

Folia Pharmacotherapeutica février 2021

Bon à savoir

Utilisation des gliflozines en cas d'insuffisance cardiaque ou d'atteinte rénale en dehors du diabète

Des études de sécurité cardio-vasculaire chez des patients diabétiques suggèrent des bénéfices cardio-vasculaires et rénaux pour certaines gliflozines. La question se pose de savoir si ces médicaments peuvent également avoir un effet bénéfique chez les patients en insuffisance cardiaque ou en insuffisance rénale chronique non diabétiques.

Les bénéfices cardio-vasculaires ont été évalués dans deux études chez des patients présentant une **insuffisance cardiaque** symptomatique à **fraction d'éjection réduite**, malgré un traitement de fond selon les guides de pratique clinique, en présence ou non d'une diabète de type 2. Ces études ont montré un bénéfice, par rapport au placebo, de l'ajout de respectivement la **dapagliflozine** et l'**empagliflozine** sur un critère d'évaluation composite d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou de mortalité cardio-vasculaire. L'Agence américaine et l'Agence européenne des médicaments ont déjà approuvé l'indication "insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite" pour la dapagliflozine. La place des gliflozines dans le traitement de l'insuffisance cardiaque reste à déterminer, notamment par rapport aux autres traitements de deuxième ligne.

Les bénéfices rénaux ont été étudiés dans une étude portant sur des patients en **insuffisance rénale chronique**, présentant une albuminurie importante, en présence ou non d'une diabète de type 2. Cette étude montre un bénéfice par rapport au placebo de l'ajout de la **dapagliflozine** à un traitement par IECA ou sartans, sur un critère d'évaluation composite d'aggravation sévère de la fonction rénale ou de mortalité d'origine cardio-vasculaire ou rénale. L'arrêt prématuré de l'étude et le fait que les patients non diabétiques ne constituaient qu'un tiers de la population étudiée compliquent l'interprétation des résultats, surtout pour le sous-groupe sans diabète.

En cas d'extension des indications des gliflozines aux patients non diabétiques, il importe de tenir compte des effets indésirables rares mais sévères qui ont été observés avec ces molécules utilisées dans le traitement du diabète (amputations, acidocétose diabétique, gangrène de Fournier).

Les études de sécurité cardio-vasculaire portant sur les gliflozines (inhibiteurs du SGLT2) chez des patients diabétiques ont suggéré un bénéfice cardio-vasculaire potentiel de ces médicaments, qui s'expliquait surtout par un effet positif sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais pas par une diminution du nombre d'évènements ischémiques (voir Folia de mai 2019). Dans ces études de sécurité cardio-vasculaire, les gliflozines ont également été associées à un possible bénéfice rénal (voir Folia de mai 2019), ce qui a été confirmé par la suite pour la canagliflozine dans une étude ayant spécifiquement utilisé des critères d'évaluation rénaux (voir Folia d'octobre 2019).

La question se pose si ce bénéfice sur l'insuffisance cardiaque et la fonction rénale s'observe également chez les patients non diabétiques. Au cours de l'année dernière, plusieurs études ont été publiées sur la place des gliflozines chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique, qu'ils soient diabétiques ou non.

Les gliflozines en cas d'insuffisance cardiaque

L'efficacité des gliflozines chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (avec ou sans diabète) a été étudiée dans 2 études : l'étude DAPA-HF¹ avec la dapagliflozine (2019) et l'étude EMPEROR-Reduced² avec l'empagliflozine (2020). Ces études ont évalué la plus-value par rapport au placebo de l'ajout d'une gliflozine au traitement classique des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ($\leq 40\%$) et des symptômes d'insuffisance cardiaque classe NYHA de II à IV. Le traitement préalable était conforme aux guides de pratique clinique et comportait un traitement médicamenteux (avec un β -bloquant et un IECA ou un sartan, un diurétique et, dans la plupart des cas, également un antagoniste de l'aldostérone), et, au besoin, l'implantation d'un défibrillateur ou d'un pacemaker. Les

deux études incluaient à la fois des patients diabétiques et non-diabétiques. Dans les deux études, environ la moitié des sujets étaient diabétiques.

