



Les i-SGLT2 sont associés à une amélioration de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

Référence

Gao M, Bhatia K, Kapoor A, et al. SGLT2 inhibitors, functional capacity, and quality of life in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2024;7:e245135. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.5135

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; LabMeF, Université Libre de Bruxelles. Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, un traitement par inhibiteur de SGLT2 est-il, par rapport à un placebo, associé à une amélioration de la qualité de vie et des mesures objectives de la capacité fonctionnelle ?

Contexte

Minerva a rapporté une synthèse méthodique concluant que les inhibiteurs de SGLT2 (i-SGLT2 ou gliflozines) et les analogues du GLP-1 administrés sans metformine au départ peuvent réduire le risque d'évènement cardiovasculaire majeur par rapport à un placebo chez les patients diabétiques de type 2 à risque accru d'évènements cardiovasculaires (1,2). Minerva a aussi revu une analyse croisée de 3 essais randomisés dits pivots, avec des effets positifs rapportés par un traitement dit global de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection systolique réduite (ICFER), comprenant des i-SGLT2, permettant de générer des hypothèses pour des essais (3,4), et une étude, chez les patients atteints d'IC et dont la fraction d'éjection est légèrement réduite ou préservée (ICFep), où un de ces médicaments, la dapagliflozine, a entraîné une diminution du risque du composite principal (aggravation de l'IC ou décès d'origine cardiovasculaire), une aggravation moindre des évènements d'IC et des décès d'origine cardiovasculaire, et une diminution de la charge des symptômes, sans excès d'évènements indésirables (5,6). Toutes ces données fournissent des preuves supplémentaires à l'utilisation d'un i-SGLT2 comme traitement essentiel chez les patients souffrant d'IC, indépendamment de la présence ou de l'absence de diabète sucré de type 2 ou de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Une méta-analyse (7) s'est posé la question de déterminer si les i-SGLT2 améliorent les capacités fonctionnelles et de la qualité de vie chez les patients atteints d'IC.

Résumé

Méthodologie

Revue systématique de la littérature avec méta-analyses.

Sources consultées

- Cochrane / CENTRAL
- MEDLINE via PubMed
- EMBASE.

Etudes sélectionnées

- essais cliniques randomisés contrôlés par placebo rapportant l'effet d'un i-SGLT2 sur les résultats fonctionnels de la capacité d'exercice (consommation maximale d'oxygène (VO₂

max) ou distance de marche de 6 minutes (DM6M)) et/ou la qualité de vie à l'aide de questionnaires validés pour les patients atteints d'IC

- au total, 17 études randomisées contrôlées (RCTs) ont été incluses ; 9 études portaient sur l'empagliflozine, 6 sur la dapagliflozine et 2 sur la canagliflozine ; quatre études incluaient la VO2 maximale comme critère d'évaluation, sept études le DM6M et dix les scores KCCQ.

Population étudiée

- populations de patients atteints d'insuffisance cardiaque qu'elle soit à FEVG réduite (ICF_{Er}) ou préservée (ICF_{Ep}), > 18 ans, non enceintes
- au total, 23 523 patients (âge moyen de 69 ans (60-75)), IC chronique (NYHA II-IV) ; 10 RCTs incluaient des patients atteints d'ICF_{Er}, 4 des patients atteints d'ICF_{Ep} et 3 des 2 types d'IC ; 36% de femmes, et 46% de diabète de type 2 ont été suivis sur une période allant de 12 à 52 semaines ; la FEVG moyenne (écart-type) était de 43,5% (12,4%).

Mesure des résultats

- capacités fonctionnelles :
 - variations de la VO2 max
 - variations du DM6M
- qualité de vie :
 - **score total des symptômes du questionnaire de cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-TSS)**
 - **score clinique récapitulatif (KCCQ-CSS)**
 - **score global récapitulatif (KCCQ-OSS)**
- les auteurs ont utilisé une méta-analyse à effets aléatoires pour agréger les différences moyennes et odds ratios ajustés, avec évaluation de l'hétérogénéité (I^2 , Q) et biais de publication (Egger).

