

Étude **EMPEROR-Reduced** : quels sont les bénéfices cardiovasculaires et rénaux de l'empagliflozine lors d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection abaissée?

Marianne Girard^{*1,2}, Pharm.D., M.Sc., Lydia Perron^{*1-3}, Pharm.D., M.Sc., Marie-Ève Poisson^{*1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Kelly Dodier^{*1,2,5}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire de Québec–Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacienne, CHU de Québec–Université Laval, L'Hôtel-Dieu de Québec, Québec (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, CHU de Québec–Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec (Québec) Canada

*Marianne Girard, Lydia Perron, Marie-Ève Poisson et Kelly Dodier ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article

Reçu le 21 septembre 2021; Accepté après révision par les pairs le 9 février 2022

Titre de l'article : *Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure*. N Engl J Med 2020;383:1413-24¹.

Auteurs : Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et coll. pour le groupe EMPEROR-Reduced.

Commanditaires : Boehringer Ingelheim et Eli Lilly, fabricants de l'empagliflozine, ont financé l'étude, participé à sa préparation et analysé les données sous la supervision du comité directeur du groupe de chercheurs.

Cadre de l'étude : Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT-2) ont des bienfaits établis chez les patients diabétiques, dont une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des événements rénaux graves incluant la progression vers une insuffisance rénale terminale. Ces bienfaits ont été révélés dans les études EMPA-REG, CANVAS et DECLARE-TIMI 58²⁻⁴. L'étude DAPA-HF est la première à avoir évalué l'effet d'un iSGLT-2 sur le risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation dans une population composée uniquement de personnes souffrant d'insuffisance cardiaque, diabétiques ou non, et à avoir obtenu des résultats positifs⁵. L'étude EMPEROR-Reduced, quant à elle, avait pour but d'évaluer un deuxième iSGLT-2, l'empagliflozine, chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et d'un dysfonctionnement systolique plus grave, qu'ils soient diabétiques ou non. Elle a également permis d'obtenir des données préliminaires sur les bienfaits rénaux des iSGLT-2 chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire contrôlée contre placebo à double insu. Elle est menée en parallèle. Les patients ont été répartis au hasard dans leur groupe d'assignation selon un ratio de 1:1 et stratifiés selon leur région géographique, leur état diabétique et leur débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) calculé avec la formule de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Un nombre d'événements (décès d'origine cardiovasculaire ou première hospitalisation pour insuffisance cardiaque) de 841 a été établi pour obtenir une puissance de 90 % permettant de montrer une diminution relative de 20 % des événements dans le groupe empagliflozine comparativement au groupe témoin en fixant le seuil alpha bilatéral à 5 %. De plus, les analyses statistiques du critère d'évaluation principal et des deux critères secondaires ont été faites de manière hiérarchique. De cette façon, les critères secondaires étaient évalués seulement si le critère principal était statistiquement significatif. Des analyses en intention de traiter ont aussi été effectuées. Quant aux effets indésirables, ils ont été compilés en intention de traiter modifiée, c'est-à-dire chez tous les patients ayant reçu minimalement une dose d'empagliflozine ou de placebo.

Patients : Les critères d'inclusion et d'exclusion, adaptés pour englober des patients ayant un risque élevé d'événements cardiaques, se trouvent dans le tableau I. Parmi les 7220 patients sélectionnés initialement, 3490 n'ont pas été inclus dans l'étude, principalement parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion, plus particulièrement le taux de *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP) et la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

Interventions : Outre les traitements courants de l'insuffisance cardiaque, le premier groupe recevait de l'empagliflozine (10 mg, une fois par jour) et le deuxième, un placebo. Tous les deux à trois mois, les chercheurs vérifiaient si un événement inclus dans les critères d'évaluation était survenu. Un comité indépendant révisait les événements à l'insu à l'aide des

Pour toute correspondance : Kelly Dodier, CHU de Québec–Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus, 1401, 18^e rue, Québec (Québec) G1J 1Z4, CANADA; Téléphone: 418 525-4444; Courriel : kelly.dodier@chudequebec.ca

critères prédéfinis par les chercheurs. De façon périodique, les signes vitaux, le poids, l'hémoglobine glyquée, les taux de NT-proBNP, la fonction rénale et la qualité de vie selon le *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* étaient contrôlés. Le DFGe a été réévalué de 23 à 45 jours après l'arrêt du traitement expérimental.

