

## Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?

**réalités** Cardiologiques – n° 357\_Novembre

M. GALINIER et al

En ce début d'année 2021, il serait intéressant de résumer les nouveautés publiées en 2020 sur le traitement médical de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER).

En effet, dans ces 12 derniers mois, deux nouvelles classes thérapeutiques, les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium glucose (SGLT2) et les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs), se sont révélées efficaces dans le traitement de cette forme d'IC.

Ce sont de nouvelles voies thérapeutiques qui n'utilisent pas les systèmes neuro-hormonaux impliqués dans la physiopathologie de l'ICFER (systèmes rénine angiotensine-aldostérone, sympathique et peptides natriurétiques).

### **1. Les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose (iSGLT2)**

Le nouveau principe thérapeutique s'est basé sur l'inhibition des SGLT2, dont l'action principale est diurétique. Un bénéfice a été démontré sur la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques de type 2, qu'ils aient ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque, au cours d'essais thérapeutiques utilisant trois molécules différentes de cette famille (un effet de classe).

Il s'en est suivi deux études versus placebo au cours de l'ICFER.

#### *1-1 L'étude DAPA-HF*

Elle a inclus 4 474 patients (66 ans en moyenne,  $\geq$  stade II de la NYHA) bien traités (94 % recevaient un IEC, un ARA2 ou l'association sacubitril-valsartan, 96 % un bêtabloquant, 71 % un ARM et 26 % étant porteurs d'un défibrillateur). 45 % des patients étaient diabétiques et le suivi moyen a été de 18,2 mois.

La **dapagliflozine** à la posologie de 10 mg/j a réduit:

- de **26 %** le critère primaire composite, associant les épisodes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires
- et de **17 %** la mortalité toute cause

#### *1-2 L'étude EMPEROR-Reduced*

Elle a inclus 3 730 patients (67 ans en moyenne,  $\geq$  stade II de la NYHA) bien traités.

50 % étaient diabétiques et le suivi moyen était de 16 mois.

**L'empagliflozine**, à la posologie de 10 mg/j a réduit de **25%** le critère primaire composite, associant les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires, ce bénéfice a intéressé aussi bien les patients diabétiques que les non diabétiques.

Par ailleurs, l'empagliflozine a diminué de **31 %** le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et a été associée à une moindre diminution du débit de filtration glomérulaire ainsi qu'à une réduction des événements rénaux.

La méta-analyse de ces deux essais a retrouvé, sous l'effet des gliflozines, une diminution de 13 % de la mortalité totale et de 14 % des décès cardiovasculaires associée à une réduction de 31 % de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de 48 % des événements rénaux (fig. 1), **ce bénéfice étant indépendant du statut glycémique des patients.**

Les mécanismes d'action bénéfique des iSGLT2 au cours de l'ICFEr sont multiples mais dominés par l'effet natriurétique spécifique, lié à l'inhibition du cotransporteur du sodium-glucose au niveau du tubule proximal du néphron et n'entraînant pas d'hypokaliémie ou de majoration de l'uricémie. En plus, les gliflozines possèdent des propriétés cardiaques favorables, avec une action directe au niveau des cardiomyocytes sur l'échangeur Na/H<sup>+</sup> et sur l'expression des marqueurs profibrotiques, une augmentation de la production d'ATP par le biais de l'oxydation préférentielle du glucose.

## **2. Les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs)**

L'essai VICTORIA a démontré l'efficacité de **véricigat** au cours de l'ICFEr ; elle a inclus 5050 patients, âgés en moyenne de 67 ans présentant, d'une part, une insuffisance cardiaque chronique et une FE < 45 %, en stade II ou plus de la NYHA, avec une pression artérielle systolique  $\geq 100$  mmHg et des taux de BNP  $\geq 300$  ou de NT-proBNP  $\geq 1000$  pg/mL en cas de rythme sinusal ou des taux de BNP  $\geq 500$  ou de NT-proBNP  $\geq 1600$  pg/mL en cas de fibrillation atriale et, d'autre part, un critère d'aggravation de leur insuffisance cardiaque

(hospitalisation pour décompensation de moins de 6 mois ou recours aux diurétiques intraveineux sans hospitalisation dans les 3 derniers mois). Ces patients étaient bien traités.

Dans cette étude, le véricigat, débuté à la dose de 2,5 mg, puis augmenté à 5 mg puis à la posologie cible de 10 mg/j en une prise quotidienne, a diminué significativement le critère primaire composite décès cardiovasculaires ou première hospitalisation pour insuffisance cardiaque – de 10 %.

