

Des effets positifs rapportés par un traitement dit global de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection systolique réduite, permettant de générer des hypothèses pour des essais mais non de changer la pratique clinique

Référence

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;396:121-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Question clinique

Chez les patients en insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite, y a-t-il un gain en survie sans événement et en survie globale, par rapport à un traitement conventionnel, avec un traitement plus complet comprenant trois classes de médicaments (antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM), inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-néprilysine (IRAN), et inhibiteurs du cotransporteur sodium / glucose 2 (iSGLT2)) ?

Contexte

Alors que le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection conservée s'avère peu efficace hormis peut-être les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (1,2), il n'en est pas de même dans l'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite où il repose sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et des β -bloquants et éventuellement un inhibiteur de l'aldostérone (3-8). Des essais cliniques ont montré un bénéfice avec trois autres classes de médicaments : les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) (9), les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-néprilysine (IRAN) (10), et les inhibiteurs du cotransporteur sodium / glucose 2 (SGLT2) (11). Ces médicaments sont cependant encore peu prescrits. Une étude récente a comparé indirectement les essais cliniques pivots randomisés ayant testé ces médicaments en vue de déterminer les gains de survie absolus avec ces thérapies appliquées à long terme, par rapport aux thérapies conventionnelles.

Résumé

Méthodologie

Analyse croisée de 3 essais randomisés dits pivots avec trois classes différentes de médicaments : un ARM - l'éplérénone - (9), un IRAN - l'association sacubitril-valsartan - (10) et un SGLT2 - la dapagliflozine - (11). Les noms des essais sont respectivement EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF et DAPA-HF.

Etudes sélectionnées avec population et traitement investigué

- EMPHASIS-HF (9) : randomisation entre l'éplérénone (25-50 mg par jour) ou un placebo, de 2737 patients âgés de plus de 55 ans avec des symptômes de classe II de la New York Heart Association (NYHA) et qui avaient soit une fraction d'éjection systolique $\leq 30\%$, soit une fraction d'éjection systolique comprise entre 30 et 35% avec une durée QRS prolongée ;

tous les patients devaient être sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ICE) ou bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (ARB) et β -bloquant au départ

- PARADIGM-HF (10) : randomisation entre énalapril (10 mg deux fois par jour) ou sacubitril-valsartan (200 mg deux fois par jour), de 8399 patients âgés de 18 ans ou plus qui avaient une fraction d'éjection $\leq 40\%$ (changé à $\leq 35\%$ par modification du protocole), avec des symptômes de classe fonctionnelle II-IV de la NYHA et une augmentation des taux de peptides natriurétiques ; un traitement avec des doses stables d'ICE ou d'ARB plus β -bloquant pendant au moins 4 semaines était requis par le protocole de l'essai
- DAPA-HF (11) : randomisation entre dapagliflozine (10 mg par jour) ou un placebo, de 744 patients âgés de 18 ans ou plus qui présentaient une fraction d'éjection $\leq 40\%$, des symptômes de classe II-IV de NYHA et une augmentation des peptides natriurétiques ; les patients avec et sans diabète ont été évalués.

Mesure des résultats

- critère d'évaluation principal : composite de décès cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque
- critères d'évaluation supplémentaires :
 - composants individuels de cette mortalité composite et toutes causes confondues
 - survie sans événement (survie sans le critère principal) et survie globale pour l'analyse actuarielle
- les auteurs ont agrégé, selon la méthode des méta-analyses et de l'évaluation des comparaisons indirectes comme avec un placebo, les trois études randomisées pour avoir deux bras : l'approche globale (les bras avec les nouveaux médicaments dans les études individuelles) et l'approche conventionnelle (avec les bras contrôles de ces études) ; tous les essais avaient un traitement de fond avec des inhibiteurs du système rénine-angiotensine plus un β -bloquant ; dans l'approche globale, ils ont additionné les effets individuels des trois nouvelles classes de médicaments.