Par rapport au placebo, les deux études montrent un bénéfice significatif de l'ajout d'une gliflozine sur un critère d'évaluation composite de mortalité d'origine cardio-vasculaire et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le bénéfice absolu est d'environ 5 % après une durée d'étude d'environ un an et demi, ce qui donne un nombre de sujets à traiter (NST) autour de 20 sur cette durée d'étude.

Dans des analyses en sous-groupes prédéfinis, ces effets ont été démontrés aussi bien chez les patients diabétiques que non diabétiques. Dans l'étude DAPA-HF, il y avait également un bénéfice de la dapagliflozine par rapport au placebo sur les deux composants du critère d'évaluation primaire et en termes de mortalité globale. L'étude EMPEROR-Reduced montre uniquement un bénéfice de l'empagliflozine sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais pas sur la mortalité cardio-vasculaire ou globale. Dans l'étude EMPEROR-Reduced l'empagliflozine a également été associée à des bénéfices rénaux par rapport au placebo.

Exception faite de l'incidence accrue d'infections génitales (fongiques) non compliquées avec l'empagliflozine dans l'étude EMPEROR-Reduced, les deux études n'ont constaté aucune augmentation des effets indésirables par rapport au placebo (donc pas plus d'hypoglycémie ni d'hypovolémie ni d'effets indésirables des gliflozines décrits précédemment, comme des fractures et des amputations). Il y a eu 3 cas d'acidocétose diabétique (tous trois avec la dapagliflozine) et aucun cas de gangrène de Fournier dans les groupes sous gliflozine. Dans les groupes placebo, aucun cas d'acidocétose diabétique n'a été rapporté, mais dans le groupe placebo de l'étude DAPA-HF, on rapporte toutefois 1 cas de gangrène de Fournier.

	DAPA-HF ¹	EMPEROR-Reduced ²
Design	RCT en double aveugle, contrôlée par placebo Sponsorisée par l'industrie	RCT en double aveugle, contrôlée par placebo Sponsorisée par l'industrie
Intervention	Dapagliflozine 10 mg 1x/j versus placebo	Empagliflozine 10 mg 1x/j versus placebo
patients	4.744 patients <ul style="list-style-type: none"> Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (\leq 40 %) Âge moyen 66 ans 23 % de femmes 42 % avec diabète de type 2 FEVG moyenne : 31 % 67 % NYHA II, 32% NYHA III, 1 % NYHA IV 	3.730 patients <ul style="list-style-type: none"> Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (\leq 40 %) Âge moyen 67 ans 24 % de femmes 50 % avec diabète de type 2 Gemiddelde LVEF: 27 % 75% NYHA II, 24 % NYHA III, 0,5% NYHA IV
Suivi médian	18,2 mois	16 mois
Critère d'évaluation primaire	Aggravation de l'insuffisance cardiaque (hospitalisation ou visite non planifiée aux urgences pour insuffisance cardiaque) ou mortalité cardio-vasculaire : <ul style="list-style-type: none"> 16,3 % sous dapagliflozine vs 21,2 % sous placebo RH 0,74 (IC à 95 % de 0,65 à 0,85) NST (sur la durée de l'étude): 21 	Hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ou mortalité cardio-vasculaire : <ul style="list-style-type: none"> 19,4 % sous empagliflozine vs 24,7% sous placebo RH 0,75 (IC à 95 % de 0,65 à 0,86) NST (sur la durée de l'étude): 19
Critères	Hospitalisations pour insuffisance	Hospitalisations pour

