'atteindre dans des délais optimaux les doses maximales tolérées les plus proches possibles des doses cibles.

Dans l'article du *JAMA Cardiology* [5], Fonarow GC *et al.* proposaient un schéma chronologique permettant d'atteindre l'objectif d'une prescription des quatre piliers aux doses cibles (**tableau II**) et reposant sur une modélisation à partir des études COPERNICUS, EMPHASIS-HF, PIONEER-HF et EMPEROR-Reduced.

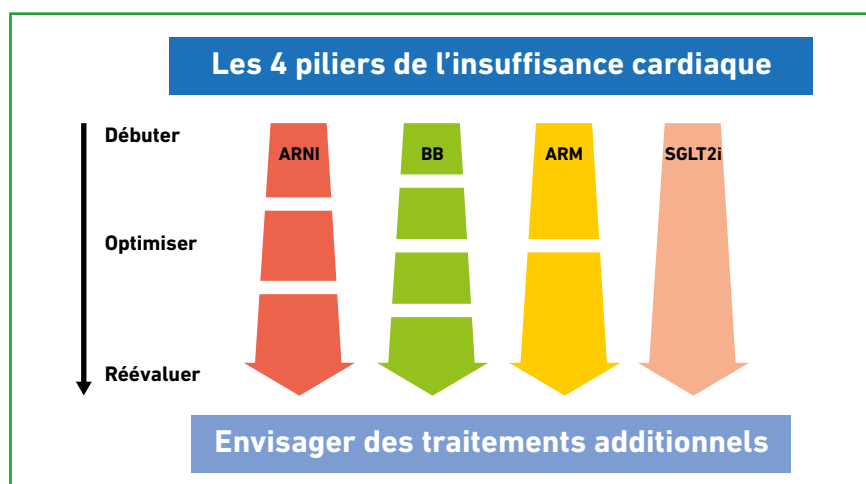


Fig. 3 : Stratégie de prise en charge de l'insuffisance cardiaque : 4 piliers et 3 étapes.

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

Effets des traitements		Classes	Schéma chronologique devant permettre la prescription rapide des 4 piliers de l'IC aux doses cibles ou aux doses maximales tolérées				
Critères	Diminution du risque		Jour 1	Jours 7 à 14	Jours 14 à 28	Jours 21 à 42	Après jour 42
Décès CV ou hospitalisation pour IC	42 %	ARNI	Débuter à faible dose	Continuer	Augmenter la dose en fonction de la tolérance	Augmenter la dose en fonction de la tolérance	Maintien de la dose ou augmentation si pas encore fait
Décès	25 %	Bêta-bloquant	Débuter à faible dose	Augmenter la dose en fonction de la tolérance	Augmenter la dose en fonction de la tolérance	Augmenter la dose en fonction de la tolérance	Considérer les dispositifs implantables ou la correction percutanée d'une insuffisance mitrale secondaire
Décès CV ou hospitalisation pour IC	37 %	ARM	Débuter à faible dose	Continuer	Augmenter la dose en fonction de la tolérance	Continuer	Envisager les traitements des formes s'aggravant
Décès, hospitalisation pour IC ou visite urgente pour aggravation de l'IC	58 %	Gliflozine	Débuter	Continuer	Continuer	Continuer	Prendre en charge les comorbidités

Tableau II : Schéma proposé pour atteindre rapidement la prescription des quatre piliers de l'IC-FER aux doses cibles recommandées. ARM : antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes ; ARNI : angiotensine 2 récepteur et néprilysine inhibiteur ; CV : cardiovasculaire ; IC : insuffisance cardiaque.

Dans un tel schéma, le jour 1 correspond à celui de l'affirmation du diagnostic et, dès ce jour, les quatre classes de référence doivent être débutées, celles justifiant une titration par la faible dose de départ telles qu'indiquées dans le **tableau II**. Il s'agit de l'étape 1 : débuter dès que possible les quatre piliers.

Puis, dans le mois et demi qui suit, le patient doit être revu 3 fois afin d'augmenter les doses en fonction de la tolérance jusqu'aux doses cibles ou aux doses maximales tolérées. Il s'agit de l'étape 2 : optimiser le traitement.

Après ce premier mois et demi, en fonction de l'évolution clinique et de la FEVG, les stratégies de deuxième ligne pourront le cas échéant être envisagées. Il s'agit de l'étape 3 : réévaluer le patient et le traitement.

En synthèse

Les auteurs des recommandations de 2021 pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection

réduite ont évolué au-delà de l'analyse des données des essais cliniques pouvant conduire à respecter la chronologie d'évaluation des traitements de l'IC-FER. Tout indique qu'ils ont pris en compte le fait que les traitements bénéfiques procurent des bénéfices indépendants les uns des autres, additionnels et précoces, et qu'ils ont aussi pris en compte l'analyse des registres de prescription dans l'insuffisance cardiaque qui montrent que les traitements bénéfiques, soit ne sont pas tous prescrits, soit le sont trop tardivement, soit pas aux doses cibles.

Ces recommandations proposent donc une stratégie opérationnelle pour faire en sorte qu'un bénéfice clinique maximal puisse être apporté aux patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire réduite : prescrire d'emblée et rapidement l'ensemble des traitements bénéfiques. Aux cardiologues de passer à la pratique.