Ce bénéfice apparaît approximativement après 3 mois de traitement et persiste ensuite tout au long de l'étude, sans phénomène d'échappement.

Le véricigat est un stimulateur de l'enzyme GCs, augmentant la production de GMPC, ce qui améliore les fonctions vasculaires, en générant une vasorelaxation, et améliore les fonctions myocardiques.

**En conclusion, Ces deux nouveaux traitements basés sur de nouveaux principes thérapeutiques émergents, l'un basé sur l'inhibition SGLT2, dont l'action principale est diurétique, et l'autre sur la stimulation de la GCs, donc l'action principale est vasodilatatrice, nous font revivre les premiers concepts de la prise en charge de l'ICFEr basés sur les notions hémodynamiques.**

**Et les résultats positifs obtenus avec ces molécules, amènent à réfléchir sur la place respective de ces traitements dans l'algorithme thérapeutique de cette maladie qui n'a pas beaucoup changé depuis les dernières recommandations de 2016, la figure 3 est un exemple d'algorithme avancé tenant compte de l'efficacité des nouvelles molécules tout en laissant possible la personnalisation des choix thérapeutiques.**

## REFERENCES :

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. for the **DAPA-HF** Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019; 381:1995-2008.

Packer M, Anker SD, Butler J et al. **EMPEROR-Reduced** Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.

Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 2020;396:819-829.

Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ et al. **VICTORIA** Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2020;382:1883-1893.