Points évalués : Le critère d'évaluation principal est une combinaison de la mortalité d'origine cardiovasculaire et de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les deux critères secondaires sont l'incidence cumulée des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ainsi que le taux de diminution du DFGe. D'autres objectifs d'efficacité, comme une combinaison des événements rénaux, des hospitalisations toutes causes confondues et de la qualité de vie, ont été prédéfinis sans être inclus dans la hiérarchisation des analyses.

Résultats : Les sujets de l'étude ont été recrutés entre avril 2017 et novembre 2019 dans 520 centres provenant de 20 pays différents. Au total, 3730 patients ont été retenus et répartis aléatoirement en deux groupes. Leurs principales caractéristiques sont présentées dans le tableau II. Les groupes étaient similaires. La durée de suivi médiane des patients était de 16 mois.

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau III.

La prise d'empagliflozine a réduit de façon significative la survenue des décès d'origine cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les deux éléments du critère d'évaluation principal (19,4 % dans le groupe empagliflozine *vs* 24,7 % dans le groupe témoin, rapport de risques [RR] : 0,75; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,65–0,86, $p < 0,001$). Le nombre nécessaire de patients à traiter (NNT) pour prévenir un événement du critère principal était de 19 pendant 16 mois. Les résultats demeurent significatifs, peu importe la prise de sacubitril-valsartan. Lorsque le critère principal était décomposé, seules les hospitalisations pour insuffisance cardiaque étaient réduites de façon significative (RR : 0,69; IC 95 % : 0,59–0,81).

Quant aux critères secondaires, le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque était réduit avec l'empagliflozine (388 *vs* 553 hospitalisations dans le groupe témoin, RR : 0,70; IC 95 % : 0,58–0,85, $p < 0,001$), tout comme le déclin de la fonction rénale, soit une baisse du DFGe de 0,55 mL/min/1,73 m²/an avec l'empagliflozine *vs* 2,28 mL/min/1,73 m²/an avec le placebo (différence entre les groupes : 1,73 mL/min/m²; IC 95 % : 1,10–2,37, $p < 0,001$).

D'autres critères prédéfinis ont été analysés, dont une association d'événements rénaux, y compris la dialyse, la transplantation et une diminution soutenue d'au moins 40 % du DFGe. Dans le groupe empagliflozine, 30 patients (1,6 %) ont présenté un de ces événements *vs* 58 (3,1 %) dans le groupe témoin. Le risque relatif était de 0,50 (IC 95 % : 0,32–0,77). Ces données étaient exclues de l'analyse statistique hiérarchique.

Quant aux analyses sur l'innocuité, les infections génitales étaient plus fréquentes dans le groupe empagliflozine (1,7 %) que dans le groupe témoin (0,6 %). Le traitement a été interrompu plus souvent pour des effets indésirables avec le placebo (8,9 % *vs* 8,5 %).

Tableau I. Critères d'inclusion et d'exclusion pertinents de l'étude EMPEROR-Reduced¹

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
≥ 18 ans	Hypotension symptomatique
Insuffisance cardiaque chronique depuis ≥ 3 mois avec classe fonctionnelle de la NYHA II, III ou IV	Pression artérielle systolique < 100 mmHg ou ≥ 180 mmHg
FEVG ≤ 40 %	DFGe < 20 mL/min/1,73 m ²
Traitements conformes aux recommandations pour l'insuffisance cardiaque avec dose stable depuis plus d'une semaine ^a	Greffe cardiaque ou patient en attente d'une transplantation cardiaque
En cas de FEVG > 30 %, Hospitalisation dans la dernière année pour insuffisance cardiaque ou Taux de NT-proBNP d'au moins 600 pg/mL pour une FEVG ≤ 30 % ou Taux de NT-proBNP de 1000 pg/mL pour une FEVG de 31 % à 35 % ou Taux de NT-proBNP de 2 500 pg/mL pour une FEVG de 36 % à 40 % ou doublé pour les patients atteints de fibrillation auriculaire	Insuffisance cardiaque aiguë décompensée Maladie hépatique Grossesse actuelle ou à venir Allaitement
	Infarctus du myocarde, pontage coronarien, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale transitoire ou autre intervention chirurgicale cardiaque majeure dans les 90 jours précédant la répartition aléatoire

Abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; NT-proBNP : N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA : New York Heart Association

^a Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine combiné ou non à un inhibiteur de la néprilysine, bêtabloquant, diurétique, antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes et, dans certains cas, dispositif cardiaque implantable.

Tableau II. Caractéristiques de base pertinentes des patients de l'étude EMPEROR-Reduced^a

Caractéristiques	Groupe empagliflozine (n = 1863)	Groupe placebo (n = 1867)
Âge (années), M ± ÉT	67,2 ± 10,8	66,5 ± 11,2
Femmes, n (%)	437 (24)	456 (24)
Région, n (%)		
Amérique du Nord	212 (11)	213 (11)
Amérique latine	641 (34)	645 (35)
Europe	676 (36)	677 (36)
Asie	248 (13)	245 (13)
Autre	86 (5)	87 (5)
Classification de la NYHA, n (%)		
II	1399 (75)	1401 (75)
III	455 (24)	455 (24)
IV	9 (1)	11 (1)
Tension artérielle systolique (mmHg), M ± ÉT	122,6 ± 15,9	121,4 ± 15,4
Fréquence cardiaque (battements/minute), M ± ÉT	71,0 ± 11,7	71,5 ± 11,8
FEVG, M ± ÉT	27,7 ± 6,0	27,2 ± 6,1
FEVG ≤ 30 %, n (%)	1337 (72)	1392 (75)
NT-proBNP, médiane (étendue)	1887 (1077-3429)	1926 (1153-3525)
Antécédents cardiovasculaires, n (%)		
Hospitalisation pour IC dans la dernière année	577 (31)	574 (31)
Fibrillation auriculaire	664 (36)	705 (38)
Diabète	927 (50)	929 (50)
Hypertension artérielle	1349 (72)	1349 (72)
DFGe (mL/min/1,73 m ²), M ± ÉT	61,8 ± 21,7	62,2 ± 21,5
Médicament pour l'IC, n (%)		
IECA ou ARA		
sans inhibiteur de la néprilysine	1314 (71)	1286 (69)
avec inhibiteur de la néprilysine	340 (19)	387 (21)
ARM	1306 (70)	1355 (73)
Bêtabloquant	1765 (95)	1768 (95)
Défibrillateur implantable, n (%)	578 (31)	593 (32)
Thérapie de resynchronisation cardiaque, n (%)	220 (12)	222 (12)

Abréviations : ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; ARM : antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; ÉT : écart-type; IC : insuffisance cardiaque; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; M : moyenne; NT-proBNP : N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA : New York Heart Association

^aAdaptation du tableau I de Packer et coll., avec permission¹

Tableau III. Principaux résultats d'efficacité et/ou d'innocuité de l'étude EMPEROR-Reduced^a

Objectifs principaux	Groupe empagliflozine (n = 1863)	Groupe placebo (n = 1867)	Rapport de risque relatif ou différence absolue (IC 95 %)	Valeur de p
Objectif primaire				
Décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, n (%)	361 (19)	462 (24)	0,75 (0,65–0,85)	< 0,001
Mortalité d'origine cardiovasculaire, n (%)	187 (10)	202 (11)	0,92 (0,75–1,12)	
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque, n (%)	246 (13)	342 (18)	0,69 (0,59–0,81)	
Objectifs secondaires				
Nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque	388	553	0,70 (0,58–0,85)	< 0,001
Variation moyenne du DFGe en mL/min/1,73 m ² par année	-0,55 ± 0,23	-2,28 ± 0,23	1,73 (1,10–2,37)	< 0,001
Mortalité de toutes causes confondues, n (%)	249 (13)	266 (14)	0,92 (0,77–1,1)	
Événements rénaux combinés ^b , n (%)	30 (2)	58 (3)	0,50 (0,32–0,77)	

Abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

^a Adaptation du tableau II de Packer et coll., avec permission¹

^b Inclut la dialyse, la transplantation rénale, la diminution soutenue ≥ 40 % du DFGe, un DFGe < 15 mL/min/1,73m² chez un patient ayant un DFGe initial ≥ 30 mL/min/1,73m² et un DFGe < 10 mL/min/1,73m² chez un patient ayant un DFGe initial < 30 mL/min/1,73m²

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. Une répartition aléatoire selon une technique de bloc permuté a été réalisée dans un rapport 1:1.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Les analyses du critère d'évaluation principal et des critères secondaires clés ont été effectuées en intention de traiter. Les analyses sur l'innocuité ont, pour leur part, été menées en intention de traiter modifiée.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Par contre, le suivi a été incomplet pour 22 patients du groupe empagliflozine et pour 20 du groupe témoin. Plusieurs analyses de sensibilité ont été faites pour tenir compte de ces données manquantes.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. Ils ont été évalués dans leur groupe initial.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. L'étude a été effectuée à double insu. Le comité de vérification a évalué tous les événements potentiels sans connaître le groupe d'appartenance des patients.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques des deux groupes étaient similaires.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI et NON. Une fois la répartition aléatoire terminée, les traitements pouvaient être modifiés ou de nouveaux traitements, entrepris. Comme les doses prises par les patients n'étaient pas connues et que les changements apportés à leur pharmacothérapie en cours d'étude n'étaient pas comptabilisés, il est difficile de conclure que les patients ont été traités de manière égale. Toutefois, comme les cliniciens doivent suivre les lignes directrices et que les patients ont été répartis au hasard, ce biais d'information ne devrait pas favoriser un des deux groupes.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? L'étude a révélé une réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la mortalité cardiovasculaire combinée de 25 % avec un NNT de 19 pendant 16 mois. L'effet sur le critère d'évaluation principal provient surtout de la réduction d'une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, diminuée de façon statistiquement significative de 30 %. Cette étude a aussi permis de montrer une réduction annuelle significativement moins importante de la fonction rénale avec l'empagliflozine par rapport au placebo avec une différence de 1,73 mL/min/1,73 m ² .
Quelle est la précision de l'effet évalué? L'effet est précis, car les intervalles de confiance à 95 % sont étroits (de 0,65 à 0,86 pour le critère principal).

LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? OUI. Les caractéristiques des patients inclus représentent bien ceux du Québec. Près de la moitié des sujets se décrivent comme blancs. Par exemple, on remarque que les caractéristiques des patients sont semblables à celles des patients d'une étude menée à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, à l'exception du recours aux défibrillateurs cardiaques implantables et aux traitements de resynchronisation cardiaque qui est moindre dans la population de l'étude EMPEROR-Reduced⁶. Aussi, une FEVG entre 30 % et 40 % et une hospitalisation dans la dernière année sont deux caractéristiques fréquentes chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque au Québec. Les traitements contre l'insuffisance cardiaque des patients de l'étude EMPEROR-Reduced sont conformes aux lignes directrices canadiennes⁷. Dans l'étude, 20 % des patients ont reçu du sacubitril-valsartan. Dans la population québécoise, le recours à cette association devrait augmenter dans les prochaines années, car c'est maintenant l'un des traitements de première intention au Canada. Une plus grande utilisation du sacubitril-valsartan ne devrait pas influencer les résultats, car une sous-analyse du critère d'évaluation principal montre que les résultats demeurent constants, sans égard à la prise de ce médicament⁸.

Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? OUI. Les critères définis dans l'étude sont semblables à ceux de la première étude ayant évalué un iSGLT-2 chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, soit l'étude DAPA-HF⁵. Ils ressemblent aussi à ceux qui sont généralement employés dans les études sur l'insuffisance cardiaque, comme l'étude PARADIGM-HF sur le sacubitril-valsartan chez les patients ayant une FEVG abaissée⁹. Par ailleurs, il est intéressant que les auteurs aient pris en considération le diabète des patients, comme dans l'étude DAPA-HF, puisque cela renforce l'hypothèse d'un effet autre que l'effet hypoglycémiant des iSGLT-2 en cas d'insuffisance cardiaque⁵.

Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? OUI. Le critère d'évaluation principal, qui combinait la mortalité d'origine cardiovasculaire et une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, était réduit en grande majorité grâce à ce dernier élément, ce qui est un avantage notable pour les patients. Également, l'étude est rassurante, car elle n'a pas mis au jour de différence importante quant aux effets indésirables graves selon le groupe.

Discussion

L'étude EMPEROR-Reduced montre l'effet bénéfique de l'empagliflozine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, qu'ils soient diabétiques ou non, en ce qui a trait à la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et à la mortalité d'origine cardiovasculaire.

Elle comporte plusieurs forces. D'abord, la répartition aléatoire et les analyses en intention de traiter ont limité le biais de sélection. Aussi, la stratification au moment de la répartition des sujets dans les groupes a limité le biais de confusion et la conduite à double insu, le biais d'information. Ensuite, les deux groupes ont des caractéristiques similaires. L'inclusion de patients de 20 pays permet d'améliorer la validité externe, tout comme le comparateur, un placebo, considérant que les patients avaient préalablement un traitement optimal.

L'étude EMPEROR-Reduced comporte également ses limites. D'abord, elle est financée par les compagnies pharmaceutiques produisant l'empagliflozine. Il aurait été intéressant de savoir si les doses cibles reconnues des autres médicaments contre l'insuffisance cardiaque étaient atteintes lors de l'ajout de l'empagliflozine pour mieux situer son usage en pratique. La pression artérielle systolique moyenne d'environ 120 mmHg et la fréquence cardiaque moyenne d'environ 71 battements par minute laissent croire que l'ajustement des doses était bien entamé. Quoique le suivi médian était de 16 mois et ne permet donc pas de vérifier le maintien des bienfaits dans le temps, les courbes de Kaplan-Meier qui continuent de s'éloigner tout au long du suivi sont rassurantes. Effectivement, la réduction du nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque par patient s'est maintenue dans le temps, ce qui pourrait potentiellement prévenir plusieurs hospitalisations à long terme.

Les études EMPA-REG, CANVAS, et DECLARE-TIMI 58 ont été les premières à apporter l'idée que les iSGLT-2 pouvaient avoir des effets bénéfiques contre l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète de type 2²⁻⁴. Toutefois, ces études ne comptaient que de 10 % à 14 % de patients

souffrant de cette maladie et ne précisaient pas la FEVG ni la gravité de l'insuffisance cardiaque²⁻⁴. L'étude DAPA-HF, comparant la dapagliflozine à un placebo, a été la première à se pencher sur la place des iSGLT-2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints ou non de diabète et ayant une FEVG abaissée⁵.

Les critères de sélection ont fait en sorte que les patients de l'étude EMPEROR-Reduced étaient plus malades que ceux de l'étude DAPA-HF⁵. Même si leur insuffisance cardiaque était plus souvent de classe NYHA II comparativement aux sujets de l'étude DAPA-HF (75 % *vs* 68 %), leurs taux de NT-proBNP médians étaient plus élevés (1926 pg/mL *vs* 1446 pg/mL) et leur dysfonctionnement systolique plus grave (FEVG : 27 % *vs* 31 %) ⁵. Lorsque leur FEVG dépassait 30 %, ils devaient avoir été hospitalisés récemment pour insuffisance cardiaque ou avoir un taux de NT-proBNP particulièrement élevé. Enfin, les patients de l'étude EMPEROR-Reduced avaient une fonction rénale plus abaissée que ceux de l'étude DAPA-HF (DFGe < 60 mL/min/1,73 m² chez 48,3 % *vs* 40,7 % des participants)⁵.

Dans les deux études, le traitement de l'insuffisance cardiaque de la majorité des patients était optimal et similaire. De plus, les effets bénéfiques observés sur les critères d'évaluation principaux combinés de ces études étaient surtout attribuables à la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, que le patient soit diabétique ou non⁵. Quant à la mortalité d'origine cardiovasculaire, les résultats sont hétérogènes. Dans l'étude EMPEROR-Reduced, la diminution de 8 % des décès d'origine cardiovasculaire n'était pas significative alors que celle de 18 % dans l'étude DAPA-HF l'était⁵. Ces résultats pourraient en partie s'expliquer par l'inclusion de patients plus malades dans l'étude EMPEROR-Reduced, comme mentionné précédemment.