BIBLIOGRAPHIE

1. TERAMOTO K, TROMP J, LAM CSP. Heart failure or heart success? *Cardiovasc Res*, 2021;117:e29-e34.

2. McMURRAY JJV, PACKER M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation*, 2021;143:875-877.
3. ROSANO G, QUEK D, MARTÍNEZ F. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Recent Data and Implications for Practice. *Card Fail Rev*, 2020;6:e31.
4. STRAW S, MCGINLAY M, WITTE KK. Four pillars of heart failure: contemporary pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Open Heart*, 2021;8:e001585.
5. GREENE SJ, BUTLER J, FONAROW GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure-Optimizing Therapy With the Need for Speed. *JAMA Cardiol*, 2021;6:743-744.
6. CHEW DS, MARK DB. Dapagliflozin-Does Cost Make 4-Pillar Heart Failure Therapy Too Herculean a Labor for Medicine? *JAMA Cardiol*, 2021;6:875-876.
7. VADUGANATHAN M, CLAGGETT BL, JHUND PS *et al*. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*, 2020;396:121-128.

I 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 glucocentrée. 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.

Vyndaqel® 61 mg dans l'amylose à transthyréline avec cardiomyopathie

Vyndaqel® (tafamidis) 61 mg est désormais disponible et remboursé à 65 % en France comme traitement de première intention de l'amylose à transthyréline de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM). Il s'agit du premier et seul traitement autorisé en Europe dans l'ATTR-CM ayant démontré une réduction de la mortalité et de la fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire chez les adultes souffrant d'une amylose à transthyréline avec cardiomyopathie.

La Commission de la Transparence de la Haute Autorité de santé avait publié en octobre 2020 un avis favorable au remboursement de Vyndaqel® 61 mg considérant qu'il apportait une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge de ces patients. La Commission positionne Vyndaqel® comme un traitement de première intention de l'amylose à transthyréline avec cardiomyopathie.

Vyndaqel® 61 mg est un médicament de liste I, soumis à prescription initiale hospitalière réservée aux cardiologues hospitaliers. Le renouvellement du traitement peut être effectué par tout cardiologue hospitalier ou de ville, au rythme d'une fois par an au minimum, le traitement nécessitant en effet un suivi cardiologique régulier. Dans l'intervalle, le renouvellement est non restreint et peut donc être effectué par tout médecin dans les conditions de droit commun.

J.N.

D'après un communiqué du Laboratoire Pfizer

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

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

L'étude EMPEROR-Preserved. Objectif et résultats principaux

- L'étude EMPEROR-Preserved est un essai thérapeutique contrôlé démontrant que l'empagliflozine est supérieure au placebo pour améliorer le pronostic clinique de patients symptomatiques et stables ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FEVG supérieure à 40 %), qu'ils soient ou non diabétiques.
- L'empagliflozine est donc le premier traitement apportant un bénéfice clinique dans une maladie fréquente, coûteuse et jusqu'à présent dénuée de traitement au bénéfice validé.

L'étude EMPEROR-Preserved. Analyses complémentaires et discussion

- L'étude EMPEROR-Preserved consacre l'empagliflozine comme premier traitement apportant un bénéfice clinique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, maladie jusqu'ici dénuée de traitement au bénéfice validé.
- Une étude complémentaire a démontré qu'un effet clinique favorable du traitement s'exerce dès le 18^e jour de traitement.
- L'étude soulève cependant la question d'un bénéfice clinique effectif chez les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 60 %.
- L'empagliflozine améliore la fonction rénale qu'il y ait ou non insuffisance cardiaque.

Comment prescrire une gliflozine qu'il y ait ou non un diabète ?

- La prescription d'une gliflozine repose sur quelques règles simples et peu nombreuses.
- Chez le diabétique de type 2, elles n'induisent pas d'hypoglycémie mais peuvent majorer le risque d'hypoglycémie des insulinosécréteurs et de l'insuline, et il faut diminuer les doses de ces traitements lorsqu'ils sont préalablement en cours.
- Chez les diabétiques et les non-diabétiques, il faut prévenir le patient du risque d'infection génitale ou urinaire et du risque très rare d'acidocétose, et prodiguer les conseils adaptés pour réduire ces risques.

Recommandations de l'ESC 2021 pour l'IC

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

- De nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ont été publiées par l'ESC en août 2021.
- Trois phénotypes d'insuffisance cardiaque sont individualisés en fonction de la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et, en cela, ces recommandations reprennent les éléments de la définition universelle de l'insuffisance cardiaque parue en mars 2021.
- Le fait d'avoir individualisé un phénotype dénommé insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyennement réduite est l'objet de réflexions multiples.

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

Les recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : 4 piliers, 3 étapes

- De **nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque** ont été publiées par la Société européenne de cardiologie en août 2021.
- Quatre classes thérapeutiques font maintenant partie du traitement de première ligne de l'insuffisance à fraction d'éjection réduite. Surtout, elles doivent être prescrites aussi précocement que possible dans un ordre laissé au choix du médecin prescripteur : il s'agit des **quatre piliers du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite**.
- Le principe de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite pourrait se résumer à trois étapes :
 - **débuter dès que possible** les quatre piliers du traitement ;
 - **optimiser** les quatre piliers du traitement ;
 - **réévaluer** le patient et le traitement.

réalités

CARDIOLOGIQUES

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Cardologiques*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :



■ Revues générales

Vers une association de traitements hypolipémiantes d'emblée en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde

RÉSUMÉ : L'abaissement des cibles thérapeutiques du LDL-c recommandées en 2019 en post-infarctus et la disponibilité en France depuis 2020 des inhibiteurs de PCSK9 dans cette population font discuter de la stratégie la plus adaptée pour l'ensemble du traitement hypolipémiant. Basée sur les résultats des études cliniques et observationnelles, sur les effets prévisibles des statines et de l'ézétimibe sur le niveau du LDL-c ainsi que sur des considérations de prescription observées en pratique, une stratégie d'utilisation de l'association systématique et d'emblée de statines de forte intensité + ézétimibe se discute. Dix arguments en faveur de cette stratégie sont décrits.