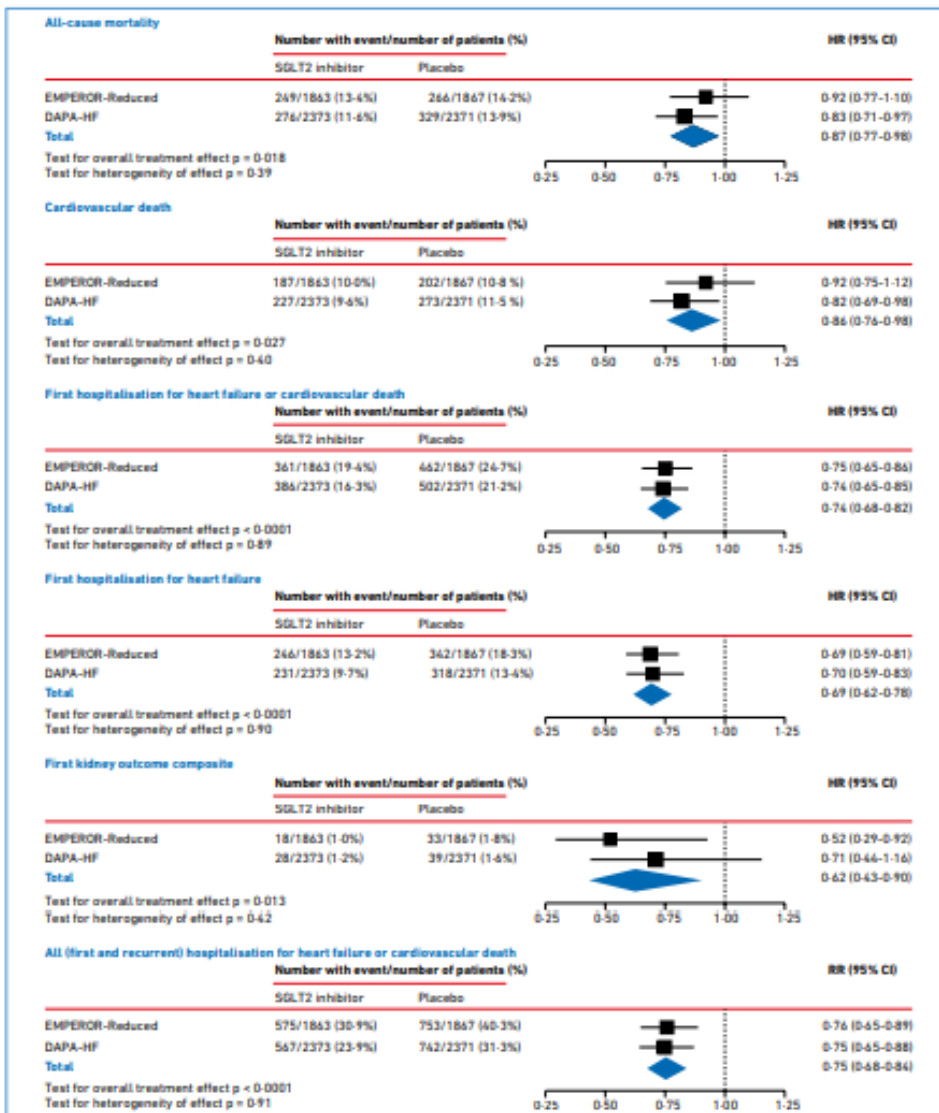


Fig. 1 : Méta-analyse des essais DAPA-HF et EMPEROR-Reduced [7] : effets des gliflozines sur les décès, les hospitalisations pour décompensation cardiaque et les événements rénaux au cours de l'ICF.

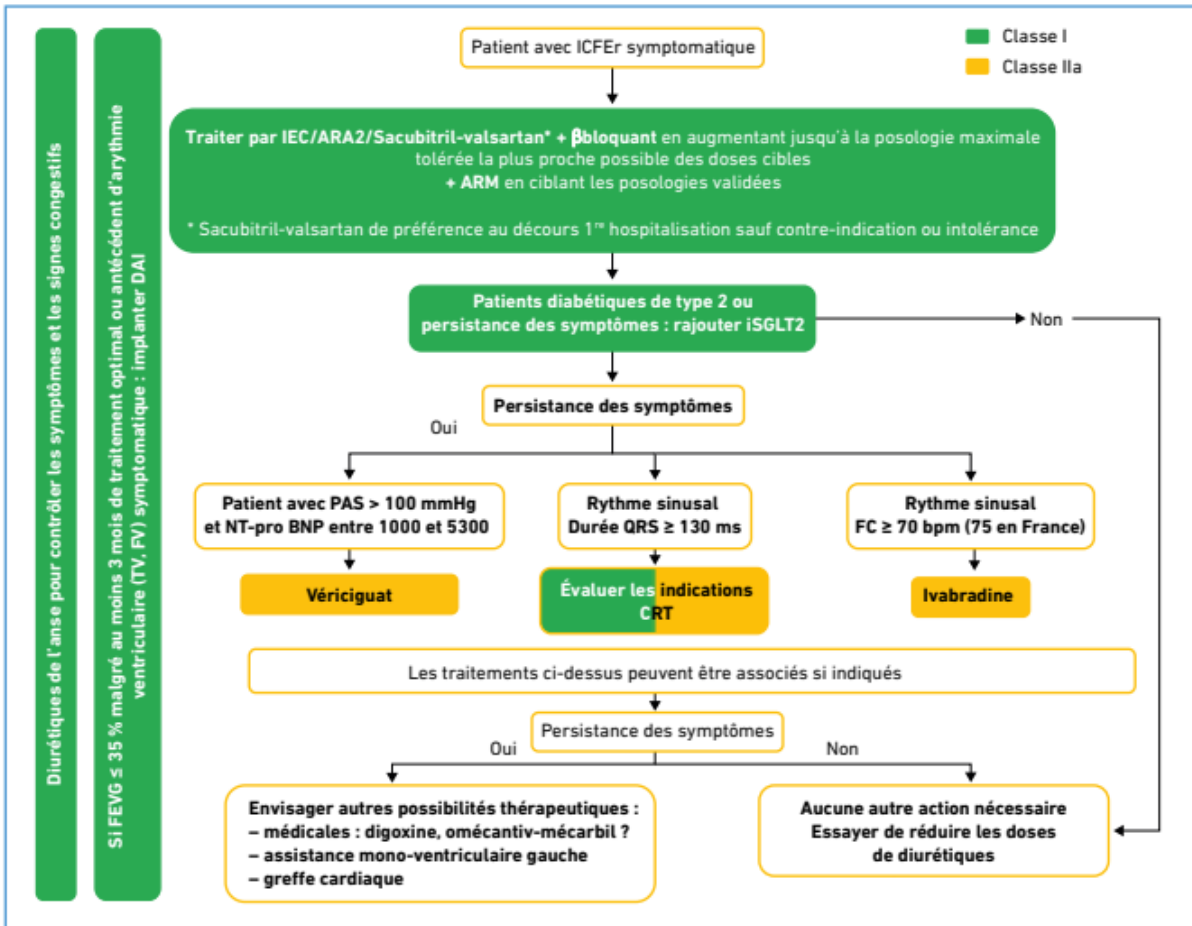


Fig. 4: Possible futur algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.