d'évaluation secondaires	<p>cardiaque :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9,7 % sous dapagliflozine vs 13,4 % sous placebo • RH 0,70 (IC à 95 % de 0,59 à 0,83) <p>Mortalité cardio-vasculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9,6 % sous dapagliflozine vs 11,5 % sous placebo • RH 0,82 (IC à 95 % de 0,69 à 0,98) <p>Mortalité globale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11,6 % sous dapagliflozine vs 13,9 % sous placebo • RH 0,83 (IC à 95 % de 0,71 à 0,97) <p>Critère d'évaluation rénal composite (déclin soutenu et profond du DFG, insuffisance rénale terminale, mortalité d'origine rénale) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,2 % sous dapagliflozine vs 1,6 % sous placebo • RH 0,71 (IC à 95 % de 0,44 à 1,16) 	<p>insuffisance cardiaque :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13,2 % sous empagliflozine vs 18,3 % sous placebo • RH 0,69 (IC à 95 % de 0,59 à 0,81) <p>Mortalité cardio-vasculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10,0 % sous empagliflozine vs 10,8 % sous placebo • RH 0,92 (IC à 95 % de 0,75 à 1,12) <p>Mortalité globale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13,4 % sous empagliflozine vs 14,2 % sous placebo • RH 0,92 (IC à 95 % de 0,77 à 1,10) <p>Critère d'évaluation rénal composite (dialyse, transplantation rénale ou déclin soutenu et profond du DFG) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,6 % sous empagliflozine vs 3,4 % sous placebo • RH 0,50 (IC à 95 % de 0,32 à 0,77)
--------------------------	--	---

Sur base des résultats de l'étude DAPA-HF, l'Agence américaine et l'Agence européenne des médicaments ont approuvé l'utilisation de la dapagliflozine chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite³. Ce n'est pas encore le cas pour l'empagliflozine.

Commentaires du CBIP

- La population étudiée comportait surtout des patients relativement jeunes (âge moyen de 67 ans) présentant des symptômes de classe NYHA II. Les personnes âgées et les patients de classe NYHA IV étaient sous-représentés.
- La durée de l'étude d'un an et demi était assez courte, laissant planer quelque incertitude au sujet de l'efficacité et surtout de l'innocuité à long terme des gliflozines dans cette indication. La durée de l'étude était trop courte et le nombre de patients inclus trop limité pour détecter des effets indésirables rares mais sévères.
- Sur base des paramètres cliniques moyens (pression artérielle, fréquence cardiaque) rapportés au début de l'étude, certains commentateurs signalent qu'il restait peut-être la possibilité d'une augmentation posologique du traitement de fond chez certains patients dans ces études^{4,5}. Dans la pratique, il n'est cependant pas toujours possible d'atteindre les valeurs cibles strictes des guides de pratique clinique. L'usage de médicaments pour insuffisance cardiaque était élevé (tant les inhibiteurs du système rénine-angiotensine que les β -bloquants ont été utilisés par plus de 95 % des patients et les antagonistes de l'aldostérone par 71 %). Il en est de même pour le recours à des défibrillateurs (26 - 31 %) et des pacemakers (7 - 12 %). Nous pouvons donc considérer qu'il s'agit d'une population d'étude traitée de façon adéquate selon les guides de pratique actuels.
- Il n'y a pas d'explication univoque au fait que la dapagliflozine était associée à un bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire et globale alors que l'empagliflozine ne l'était pas. Les auteurs de l'étude EMPEROR-Reduced indiquent en effet que dans les études de sécurité cardio-vasculaire, le bénéfice de l'empagliflozine était au moins aussi important, sinon plus important, que celui de la dapagliflozine (comparaisons indirectes). Une explication possible est que les patients de l'étude EMPEROR-Reduced présentaient en moyenne une insuffisance cardiaque plus sévère.