Résultats

- les résultats montrent que le traitement par i-SGLT2 augmente significativement :
 - pic de VO2 : DM de 1,61 ml/kg/min avec IC à 95% de 0,59 à 2,63 ml/kg/min ; $p = 0,002$
 - DM6M : DM de 13,09 m avec IC à 95% de 1,20 à 24,97 m ; $p = 0,03$
 - score KCCQ-TSS : DM de 2,28 points avec IC à 95% de 1,74 à 2,81 points ; $p < 0,001$
 - score KCCQ-CSS : DM de 2,14 points avec IC à 95% de 1,53 à 2,74 points ; $p < 0,001$
 - score KCCQ-OSS : DM de 1,90 point avec IC à 95% de 1,41 à 2,39 points ; $p < 0,001$
- l'analyse de sous-groupes et la méta-régression ont démontré que presque toutes les améliorations étaient cohérentes en termes de fraction d'éjection, de sexe et de présence de diabète.

Conclusion des auteurs

Ces résultats suggèrent qu'en plus des associations cliniques connues avec la mortalité et les résultats d'hospitalisation, l'utilisation d'un i-SGLT2 est associée à une amélioration des résultats intéressant la vie quotidienne des patients, telle que mesurée par des évaluations objectives de la capacité d'exercice maximale et des questionnaires validés sur la qualité de vie, indépendamment du sexe ou de la FEVG.

Financement de l'étude

Aucune source de financement rapportée spécifiquement pour cette étude.

Conflit d'intérêts des auteurs

Nombreux liens rapportés avec l'industrie pour trois des auteurs.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

La méthodologie est excellente. Les auteurs ont utilisé pour leur revue systématique la méthodologie Cochrane selon les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items or Systematic Reviews and Meta-Analyses), le protocole ayant été enregistré dans PROSPERO. L'outil de revue systématique Covidence a été utilisé pour extraire et exporter les études de toutes les bases de données et supprimer automatiquement les études en double. Aucune restriction linguistique n'a été appliquée. Les articles ont été sélectionnés par 2 auteurs indépendants. Les désaccords lors de la sélection ont été résolus soit par consensus de groupe, soit par un troisième examinateur. Deux auteurs ont également extrait et compilé indépendamment les variables et les résultats d'intérêt des études éligibles. L'outil Risque de Biais 2 (RoB2) a été utilisé pour évaluer la qualité des études prises en compte pour l'analyse finale. En fonction du risque de biais dans cinq domaines (randomisation et répartition, écart par rapport à l'intervention, données manquantes sur les participants, mesure et rapport sélectif), deux auteurs ont attribué indépendamment à chaque étude incluse un score de biais de faible risque, de risque intermédiaire ou de risque élevé. Toutes les publications ont été jugées comme présentant un risque de biais faible ou intermédiaire. L'hétérogénéité des études a été évaluée à l'aide de la valeur I^2 de Higgins. Pour les critères d'intérêt comportant au moins 10 études incluses, le biais de publication a été évalué à l'aide du test de régression d'Egger et par inspection visuelle des graphiques en entonnoir afin d'identifier toute asymétrie. Le test KCCQ-TSS était le seul résultat d'intérêt incluant au moins 10 études pour permettre une analyse en entonnoir. Aucun biais de publication n'a été identifié. La certitude de l'évaluation a été évaluée à l'aide de la méthode GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). Toutes les publications ont été jugées comme présentant une certitude de preuve élevée ou modérée.