F. SCHIELE

CHU de Besançon, Service de Cardiologie,
EA 3920, Université de Bourgogne-Franche Comté,
BESANÇON.

La démonstration du caractère causal du LDL-c dans l'athérosclérose et surtout les démonstrations d'efficacité, non seulement des statines mais de l'ézétimibe et des inhibiteurs de PCSK9, expliquent pourquoi les recommandations internationales [1, 2] ont considérablement modifié, dans un sens de renforcement, l'utilisation des traitements hypolipémiants.

Cela est particulièrement évident chez les patients admis pour un syndrome coronarien aigu (SCA) chez lesquels la baisse du LDL-c doit être à la fois intense et urgente.

Bien que les recommandations proposent une stratégie par étapes (statines puis ézétimibe, puis inhibiteurs du PCSK9), dans cette situation particulière, on peut aisément avancer 10 raisons pour associer statines de forte intensité et ézétimibe dès la phase aiguë d'un SCA.

Dix raisons d'associer statines de forte intensité et ézétimibe d'emblée en cas de SCA

Il s'agit de raisons scientifiques (1-5), de pratique quotidienne (6-9) et médico-économiques (10).

1. Le bénéfice clinique d'une baisse du LDL par statines de forte intensité à la phase initiale d'un SCA

Chez les patients admis pour un SCA, la démonstration du bénéfice clinique des statines a été fournie par une série d'études comparant statines *versus* placebo dans les 4 premiers jours d'un SCA. Avec des statines à dose modérée (étude Florida avec la fluvastatine ou PACT avec la pravastatine), malgré une tendance favorable, les résultats n'ont pas été probants. Avec des statines de forte intensité (étude MIRACL avec l'atorvastatine 80 mg [3]), une réduction du critère combiné (mortalité totale, arrêt

I Revues générales

cardiaque, hospitalisation urgente pour récurrence d'ischémie, accident vasculaire cérébral [AVC] ou revascularisation) a été observée, de 17,8 % à 14,8 % ($p = 0,045$) dans un délai très court de 4 mois.

Dans l'étude PROVE-IT [4], la comparaison d'une statine de moyenne (pravastatine 40 mg/j) *versus* forte intensité (atorvastatine 80 mg/j) a montré l'intérêt de la plus forte intensité, quel que soit le niveau initial du LDL-c avec une réduction relative de 16 % du critère composite. Les analyses secondaires de cette étude ont montré que le bénéfice de la baisse plus importante du LDL-c en cas de SCA est très précoce puisque visible dès le 15^e jour, et qu'il est maintenu et amplifié au long cours.

Depuis 2004, les statines doivent être données dès la phase initiale d'un SCA, à forte intensité et sans tenir compte du LDL-c basal.

2. Le bénéfice clinique d'une baisse du LDL par statines de forte intensité avant une angioplastie

Les statines ont des effets indépendants du LDL-c, appelés pléiotropes, en particulier sur l'inflammation. Une démonstration de ce type d'effet se trouve dans les études testant l'intérêt de traiter par statine avant une angioplastie coronaire : dans l'étude SECURE-PCI [5], le bénéfice d'une prescription d'atorvastatine avant *versus* 24 heures après l'angioplastie a été montré chez les patients admis avec STEMI.

Une méta-analyse [6] colligeant les résultats des études randomisées a confirmé le bénéfice des statines avant une angioplastie coronaire avec moindre dommages myocardiques sur la base de la libération de troponine.

Comme, dans la majorité des cas, les patients admis pour un SCA bénéficient d'une coronarographie et d'une angioplastie, l'utilisation précoce de statines à l'admission d'un SCA est donc doublement justifiée.

3. Le bénéfice clinique d'une baisse du LDL-c en dessous de 70 mg/dL par l'association statines et traitements "non statines"

Lors du design de l'étude IMPROVE-IT [4], deux buts ont été considérés : d'une part, l'intérêt d'une baisse précoce du LDL-c en dessous de la cible de 70 mg/dL et, d'autre part, l'utilisation d'un traitement "non statines" (l'ézétimibe en l'occurrence), et donc sans l'effet pléiotrope reconnu aux statines. Combinée à un traitement par simvastatine 80 mg ou 40 mg/j, l'association de 10 mg d'ézétimibe a permis de réduire le niveau du LDL-c de 20 % (en moyenne, 54 mg/dL contre 69 mg/dL dans le groupe contrôle). Cette baisse supplémentaire du LDL-c a été associée à une réduction du risque relatif d'événements cardiovasculaires de 6 % et même de 9 % si on compte l'ensemble des événements sur la durée du suivi de 6 ans (donc les événements cumulés car certains patients ont eu plusieurs événements) [7]. Cette même étude a montré une très bonne tolérance de l'ézétimibe.