Résultats

- pour l'objectif principal (composite de décès cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque) : HR de 0,38 avec IC à 95% de 0,30 à 0,47 en faveur de l'approche globale par rapport à l'approche conventionnelle
- pour les objectifs secondaires :
 - paramètres individuels de l'indice composite :
 - décès d'origine cardiovasculaire : HR de 0,50 avec IC à 95% de 0,37 à 0,67
 - hospitalisation pour insuffisance cardiaque : HR de 0,32 avec IC à 95% de 0,24 à 0,43
 - mortalité toutes causes confondues : HR de 0,53 avec IC à 95% de 0,40 à 0,70
 - survie globale (en utilisant le bras contrôle de l'essai EMPHASIS-HF – 1373 patients) : 1,4 (avec IC à 95% de 0,8 à 1,9) année de survie supplémentaire pour une personne de 80 ans à 6,3 (avec IC à 95% de 3,4 à 9,1) années pour une personne de 55 ans avec l'approche globale
 - survie sans événement (décès cardiovasculaire ou première hospitalisation pour insuffisance cardiaque) : 2,7 (avec IC à 95% de 2,2 à 3,3) années supplémentaires pour une personne de 80 ans à 8,3 (avec IC à 95% de 6,2 à 10,7) années pour une personne de 55 ans.

Conclusion des auteurs

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite, les effets thérapeutiques globaux attendus d'un traitement pharmacologique global précoce de la maladie sont substantiels et soutiennent l'utilisation combinée d'un IRAM, d'un bêtabloquant, d'un ARM et d'un inhibiteur du SGLT2 en tant que nouveau standard thérapeutique.

Financement de l'étude

Cette étude a été financée indépendamment des firmes pharmaceutiques concernées.

Conflits d'intérêts des auteurs

Beaucoup des auteurs rapportent de multiples liens avec l'industrie pharmaceutique concernée. Certains des auteurs de la présente analyse sont coauteurs dans au moins une des trois études individuelles agrégées.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs présentent les résultats d'une modélisation mathématique pour déterminer les gains potentiels en termes de survie et de non hospitalisation pour insuffisance cardiaque si les trois types de médicaments testés séparément dans trois études randomisées étaient administrés ensemble en plus du traitement standard, à savoir une combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou un sartan) et un β -bloquant. Ils obtiennent ainsi des résultats fort intéressants. Ils n'ont pas modélisé la toxicité. Cette approche, comme ils le discutent très bien, a ses limites. Les auteurs ont supposé que l'observance du traitement et les avantages observés pendant la courte durée du suivi de l'essai persisteraient à long terme. Les méthodes utilisées peuvent surestimer les effets agrégés attendus en supposant des avantages additifs, il est plausible que les avantages composites des schémas combinés puissent être partiellement atténués en raison du chevauchement des voies mécanistiques. Les trois essais analysés ont été réalisés sur des périodes différentes avec des populations variables, des risques cliniques et des thérapies de base. Les estimations de survie pourraient ne pas être généralisables au-delà de la portée de ces populations d'essais cliniques. Les auteurs n'ont inclus que les thérapies pharmacologiques dont il a été démontré qu'elles amélioreraient définitivement la survie dans les cohortes générales de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite et n'ont pas pris en compte les thérapeutiques qui influencent principalement les événements non mortels d'insuffisance cardiaque (comme la digoxine), celles qui réduisent la mortalité dans des sous-groupes spécifiques (comme l'association fixe d'isosorbide dinitrate plus hydralazine) et les non pharmacologiques comme les appareils implantés. Le DAPA-HF est le premier et le seul essai des inhibiteurs du SGLT2 à rapporter ses résultats sur l'insuffisance cardiaque, des investigations parallèles sont en cours pour confirmer l'intérêt de cette classe de médicaments. Enfin, les analyses se sont concentrées sur les avantages thérapeutiques sur les principaux paramètres cardiovasculaires, sans tenir compte des événements indésirables potentiels ou des coûts associés à l'utilisation d'un traitement complet.

Interprétation des résultats

Les auteurs trouvent leur modèle assez probant pour considérer qu'il faut en tenir compte dans les recommandations des sociétés scientifiques sans recourir à la réalisation d'une étude randomisée pour valider les résultats suggérés par leur modèle. C'est évidemment un raccourci potentiellement dangereux. Un modèle mathématique ne constitue pas un niveau de preuve et seul un essai clinique contrôlé bien conduit peut apporter des données probantes pour changer nos pratiques.