Évaluation des résultats

L'information apportée par la méta-analyse est importante pour le praticien, à savoir que l'ajout d'un i-SGLT2 à un traitement de base de l'IC chronique est associée à une amélioration fonctionnelle et de la qualité de vie. Il faut cependant garder à l'esprit qu'une certaine hétérogénéité tant au niveau des i-SGLT2 (empagliflozine dans 9 études, dapagliflozine dans 6 et canagliflozine dans 2) et du traitement de base de l'IC a été constatée. Les auteurs n'ont cependant pas noté d'interaction significative entre les sous-groupes concernant les i-SGLT2 utilisés (p pour interaction = 0,70) dans les analyses de la capacité d'exercice, ni d'ailleurs dans les analyses de qualité de vie. Les essais inclus ont une durée de 12 à 52 semaines, ce qui est insuffisant pour apprécier les bénéfices ou risques sur le suivi prolongé de plusieurs années d'un patient insuffisant cardiaque. Les auteurs insistent sur les gains rapportés dans les résultats qui, a priori, semblent modestes mais sont qualifiés de significatifs. Un gain de 13 mètres au test de marche de 6 minutes peut sembler minime, mais pour un patient très limité, cela peut faire la différence entre rester assis dans son fauteuil toute la journée et pouvoir se déplacer jusqu'à la porte d'entrée ou aller seul aux toilettes. Cependant, l'article ne rapporte pas d'analyse spécifique par classe NYHA. Des analyses complémentaires sont dès lors souhaitables. Enfin, le niveau de prise en charge n'est pas décrit avec précision. On ne sait donc pas dans quelle mesure les médecins généralistes ont été impliqués. La transposition en soins primaires nécessite une coordination avec le cardiologue pour initiation et suivi et une adaptation aux contraintes de suivi à long terme en médecine générale : une étude pragmatique, impliquant la première ligne, serait souhaitable.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Une conférence de consensus de l'INAMI s'est tenue fin 2024 sur le thème de la prise en charge de l'IC (8). Dans sa méthodologie, la conférence repose sur une revue exhaustive de la littérature en ce qui concerne les données de meilleur niveau de preuve. Les guides de pratique clinique ont été également fait l'objet d'une analyse. Le jury a recommandé, pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque à ICFer (< 40%), d'initier rapidement les 4 classes de médicaments différentes (IECA, b-bloquants, i-SGLT2 et diurétiques) avec des doses plus faibles et une titration rapide. En ce qui concerne l'initiation et le suivi de l'i-SGLT2 pour les patients atteints d'ICFep, le rôle de la première ligne est d'identifier les patients présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque, d'effectuer une évaluation initiale, de

pouvoir initier l'i-SGLT2 en cas de forte suspicion clinique. Le cardiologue confirmera le diagnostic d'IC par échocardiographie et évaluera l'adéquation du traitement par i-SGLT2. Les critères de remboursement actuels pour ces médicaments diffèrent pour l'IC et le diabète, les critères pour le diabète étant basés sur la régulation du glucose. Des recommandations européennes proposent d'utiliser ces médicaments comme première option de traitement pour les diabétiques ayant une IC (8). Les critères de remboursement devraient pour le jury être modifiés pour permettre le remboursement pour tous les patients souffrant d'IC et de diabète, indépendamment de la fraction d'éjection, du taux d'HbA1C ou des traitements antérieurs.

Conclusion de Minerva

Les auteurs concluent que « dans cette méta-analyse, indépendamment du sexe, du statut diabétique ou de la FEVG, les malades recevant un traitement par i-SGLT2 pour une IC ont une amélioration significative des paramètres de capacité fonctionnelle et de qualité de vie centrés sur le patient, mesurés par la VO2 de pointe, le TM6 et les scores KCCQ-12. Ces résultats suggèrent que les traitements par i-SGLT2 devraient être envisagés pour améliorer la capacité fonctionnelle et la qualité de vie, en plus de réduire le risque d'hospitalisation et de mortalité chez les patients atteints d'IC ». Pour Minerva, c'est une information importante à transmettre au patient lorsqu'un i-SGLT2 est introduit dans son traitement.

Références

1. Vanhaeverbeek M. Comparaison entre gliflozines, incrétinomimétiques et metformine dans la prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. *MinervaF* 2022;21(1):12-7.
2. Escobar C, Barrios V, Cosin J, et al. SGLT2 inhibitors and GLP1 agonists administered without metformin compared to other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent cardiovascular events: a systematic review. *Diabet Med* 2021;38:e14502. DOI: 10.1111/dme.14502
3. Sculier JP. 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. *MinervaF* 2021;20(3):33-6.
4. 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
5. Sculier JP. La dapagliflozine, un médicament dont les indications de prescription doivent être précisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. *MinervaF* 2023;22(5):100-3.
6. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
7. Gao M, Bhatia K, Kapoor A, et al. SGLT2 inhibitors, functional capacity, and quality of life in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024;7:e245135. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.5135
8. INAMI. La prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Réunion de consensus 28/11/2024. Texte long. URL: https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20241128.pdf