Les deux études avec les inhibiteurs du PCSK9 (ODYSSEY-OUTCOMES [8] et FOURIER [9]) ont confirmé que l'abaissement du LDL-c bien en dessous de la valeur de 70 mg/dL est associé à un bénéfice clinique d'autant plus important que la baisse (en valeur absolue) est importante. Ainsi, avec l'évolocumab il y a eu une réduction des événements cardiovasculaires de 15 % (rapport de cotes = 0,85, intervalle de confiance = 0,79 ; 0,92) en 2,2 ans (9,9 % *versus* 11,3 %) et avec l'alirocumab, une réduction relative de 15 % (rapport de cotes = 0,85, intervalle de confiance = 0,73-0,95) en 2,8 années (réduction du risque en valeur absolue : 9,5 % *versus* 11,1 %), incluant une baisse de la mortalité toutes causes dans cette étude [10].

Des molécules non statines qui abaissent le LDL-c peuvent être associées aux statines ; l'association est bien tolérée, en particulier sur le plan musculaire.

4. L'effet particulier de la baisse du LDL-c dans les suites immédiates d'un SCA

Si on considère la baisse du LDL-c en valeur absolue et la durée d'exposition aux traitements, on doit admettre que, quelle que soit la méthode utilisée pour obtenir la baisse du LDL-c, chaque réduction de 38 mg/dL (1 mmol/L) du LDL-c est associée à une réduction relative du risque de 20 % par année de traitement [11]. Comme les patients en post-SCA sont à très haut risque, la baisse du LDL-c est particulièrement efficace dans cette population.

Dans les études utilisant les inhibiteurs de PCSK9 (FOURIER et ODYSSEY-OUTCOMES), le bénéfice clinique s'est avéré particulièrement important quand le traitement est débuté précocement après un SCA : dans l'étude ODYSSEY-OUTCOMES, le délai moyen entre les SCA et la randomisation était de 2 mois, et l'étude a montré une baisse de mortalité [10].

L'étude FOURIER, avec l'évolocumab, a inclus des patients en situation stable, mais 5 711 d'entre eux avaient un SCA de moins d'un an. La comparaison de l'effet de l'addition d'évolocumab selon l'ancienneté de l'infarctus (plus ou moins d'un an) montre que le bénéfice est 3 fois plus important en cas de SCA récent [12].

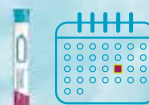
En cas de SCA, l'association systématique de statines + ézétimibe permet une baisse rapide et profonde du LDL-c.

5. L'efficacité et la sécurité d'un LDL-c bas sous traitement

Le lien de causalité qui a été établi entre le LDL-c et l'athérosclérose [13] indique implicitement que la relation entre le niveau du LDL-c et le risque cardiovasculaire est continue et donc se prolonge même pour des niveaux bas de LDL-c. La confirmation de la sécurité d'abaisser à un niveau très bas < 40 ou même < 20 mg/dL le LDL-c vient des études


Praluent®
alirocumab

**SEUL INHIBITEUR DE PCSK9 DISPONIBLE
EN 1 SEULE INJECTION PAR MOIS**



300 mg



Pour les patients qui
nécessitent une
diminution de plus de
60% du LDL-c

**Il a survécu à un SCA*,
aidez-le maintenant à réduire son risque
cardiovasculaire avec PRALUENT®**



* SCA= Syndrome Coronarien Aigu

** LDL-C : Low Density Lipoprotein-Cholesterol (cholestérol à lipoprotéines de faible densité)



MALADIE CARDIOVASCULAIRE ATHÉROSCLÉREUSE ÉTABLIE

Praluent® est indiqué chez les adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant les taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Pour les résultats des études concernant les effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique propriétés pharmacodynamiques des mentions légales.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Praluent® doit être utilisé en 3^e intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (statine + ezétimibe) uniquement chez les patients adultes ayant un antécédent de SCA récent et non contrôlés (LDL-c $\geq$ 0.7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

La place de Praluent® ne peut pas être établie chez les patients de plus de 75 ans.

Dans les autres situations, Praluent® n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (Avis de la CT du 3 février 2021).

Médicament d'exception. Prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique et les arrêtés du 08/12/2020 et 06/07/2021 relatifs à la demande d'accord préalable.

Pour l'initiation ou le renouvellement du traitement, prise en charge soumise à l'accord préalable de l'assurance maladie.

Liste I. Rem. Séc. Soc. : 65%- Collect.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie-diabétologie-nutrition ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.

SANOFI 

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code :
ou directement sur le site internet :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Revue générale

avec les inhibiteurs du PCSK9 [14], mais avec la limite d'un suivi relativement court. Dans une étude ancillaire de IMPROVE-IT [15] où la durée de suivi a été de l'ordre de 6 ans, les patients qui avaient un LDL-c < 30 mg/dL (très majoritairement avec l'association statines + ézétimibe) n'ont pas eu d'effet secondaire mais, au contraire, une meilleure protection du risque cardiovasculaire.

Une prescription systématique de statines de forte intensité + ézétimibe pourrait générer des patients avec un niveau de LDL-c bas, mais sans que cela représente un risque thérapeutique.

6. Suivre les recommandations ESC

S'il n'est pas clairement proposé d'utiliser une association statines + ézétimibe à la phase aiguë d'un SCA, les recommandations européennes ont mis en avant une cible thérapeutique double pour les patients à très haut risque cardio-

vasculaire : à la fois obtenir une valeur du LDL-c de moins de 55 mg/dL et une baisse du LDL-c de plus de 50 %.