Il y a de plus des problèmes au niveau des essais individuels. Dans l'étude EMPHASIS-HF (9), l'éplérénone, un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes, a été testé contre un placebo et non contre la spironolactone, un diurétique antagoniste de l'aldostérone (12). On ne sait donc pas s'il apporte du neuf. Dans l'essai DAPA-HF (11), la dapagliflozine est une gliflozine, classe de médicaments utilisée dans le diabète sucré de type 2 avec un rapport bénéfices – risques défavorable (13,14). Faute de données supplémentaires, introduire ce type de médicaments dans le traitement de l'insuffisance cardiaque semble donc assez hasardeux à ce stade de nos connaissances. Seul le sacubitril-valsartan de l'essai PARADIGM-HF (10) a donné des résultats favorables chez des patients bien sélectionnés (15). Il a d'ailleurs été intégré dans l'approche thérapeutique pour l'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite par la Société Européenne de Cardiologie (16).

Que disent les guides de pratique clinique ?

La Société Européenne de Cardiologie (16) recommande l'approche thérapeutique suivante pour les patients présentant une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection diminuée : un diurétique (de l'anse ou thiazide) pour gérer les symptômes liés à la congestion, un IEC (ou un sartan) et un β -bloquant. L'association sacubitril-valsartan peut remplacer l'IEC chez certains patients. La spironolactone peut être ajoutée si les symptômes persistent (17).

Conclusion de Minerva

L'étude analysée est un modèle mathématique qui suggère mais ne démontre pas, dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection systolique diminuée, un avantage d'un traitement ajoutant à une approche de base (une combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un sartan et un β -bloquant) une association de trois médicaments d'autres classes, l'éplérénone (un ARM), l'association sacubitril-valsartan (un IRAN) et la dapagliflozine (un iSGLT2). De plus, au niveau des études individuelles, il y a des problèmes pour savoir si certains de ces médicaments ont un effet réellement nouveau ou un rapport bénéfices – risques acceptable. Cette étude permet de soulever cependant des hypothèses à tester par des essais cliniques randomisés rigoureusement conduits.

Noms de produits

- dapagliflozine : Forxiga®
- sacubitril-valsartan : Entresto®
- éplérénone : Inspra®

Références

1. Lanssen M, De Jonghe M. Les bêta-bloquants et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone améliorent-ils la survie et diminuent-ils la morbidité chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection préservée ? *MinervaF* 2020;19(3):26-9.
2. Martin N, Manoharan K, Thomas J, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub2
3. De Keulenaer G. La place des sartans dans l'insuffisance cardiaque chronique. *MinervaF* 2013;12(6):75-6.
4. Heran BS, Musini VM, Bassett K, et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2
5. Vaes B. Intérêt des bêta-bloquants chez les patients âgés en cas d'insuffisance cardiaque avec diminution de la fraction d'éjection ? *Minerva bref* 15/12/2016.
6. Kotecha D, Manzano L, Krum H, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1855. DOI: 10.1136/bmj.i1855
7. Lemiengre M. Blocage de l'aldostérone dans l'insuffisance ventriculaire gauche de classe NYHA I et II ? *Minerva bref* 28/02/2013.
8. Hu LJ, Deng SB, Du JL, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:1202-12. DOI: 10.1111/bcp.12012
9. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
11. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
12. Prescrire Rédaction. Eplérénone et insuffisance cardiaque chronique. *Rev Prescrire* 2013;33:174.
13. Vanhaeverbeek M. Efficacité et sécurité des gliflozines chez les patients diabétiques de type 2. *MinervaF* 2015;14:53-4.
14. Monami M, Nardini C, Mannuci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457-66. DOI: 10.1111/dom.12244
15. Prescrire Rédaction. Sacubitril + valsartan et insuffisance cardiaque chronique. *Rev Prescrire* 2016;36:645-50.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the spec. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975. DOI: 10.1002/ehf.592
17. Prescrire Rédaction. Insuffisance cardiaque chronique. *Premiers choix Prescrire Actualisation* 2020.