- L'utilisation du complexe sacubitril/valsartan, une autre option thérapeutique pour les patients avec une insuffisance cardiaque symptomatique malgré un traitement de fond adéquat, était faible dans les deux études (10 % dans DAPA-HF et 20 % dans EMPEROR-Reduced). Dans des analyses en sous-groupes prédéfinis, le bénéfice des gliflozines par rapport au placebo s'est également maintenu chez les patients traités par sacubitril/valsartan. Cependant, ce groupe est trop limité pour pouvoir se prononcer de manière fondée sur l'efficacité et l'innocuité de l'administration simultanée de ces deux médicaments. La question de savoir laquelle de ces deux options thérapeutiques (remplacement de l'IECA ou du sartan par le complexe sacubitril/valsartan ou ajout d'une gliflozine au traitement) doit être privilégiée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique malgré un traitement de fond adéquat, reste sans réponse en l'absence d'études comparatives directes.
- Nous ne disposons pas de données sur les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

En résumé, nous pouvons conclure que, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, avec ou sans diabète, et qui restent symptomatiques malgré un traitement de fond optimal selon les guides de pratique, la dapagliflozine et l'empagliflozine peuvent être un complément de l'arsenal thérapeutique de la deuxième ligne. Des études plus approfondies et surtout de plus longue durée, incluant davantage de personnes âgées et de patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, portant éventuellement uniquement sur des patients non diabétiques, sont nécessaires pour clarifier la place exacte des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque. Les grandes sociétés internationales de cardiologie ne se sont pas encore prononcées sur la place des gliflozines dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Les gliflozines dans l'insuffisance rénale chronique

L'étude DAPA-CKD est la première qui étudie la dapagliflozine avec comme critères d'évaluation primaires des critères d'évaluation rénaux. C'est également la première étude avec une gliflozine chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique qui a inclus des patients non diabétiques en plus des patients diabétiques⁶. L'effet de l'ajout de dapagliflozine 10 mg au traitement a été évalué par rapport au placebo chez des patients avec une insuffisance rénale chronique (DFGe entre 25 et 75 ml/min/1,73 m² de surface corporelle) et une albuminurie importante (rapport albumine urinaire /créatinine \geq 200 mg/g), déjà traités avec un IECA ou un sartan.

L'étude a été interrompue prématurément après un suivi médian de 2,4 ans en raison du bénéfice majeur de la dapagliflozine par rapport au placebo sur le critère d'évaluation primaire (un critère d'évaluation composite d'aggravation sévère de la fonction rénale ou de mortalité d'origine rénale ou cardio-vasculaire). L'étude a observé un bénéfice absolu d'un peu plus de 5 % (NST = 19 sur 2,4 années). Dans les analyses en sous-groupes prédéfinis, ce bénéfice est retrouvé chez les patients avec ou sans diabète. Malgré la différence non significative entre les deux groupes en termes de mortalité cardio-vasculaire et le nombre trop limité d'évènements pour pouvoir évaluer une différence en mortalité d'origine rénale, un bénéfice en termes de mortalité globale (critère d'évaluation secondaire) a été démontré en faveur de la dapagliflozine.

Dans l'ensemble, l'étude n'a pas observé de différence en termes d'effets indésirables entre les deux groupes. Il s'est produit significativement plus de cas d'hypovolémie dans le groupe sous dapagliflozine et significativement plus de cas d'hypoglycémie et d'effets indésirables rénaux dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de cas d'acidocétose diabétique ou de gangrène de Fournier dans le groupe sous dapagliflozine, mais respectivement 2 et 1 cas dans le groupe placebo.