Dans les mêmes recommandations [2], deux tableaux montrent l'effet prévisible de la diététique-mode de vie et celui des traitements hypolipémiants. Il en ressort que l'impact de la diététique est important sur un grand nombre de facteurs, mais pas particulièrement sur le LDL-c ; la baisse est estimée entre 0 et 15 %, celle des statines de forte intensité de 50 % et jusqu'à 65 % si on associe l'ézétimibe. Le médecin prescripteur peut donc estimer, en fonction du LDL-c basal et de sa prescription, la valeur de LDL-c attendue, en particulier la faible probabilité d'atteindre un LDL-c < 33 mg/dL dès que le LDL-c basal est > 110 mg/dL, soit la majorité des patients.

Chez les patients avec un SCA qui déclarent une intolérance aux statines, il est raisonnable de limiter l'intensité des statines. Généralement bien toléré,

l'ajout d'ézétimibe devrait être considéré de façon systématique, au moins pour tenter d'atteindre une baisse de 50 % du LDL-c basal, second élément de la cible proposée par l'ESC et endossée par la SFC. Si on considère le second critère de la cible thérapeutique, c'est-à-dire une réduction de plus de 50 % du LDL-c basal, on arrive à la même logique d'utiliser un traitement associant l'ézétimibe : les statines de forte intensité ont une capacité de baisse du LDL-c de 50 % ; pour obtenir > 50 % il est logique de requérir l'association avec l'ézétimibe. Il ressort de ces estimations d'effet que les recommandations ESC conduisent à utiliser l'association statines + ézétimibe d'emblée.

Si on adopte la "médecine basée sur les preuves", l'association doit être débutée dans les 10 jours suivant le SCA, comme cela était le cas dans l'étude IMPROVE-IT qui a montré l'intérêt de l'ézétimibe [16].

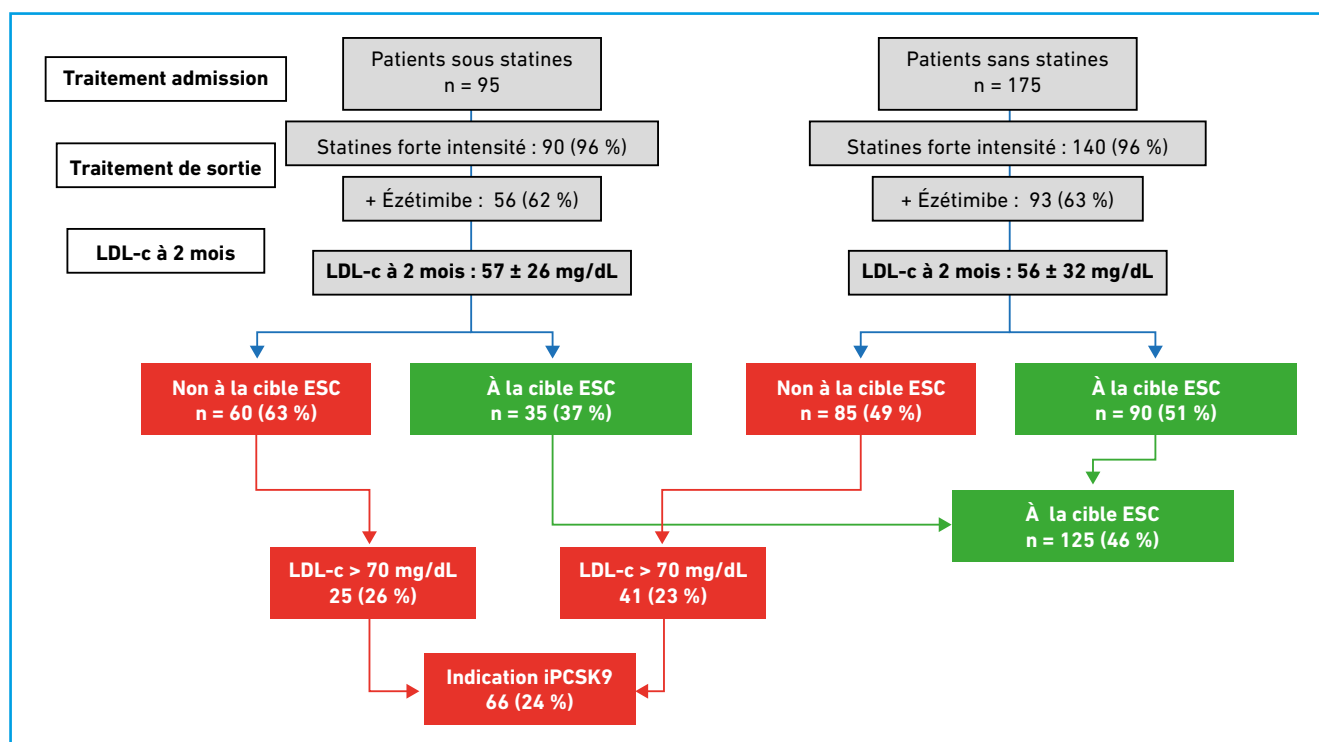


Fig. 1 : Résultat de l'application d'une stratégie de traitement hypolipémiant avant la sortie post-infarctus, d'après Buonvino *et al.* [18]. Avec une prescription de sortie associant statines de forte intensité chez 96 % des patients et ézétimibe chez 62 %, le LDL-c moyen à 2 mois est de 57 ± 26 mg/dL, et 46 % des patients sont à la cible thérapeutique ESC 2019 et 24 % des patients non à la cible gardent un LDL-C > 70 mg/dL.

