

Congrès de l'American Heart Association

L'étude DAPA-MI : doit-on prescrire une gliflozine dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude DAPA-MI : les éléments essentiels

L'étude DAPA-MI montre qu'un inhibiteur de la SGLT2, communément appelé une gliflozine, en l'occurrence la dapagliflozine, améliore le pronostic lorsqu'elle est prescrite précocement dans la prise en charge d'un syndrome coronaire aigu (SCA).

Toutefois, cette étude a évalué un critère primaire comportant de nombreux éléments disparates et d'importance clinique très différente et ne montre pas de bénéfices du traitement concernant les événements cliniques majeurs ; hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC ; HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,50-1,39), récurrence d'infarctus du myocarde (IDM ; HR : 1,11 ; IC95 % : 0,72-1,71), décès cardiovasculaire (CV ; HR : 1,15 ; IC95 % : 0,66-2,01) et mortalité totale (HR : 1,22 ; IC95 % : 0,77-1,92).

La tolérance globale du traitement a été bonne.

Cette étude a cependant probablement manqué de puissance pour aboutir à des conclusions fiables. D'une part, il avait été prévu d'enrôler 6 400 patients et ce sont finalement 4 017 patients qui ont été randomisés. D'autre part, elle devait évaluer des événements cliniques majeurs mais leur nombre a été relativement faible : 102 décès CV et hospitalisations pour IC (et

au total de 50 décès CV, 74 décès, 59 hospitalisations pour IC, 83 IDM) pour 722 événements prévus en matière de décès CV et hospitalisation pour IC. Ceci constitue cependant une potentielle bonne nouvelle en montrant de nouveau que le pronostic de patients ayant un SCA a été nettement amélioré lors des dernières décennies (fort taux de revascularisation et notamment 94 % dans l'étude avec en parallèle un excellent taux d'utilisation des traitements validés comme bénéfiques) et souligne une limite du protocole à identifier des patients de mauvais pronostic, notamment par l'exclusion des diabétiques, des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque et, potentiellement, par l'utilisation d'un mauvais marqueur de risque que serait devenue la présence d'une onde Q à l'électrocardiogramme.

La conclusion de l'étude est que, s'il n'y a pas de bénéfice clinique majeur à utiliser une gliflozine dans la prise en charge précoce d'un SCA, en tout cas, pas de bénéfice démontré, elle ne remet pas en cause la prescription précoce d'une telle molécule en cas d'hospitalisation pour IC comme cela a été validé dans les études SOLOIST et EMPULSE et l'utilisation de cette classe thérapeutique en cas de maladie coronaire, dès lors qu'il y a un diabète de type 2 (DT2), ou une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique.

Contexte

Lorsqu'il est apparu, lors de leur évaluation contre placebo dans le DT2, que les

gliflozines peuvent diminuer le risque d'insuffisance cardiaque, ces molécules ont aussi été évaluées contre placebo dans cette maladie, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et que les patients soient ou non diabétiques. Ces études ont montré que ces molécules améliorent le pronostic de l'insuffisance cardiaque avec une réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et du risque de décès CV.

Comme indiqué plus avant, quelques essais ont aussi montré que les gliflozines peuvent être prescrites dès l'hospitalisation de patients pris en charge pour une décompensation cardiaque, comme les études SOLOIST et EMPULSE. Toutefois, dans ces essais, la survenue d'un SCA récent constituait un critère d'exclusion.

Une série de nouveaux essais thérapeutiques contrôlés a donc été débutée pour évaluer l'apport d'une gliflozine dans la prise en charge précoce d'un patient venant d'avoir un SCA.

Le premier résultat disponible a été celui de l'étude EMMY qui a randomisé 476 patients (dont 13 % de diabétiques) venant d'avoir une angioplastie primaire pour un IDM de taille importante, afin d'évaluer l'empagliflozine à 10 mg par jour contre placebo. Cet essai a montré que l'empagliflozine permet une moindre augmentation, et de 15 % en valeur relative, des taux de NT-proBNP à 24 semaines (critère primaire) et améliore des critères fonctionnels et struc-

Congrès de l'American Heart Association

turels cardiaques, avec notamment une amélioration de 1,5 % de la FEVG exprimée en valeur absolue.

Les résultats de l'étude DAPA-MI, présentés à l'AHA, constituent ceux de la deuxième étude évaluant une gliflozine dans la prise en charge précoce d'un SCA.

L'étude DAPA-MI

1. Méthode

L'étude DAPA-MI a été un essai thérapeutique contrôlé conduit en double aveugle contre placebo à partir de patients inclus dans un registre. Ils ne devaient avoir ni diabète, ni insuffisance cardiaque chronique, ni antécédent de FEVG inférieure à 40 % et devait être pris en charge pour un IDM aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST avec une altération de la fonction systolique. Cette dernière étant définie par la preuve en image d'un degré quelconque d'anomalie de cinétique segmentaire ou de la fonction systolique globale ou l'existence d'un IDM transmural du fait de la présence d'une onde Q pathologique à l'électrocardiogramme.