+	
	DAPA-CKD⁶
Design	RCT en double aveugle, contrôlée par placebo Sponsorisée par l'industrie
Intervention	Dapagliflozine 10 mg 1x/j versus placebo
Patients	4.304 patients <ul style="list-style-type: none"> • DFGe entre 25 et 75 ml/min/1,73 m² (10 % avec DFGe > 60 ml/min/1,73 m², 31 % avec DFGe entre 45 et 60 ml/min/1,73 m², 44 % avec DFGe entre 30 et 45 ml/min/1,73 m² et 15 % avec DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) • Rapport albumine urinaire / créatinine entre 200 et 5.000 mg/g • Âge moyen 62 ans • 33 % de femmes • 67 % avec diabète de type 2 • 98 % utilise déjà un IECA ou un sartan
Suivi médian	2,4 ans (arrêt prématuré)
Critère d'évaluation primaire	Aggravation sévère de l'insuffisance rénale (déclin du DFGe d'au moins 50 % ou diagnostic d'insuffisance rénale terminale (nécessité de dialyse, transplantation rénale ou DFGe < 15 ml/min/1,73 m ² de surface corporelle)) ou mortalité d'origine cardio-vasculaire ou rénale : <ul style="list-style-type: none"> • 9,2 % sous dapagliflozine vs 14,5 % sous placebo • RH 0,61 (IC à 95 % de 0,51 à 0,72) • NST (sur la durée de l'étude) : 19
Critères d'évaluation secondaires	Déclin du DFGe d'au moins 50% ou diagnostic d'insuffisance rénale terminale ou mortalité d'origine rénale : <ul style="list-style-type: none"> • 6,6 % sous dapagliflozine vs 11,3 % sous placebo • RH 0,56 (IC à 95 % de 0,45 à 0,68) Hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou mortalité cardio-vasculaire : <ul style="list-style-type: none"> • 4,6 % sous dapagliflozine vs 6,4 % sous placebo • RH 0,71 (IC à 95 % de 0,55 à 0,92) Mortalité cardio-vasculaire : <ul style="list-style-type: none"> • 3,0 % sous dapagliflozine vs 3,7 % sous placebo • RH 0,81 (IC à 95 % de 0,58 à 1,12) Mortalité globale : <ul style="list-style-type: none"> • 4,7 % sous dapagliflozine vs 6,8 % sous placebo • RH 0,69 (IC à 95 % de 0,53 à 0,88)

Commentaires du CBIP

- L'arrêt prématuré de l'étude complique l'interprétation des résultats. Un arrêt prématuré entraîne souvent une surestimation des résultats.
- Le sous-groupe de patients diabétiques n'était pas très important ; un tiers seulement des patients inclus étaient non diabétiques.
- Dans leur *abstract*, les auteurs évoquent une réduction significative de la mortalité globale (critère d'évaluation secondaire) dans le groupe sous dapagliflozine. Ce qui est étrange, car aucune différence significative n'a été observée en termes de mortalité cardio-vasculaire et le nombre d'évènements était trop faible pour pouvoir évaluer une différence en mortalité d'origine rénale. Ceci suggère que la mortalité non cardiaque, non rénale était supérieure dans le groupe placebo à celle dans le groupe sous dapagliflozine. Les auteurs ne rapportent pas ce fait et n'entreprennent donc aucune tentative d'explication.

Cette étude semble confirmer le bénéfice rénal des gliflozines chez les patients présentant une néphropathie diabétique. Les résultats semblent également suggérer un bénéfice rénal chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (et une albuminurie importante) sans diabète. Des études portant exclusivement sur des patients non diabétiques seraient nécessaires pour le confirmer. L'utilisation de gliflozines chez les patients avec une insuffisance rénale chronique, mais sans diabète, est une

utilisation « hors indication » ou « off-label » (situation au 1/1/2021). Ici encore, nous tenons à souligner les effets indésirables, rares mais sévères, précédemment observés dans le traitement du diabète avec des gliflozines (acidocétose diabétique, fractures, amputations, gangrène de Fournier). Ceux-ci doivent absolument être pris en considération lors de l'évaluation du rapport bénéfice/risque de l'ajout de gliflozines au traitement des patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Sources

- 1 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Koeber L, Kosiborod MN et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
- 2 Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock S et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
- 3 European Medicines Agency. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Forxiga. 16/10/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1737_en.pdf
- 4 Fang JC. Heart failure therapy – New drugs but old habits. *N Engl J Med.* 2019;381:2063-4. doi:10.1056/NEJMe1912180
- 5 Sullivan K, Van Spall HGC. Dapagliflozin reduced worsening HF or CV death in HF with reduced ejection fraction. *Ann Intern Med.* 2020;172:J16.
- 6 Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Green T et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.