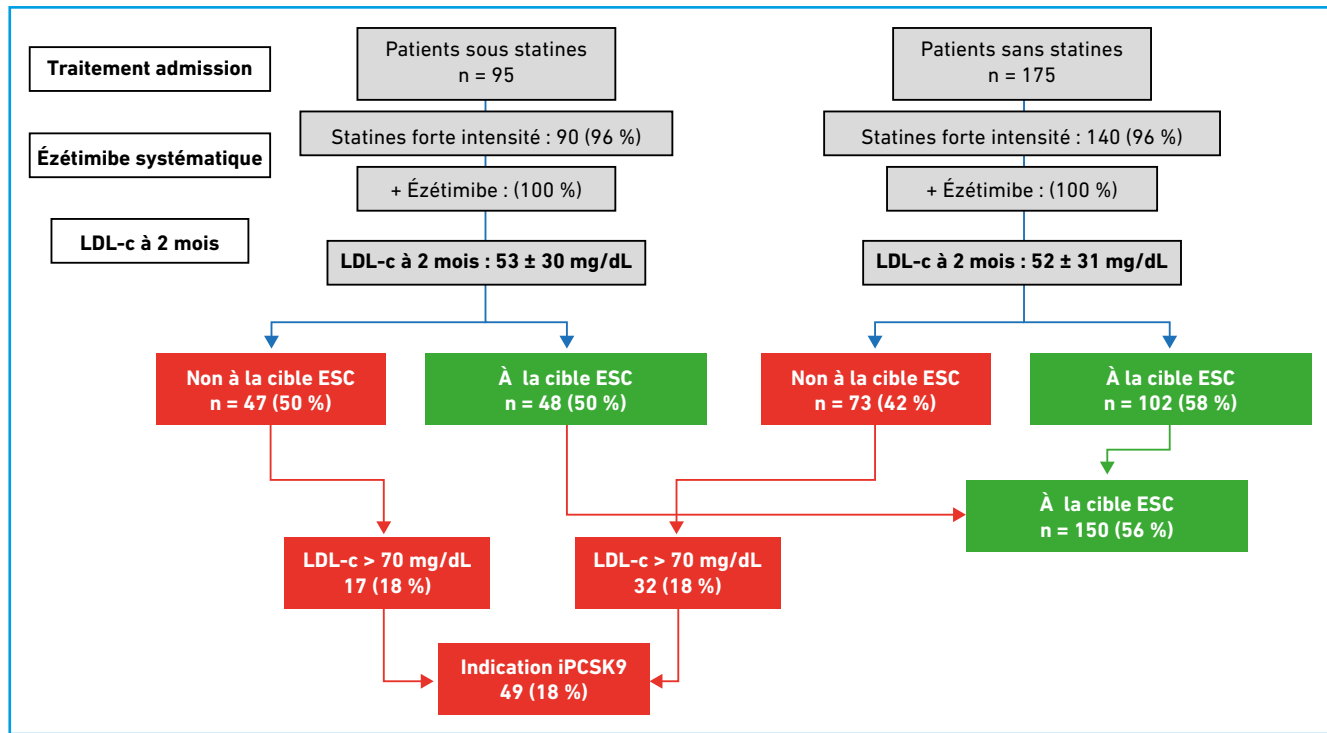


Fig. 2 : Résultat d'étude de sensibilité en faisant l'hypothèse d'un traitement de sortie associant statines de forte intensité pour 96 % des patients et ézetimibe pour 100 % d'après Buonvino *et al.* [18]. Le LDL-c moyen à 2 mois serait de 53 ± 30 mg/dL, 56 % des patients seraient à la cible thérapeutique de l'ESC 2019 et 18 % des patients auraient un LDL-c > 70 mg/dL.

7. L'atteinte des cibles en routine

En 2017, un groupe de cardiologues français a proposé un algorithme de prescription qui pourrait s'appliquer pour atteindre la cible de LDL-c proposée par l'ESC. Cet algorithme cherchait en effet à atteindre une valeur de 55 mg/dL (valeur justifiée par les résultats de l'étude IMPROVE-IT) [17]. Dans cette stratégie, l'ajout de l'ézetimibe n'était pas systématique, mais réservé aux patients pour lesquels l'estimation de l'effet du traitement ne permettait pas d'atteindre la cible. Dans une étude observationnelle [18], l'application de cet algorithme n'a permis d'atteindre un LDL-c < 55 mg/dL que chez 45 % des patients et en faisant l'hypothèse d'utilisation de l'association pour tous les patients, la cible n'aurait été atteinte que pour 55 % d'entre eux, alors que seuls 3 % auraient eu un LDL-c < 30 mg/dL (**fig. 1**).

Un algorithme de traitement hypolipémiant permet d'atteindre la cible de

LDL-c dans 45 % des cas, mais associer systématiquement statines de forte intensité et ézetimibe permet d'atteindre la cible dans 55 % des cas.