Le traitement évalué était la dapagliflozine à 10 mg par jour, débutée durant l'hospitalisation pour SCA.

Le critère primaire était complexe en ce sens qu'il associait une analyse hiérarchisée de ses composants, que ceux-ci étaient soit des critères cliniques majeurs, soit des critères intermédiaires et que le résultat était exprimé sous forme d'un rapport de gain (*win ratio*). Le critère primaire comprenait donc, dans l'ordre hiérarchique, les décès, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les IDM non fatals, la survenue d'une fibrillation ou d'un flutter atrial, l'apparition d'un DT2, l'évolution de la classe fonctionnelle NYHA à la dernière consultation et une diminution du poids de plus de 5 % à la dernière consultation.

L'étude avait été initialement construite sur le mode d'un essai conduit par les événements (722 événements pour signifier l'arrêt) avec, comme critère primaire, les décès CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le changement de critère primaire et de méthode d'évaluation en faveur du rapport de gain a été adopté pendant l'étude afin d'inclure des critères intermédiaires métaboliques car le nombre d'événements cliniques majeurs est apparu trop faible.

2. Résultats

En moyenne et à l'inclusion, les 4017 patients randomisés étaient âgés de 63 ans, avaient une pression artérielle systolique (PAS) à 119 mm Hg, 6,5 % avaient une FEVG inférieure à 30 %, 66 % une FEVG comprise entre 30 et 49 %, 72 % avait un IDM avec sus-décalage du segment ST et le débit de filtration glomérulaire (DFG) était à 83 mL/min/m².

Ils ont été randomisés en moyenne 3 jours après leur admission hospitalière.

La durée moyenne du suivi a été de 11,6 mois au terme desquels, le résultat exprimé en matière de rapport de gain est significativement en faveur de la dapagliflozine (*win ratio*: 1,34; IC95 % : 1,20 à 1,50; $p < 0,001$). Le bénéfice est essentiellement provenu des critères intermédiaires métaboliques.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant le critère associant les décès CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (2,5 % sous dapagliflozine et 2,6 % sous placebo; HR: 0,95; IC95 % : 0,64-1,40).

Durant l'étude, la dapagliflozine a été arrêtée chez 15,2 % des patients et le placebo chez 12,9 %.

3. Perspectives

L'étude DAPA-MI montre que la dapagliflozine est supérieure au placebo pour

améliorer un ensemble assez disparate de critères chez des patients pris en charge pour un SCA mais il n'y a pas de diminution des événements cliniques majeurs au terme d'un an de suivi et le bénéfice s'exprime essentiellement sur des critères intermédiaires. Le traitement est globalement bien toléré.

Ainsi, cette étude ne remet pas en cause la prescription des gliflozines lors d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque mais n'incite pas à les proposer pour la prise en charge d'un IDM s'il n'y a pas de DT2 ou pas d'insuffisance cardiaque.

En avril 2024, les résultats de l'étude EMPACT-MI seront présentés lors des sessions scientifiques de l'*American College of Cardiology*. Cet essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, évalue l'effet de l'empagliflozine à 10 mg chez 6 522 patients hospitalisés pour un IDM à haut risque de survenue d'une insuffisance cardiaque, risque défini par la survenue précoce de signes d'insuffisance cardiaque ou une FEVG inférieure à 45 %. Le critère primaire associe la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou la survenue d'un décès, quelle qu'en soit la cause.

En moyenne à l'inclusion, les 6 522 patients randomisés avaient 65 ans, une FEVG à 40 % (dont 25 % avaient une FEVG inférieure à 30 %), une PAS à 120 mm Hg, un DFG à 76 mL/min/m², 53 % avaient des signes congestifs d'insuffisance cardiaque lors de la survenue de leur IDM et ils ont été inclus en moyenne 5 jours après le début des signes d'IDM.

L'étude est conduite par les événements devant s'arrêter lorsque 532 événements du critère primaire auront été enregistrés. La taille de la population enrôlée a été déterminée pour qu'une réduction du risque de 23 % soit significative. Le critère primaire, qui inclut la mortalité totale, est toutefois assez ambitieux : à titre indicatif, il a fallu 605 décès dans

■ Congrès de l'American Heart Association

l'étude DAPA-HF pour qu'une réduction du risque de 17 % soit significative et il y avait eu plus de 500 hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans cette étude.

Nul doute qu'une méta-analyse des études DAPA-MI et EMPACT-MI, voire

avec en sus l'étude EMMY, accompagnera rapidement la présentation des résultats de l'étude EMPACT-MI afin de mieux apprécier l'effet clinique des gliflozines lorsqu'elles sont prescrites précocement dans la prise en charge d'un syndrome coronaire aigu.

L'auteur a déclaré les liens 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, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.