Pour ce qui est de l'effet des iSGLT-2 sur l'insuffisance rénale, les définitions du critère combiné comprenant des événements rénaux sont très variables selon les études^{5,10,11}. Dans EMPEROR-Reduced, les événements rénaux combinés ont diminué de 50 %, mais les analyses ne permettent pas de savoir si la différence avec le placebo était significative.

Aucune comparaison n'est possible avec l'étude DAPA-HF sur ce point, car les analyses n'ont pas été menées à terme⁵. La baisse du DFGé évaluée dans l'étude EMPEROR-Reduced peut être comparée à celles des études CREDENCE et DAPA-CKD^{10,11}. Ces deux études évaluait la survenue d'événements rénaux et de mortalité liés à la canagliflozine et à la dapagliflozine dans deux populations différentes. Les patients de l'étude CREDENCE étaient atteints de diabète de type 2 avec néphropathie tandis que ceux de DAPA-CKD souffraient d'insuffisance rénale chronique, mais pas nécessairement de diabète de type 2^{10,11}. La différence annuelle du déclin du DFGé était respectivement de 1,52 mL/min/1,73 m² et de 0,93 mL/min/1,73 m² dans l'étude CREDENCE et DAPA-CKD en faveur de l'iSGLT-2^{10,11}. Pour ce qui est de l'étude EMPEROR-Reduced, une différence annuelle entre les deux groupes de traitement de 1,73 mL/min/1,73 m² en faveur du groupe empagliflozine a été observée¹. Dans CREDENCE et DAPA-CKD, la baisse des critères combinés d'événements rénaux et de décès était significative (30 % et 39 %)^{10,11}. Bref, l'effet bénéfique sur l'insuffisance rénale semble être un effet de classe des iSGLT-2 sans égard au diabète.

Depuis la parution de DAPA-HF et d'EMPEROR-Reduced, les lignes directrices canadiennes ont été mises à jour⁷. La recommandation d'utiliser un iSGLT-2 chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec FEVG inférieure ou égale à 40 %, sans égard au diabète, a été ajoutée pour diminuer les symptômes de la maladie, les hospitalisations et la mortalité d'origine cardiovasculaire. Avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) combinés ou non à un inhibiteur de la néprilysine (ARNI), les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM), les iSGLT-2 constituent désormais la base du traitement⁷. Toutefois, la Régie de

l'assurance maladie du Québec ne rembourse actuellement les iSGLT-2 que pour les patients diabétiques. Autrement, une demande de patient d'exception doit être remplie.

Conclusion

L'étude EMPEROR-Reduced révèle les effets bénéfiques de l'empagliflozine sur la réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité d'origine cardiovasculaire et sur la diminution de la baisse du DFGé, avec ou sans diabète. Cette étude précise la place de l'empagliflozine et vient confirmer les effets bénéfiques cardiovasculaires des iSGLT-2 dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque avec FEVG abaissée. Enfin, il serait pertinent d'observer si les bienfaits obtenus sur l'insuffisance cardiaque avec FEVG abaissée dans les études portant sur les iSGLT-2 se maintiendront à plus long terme.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été écrit dans le cadre du cours *Communication scientifique* de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable.

Références

1. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, Silver R, 1. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et coll. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et coll. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N et coll. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et coll. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et coll. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
6. Lacroix C, Boisvert JA, Vachon A, Méthot J. Utilisation du sacubitril/valsartan (Entresto) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection abaissée à la clinique d'insuffisance cardiaque de l'IUCPQ-UL. *Pharmactuel* 2021;54:212-20.
7. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N et coll. CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol* 2021;37:531-46.
8. Packer M, D Anker S, Butler J, Gerasimos F, Ferreira JP, Pocock SJ et coll. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;42:671-80.
9. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et coll. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et coll. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
11. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF et coll. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.