8. Faciliter l'action du médecin traitant et du cardiologue durant le suivi

Les études de registre, y compris les plus récentes, montrent que la stratégie d'intensification du traitement hypolipémiant est peu suivie, en particulier après un SCA : dans EURO-ASPIRE V [19], comme dans DYSIS II [20], seuls 20 % des patients avaient un LDL-c < 70 mg/dL dans les suites d'un SCA, très peu avaient de l'ézetimibe et, quand le traitement de sortie d'hospitalisation a été modifié, c'était plus souvent à la baisse que pour une intensification. Si l'absence d'optimisation est connue, les causes le sont moins : l'inconfort du médecin généraliste ou du cardiologue pour intensifier un traitement donné en sortie d'hospitalisation est rarement

décrié. Pourtant, intensifier le traitement chez un patient qui ne se plaint de rien (sauf d'avoir déjà trop de médicaments) en risquant de déclencher une intolérance musculaire est difficile.

Une stratégie de traitement maximal oral d'emblée, statines + ézetimibe dès la sortie aurait l'avantage de ne plus demander à d'autres prescripteurs d'intensifier le traitement mais plutôt de le réduire en cas d'intolérance.

9. Éviter la perte d'adhésion par un comprimé combiné

L'arrêt des traitements sur décision du patient lui-même (en fait, souvent sans cause particulière) est fréquent pour les traitements de prévention car le bénéfice n'est pas perceptible alors que les effets secondaires, vrais ou supposés, le sont. Ce phénomène a été bien observé en France où les statines ont été (et sont encore) la cible d'informations

Revue générale

négatives diffusées dans les médias et sur internet. Les chiffres de perte d'adhésion au traitement sont difficiles à obtenir car il faut colliger le suivi des prescriptions au long cours. Par l'accès à la base SNDS, il a été possible de suivre l'intensité et l'adhésion des traitements hypolipémiants en France chez 164 565 patients ayant une prescription de traitement hypolipémiant pour infarctus entre 2011 et 2013 et suivis jusqu'en 2015 [21].

Ces données de "vraie vie" indiquent que les patients qui ont un traitement de forte intensité ont moins tendance à l'interrompre que ceux qui ont des intensités modérées (il n'y a que 5 % de patients avec des faibles intensités) et que le manque d'adhésion contribue de façon très importante au risque résiduel (le risque relatif d'événement cardiovasculaire augmente de 10 % pour 10 % de baisse de l'adhésion).

Parmi les facteurs qui influent sur l'adhésion, on trouve l'âge (les plus jeunes sont les moins compliants), le niveau socio-éducatif (les plus éduqués sont les moins adhérents), le niveau de remboursement et la complexité du traitement. Pour ce dernier facteur, l'utilisation de comprimés combinés permet d'améliorer la compliance [22]. Dans le cas de l'association statines + ézétimibe, ces comprimés d'association fixe existent, y compris sous forme de générique, et leur efficacité a été vérifiée dans les études observationnelles sur la compliance et sur les valeurs lipidiques [23].

La prescription de l'association statines + ézétimibe sous forme d'association fixe n'augmente pas le risque de non-adhésion.

10. Optimiser l'utilisation des iPCSK9

Le remboursement des traitements inhibiteurs du PCSK9 dans l'indication de post-infarctus a été accepté en septembre 2020 à la condition que les patients aient un traitement "maxi-

mal toléré", incluant l'ézétimibe, et qu'ils gardent sous ce traitement un LDL-c > 70 mg/dL. Si, comme dans les études observationnelles européennes (EURO-ASPIRE V ou Dysis II), près de 80 % des patients post-SCA ont un LDL-c > 70 mg/dL, on pourrait penser que les inhibiteurs de PCSK9 pourraient être indiqués pour une très forte majorité des patients. En fait, non. Dans ces études, les statines de forte intensité n'ont été utilisées en moyenne que dans moins de 2/3 des cas et l'ézétimibe dans moins de 10 %. D'après une étude de sensibilité, l'utilisation d'emblée de l'association statines de forte intensité + ézétimibe permet de limiter à 18 % le taux de patients qui, à 2 et à 6 mois, gardent un LDL-c > 70 mg/dL (**fig. 2**) [18].

Si, pour tous les patients, un effort d'éducation doit être fait pour obtenir la poursuite du traitement, la prescription d'inhibiteurs du PCSK9 resterait très limitée et tout à fait en accord avec la demande d'accord préalable actuellement en vigueur. Enfin, comme les études l'ont montré, si un patient doit avoir ce type de traitement, il est important qu'il puisse le débiter dans les délais les plus brefs après son SCA pour en tirer tout le bénéfice [12].

POINTS FORTS

- Les statines de forte intensité sont recommandées à l'admission d'un patient avec syndrome coronarien aigu, quel que soit le niveau basal du LDL-c.
- L'intérêt clinique d'associer l'ézétimibe aux statines a été montré pour une prescription à la phase aiguë et poursuivi sur le long terme.
- Une association précoce permet d'augmenter le taux de patients qui atteignent immédiatement les cibles thérapeutiques recommandées, est applicable de façon très simple et évite un processus d'intensification du traitement durant le suivi qui n'est pas réalisé.
- L'association d'emblée permet de décider, dans un délai optimal, si le patient est éligible à un traitement par inhibiteurs de PCSK9.

Conclusion

La décision du remboursement des inhibiteurs de PCSK9 en France, en particulier pour les patients en post-infarctus qui gardent un LDL-c > 70 mg/dL sous "traitement hypolipémiant maximal toléré", devrait marquer un tournant pour nos pratiques. Théoriquement, grâce à trois lignes thérapeutiques, tous les patients coronariens peuvent avoir une prévention secondaire très efficace avec un LDL-c < 70 mg/dL. En pratique quotidienne, la mise en route de ces traitements, en conformité avec les recommandations et les conditions de remboursement, reste à définir.

À une stratégie par étapes, qui impose une intensification durant le suivi basée sur le bilan lipidique, s'oppose la prescription systématique d'une association de statines forte intensité + ézétimibe, dès la phase aiguë d'un SCA et sans condition de niveau de LDL-c basal.

L'avenir nous dira quelle sera la stratégie réellement applicable, simple, peu onéreuse et qui satisfera les arguments scientifiques, théoriques et pratiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018;39:119-177.
2. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.
3. SCHWARTZ GG, OLSSON AG, EZEKOWITZ MD *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001;285:1711-1718.
4. CANNON CP, BRAUNWALD E, MCCABE CH *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004; 350:1495-1504.
5. BERWANGER O, SANTUCCI EV, DE BARROS ESPGM *et al.* Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018;319:1331-1340.
6. PATTI G, CANNON CP, MURPHY SA *et al.* Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*, 2011;123:1622-1632.
7. MURPHY SA, CANNON CP, BLAZING MA *et al.* Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:353-361.
8. SCHWARTZ GG, STEG PG, SZAREK M *et al.* Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2018;379: 2097-2107.
9. SABATINE MS, GIUGLIANO RP, KEECH AC *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017; 376:1713-1722.
10. STEG PG, SZAREK M, BHATT DL *et al.* Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 2019;140:103-112.
11. COLLINS R, REITH C, EMBERSON J *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016;388:2532-2561.
12. GENCER B, MACH F, MURPHY SA *et al.* Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol*, 2020;5:952-957.
13. FERENC BA, GINSBERG HN, GRAHAM I *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 2017;38:2459-2472.
14. GIUGLIANO RP, PEDERSEN TR, PARK JG *et al.* Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*, 2017;390:1962-1971.
15. GIUGLIANO RP, WIVIOTT SD, BLAZING MA *et al.* Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol*, 2017;2:547-555.
16. CANNON CP, BLAZING MA, GIUGLIANO RP *et al.* Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015;372:2387-2397.
17. SCHIELE F, FARNIER M, KREMPF M *et al.* A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018;7:532-543.
18. BUONVINO C, CHOPARD R, GUILLON B *et al.* An innovative lipid-lowering approach to enhance attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2020;9:879-887.
19. KOTSEVA K, DE BACKER G, DE BACQUER D *et al.* Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*, 2019;26:824-835.
20. FERRIÈRES J, LAUTSCH D, AMBEGAONKAR BM *et al.* Use of guideline-recommended management in established coronary heart disease in the observational DYSIS II study. *Int J Cardiol*, 2018;270: 21-27.
21. SCHIELE F, QUIGNOT N, KHACHATRYAN A *et al.* Clinical impact and room for improvement of intensity and adherence to lipid lowering therapy: Five years of clinical follow-up from 164,565 post-myocardial infarction patients. *Int J Cardiol*, 2021;332:22-28.
22. CASTELLANO JM, SANZ G, FERNANDEZ ORTIZ A *et al.* A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:613-621.
23. KATZMANN JL, SORIO-VILELA F, DORNSTAUER E *et al.* Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol*, 2020 [Online ahead of print].

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: participation à des groupes de réflexion, fourniture de matériel scientifique ou éducatif, participation à des symposiums/réunions/webex d'information pour les laboratoires Amgen, AstraZeneca, Bayer, Lilly, MSD, Mylan, Novonordisk, Sanofi, Servier, Têrmo.

ILS COMPTENT POUR MOI...

... JE COMPTE SUR LUI.

Cosimpriel®

1^{re} association fixe* Fumarate de **BISOPROLOL PÉRINDOPRIL** arginine



COSIMPREL® 5/5, 5/10, 10/5 et 10/10 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**hypertension artérielle** et/ou de la **maladie coronaire stable** (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

COSIMPREL® 5/5 et 10/5 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche**, chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

Il est recommandé de proposer des mesures hygiénodététiques à tous les patients hypertendus dès le diagnostic d'hypertension artérielle.

Si un traitement pharmacologique doit être débuté, privilégier une monothérapie par diurétique thiazidique, inhibiteur calcique, bloqueur du système rénine angiotensine. Les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral. En cas de non contrôle après 1 mois, privilégier une bithérapie associant 2 produits parmi les 3 classes bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, et en cas d'inefficacité, d'autres bithérapies peuvent être proposées. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, la trithérapie comportera idéalement l'association bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, sauf indication préférentielle d'une autre classe thérapeutique, en cas de mauvaise tolérance et/ou de comorbidités, le choix préférentiel pour les patients coronariens étant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion/ bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sinon antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)/bêtabloquants (ayant cette indication)/diurétiques thiazidiques pour les insuffisants cardiaques.

Liste I / Agréé collectivités. Remboursement Sécurité Sociale 65 %.



Pour une information complète sur COSIMPREL® consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit **sur la base de données publique du médicament**, en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

* AMM en date du 06 septembre 2016 pour COSIMPREL 5mg/5mg et du 11 août 2016 pour COSIMPREL 5mg/10mg, COSIMPREL 10mg/5mg et COSIMPREL 10mg/10mg.

