

## Séances scientifiques de 2019 de l'American College of Cardiology (ACC)

### Nouvelles analyses de l'étude DECLARE-TIMI 58 : les données probantes confirmant la cardioprotection d'un large éventail de patients s'accumulent

**Nouvelle-Orléans** – Les nouvelles données tirées d'une étude sur l'innocuité cardiovasculaire (CV) d'un inhibiteur de la SGLT2 chez des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) ont révélé que ce sont les patients les plus vulnérables qui sont le mieux protégés par cet agent. Les patients affligés d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) et ceux qui avaient des antécédents d'infarctus du myocarde (IM) ont en effet bénéficié d'une cardioprotection absolue importante, qui s'est traduite chez les premiers par une baisse de la mortalité d'origine cardiovasculaire, des hospitalisations pour cause d'IC et de la mortalité toutes causes confondues, et chez les seconds, par une baisse des incidents cardiovasculaires majeurs s'expliquant essentiellement par une raréfaction des nouveaux IM. Jumelées à celles ayant confirmé la protection exercée par cet agent contre les néphropathies, ces données corroborent ses effets salutaires sur les causes les plus importantes de morbidité et de mortalité dans le DT2.

Les données issues d'une analyse prévue au protocole de l'étude DECLARE-TIMI 58, publiées il y a quelques semaines établissent un lien entre la dapagliflozine, un inhibiteur de la SGLT2, et une réduction de 17 % (RRI : 0,83;  $p = 0,005$ ) des décès d'origine CV et des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque (IC) [Wiviott, S.D., *et al. N Engl J Med* 2019;380;347-357]. Grâce aux nouvelles analyses de cette étude, nous disposons maintenant de plus de données probantes prouvant que la dapagliflozine est non seulement sûre chez les patients très vulnérables, mais qu'elle leur offre également une cardioprotection encore meilleure.

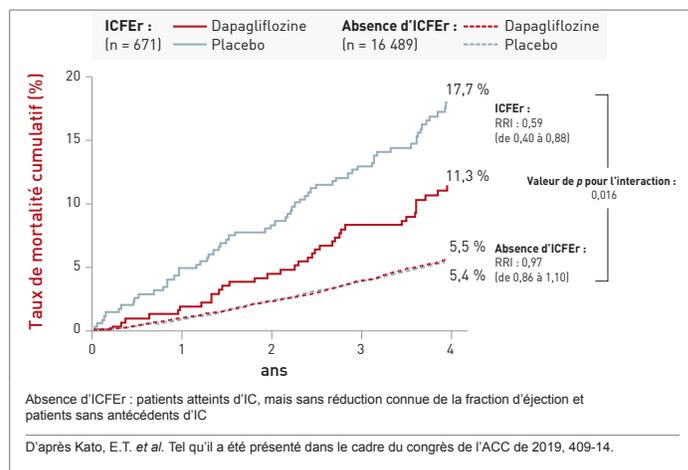
Selon cette analyse, les patients atteints d'ICFER ont bénéficié d'un gain relatif important en matière de mortalité. D'après le rapport des risques instantanés (RRI) calculé à la fin de la période de suivi, le risque de décès toutes causes confondues avait baissé de 41 % (RRI : 0,59) chez les patients atteints d'ICFER traités par la dapagliflozine comparativement aux témoins ayant reçu un placebo (Figure 1). Il en découle que le nombre de patients à traiter pour éviter un décès en quatre ans est de 16 seulement.

*Ces gains ont été observés sans altération du tableau d'innocuité de la dapagliflozine et indépendamment de la présence ou non d'une ICFER.*

« Ces gains ont été observés sans altération du tableau d'innocuité de la dapagliflozine et indépendamment de la présence ou non d'une IC », a rapporté la Dr<sup>e</sup> Eri

Toda Kato, professeure adjointe, à l'École supérieure de médecine de l'université de Kyoto, au Japon, qui a présenté ces données lors d'une séance sur les études de dernière heure tenue dans le cadre du congrès de l'ACC. Ces observations ont fait l'objet d'une diffusion simultanée [Kato, *et al. Circulation* 2019; 18 mars [publié en ligne avant impression]].

**FIGURE 1 | Décès toutes causes confondues en fonction de la présence ou non d'une ICFER**

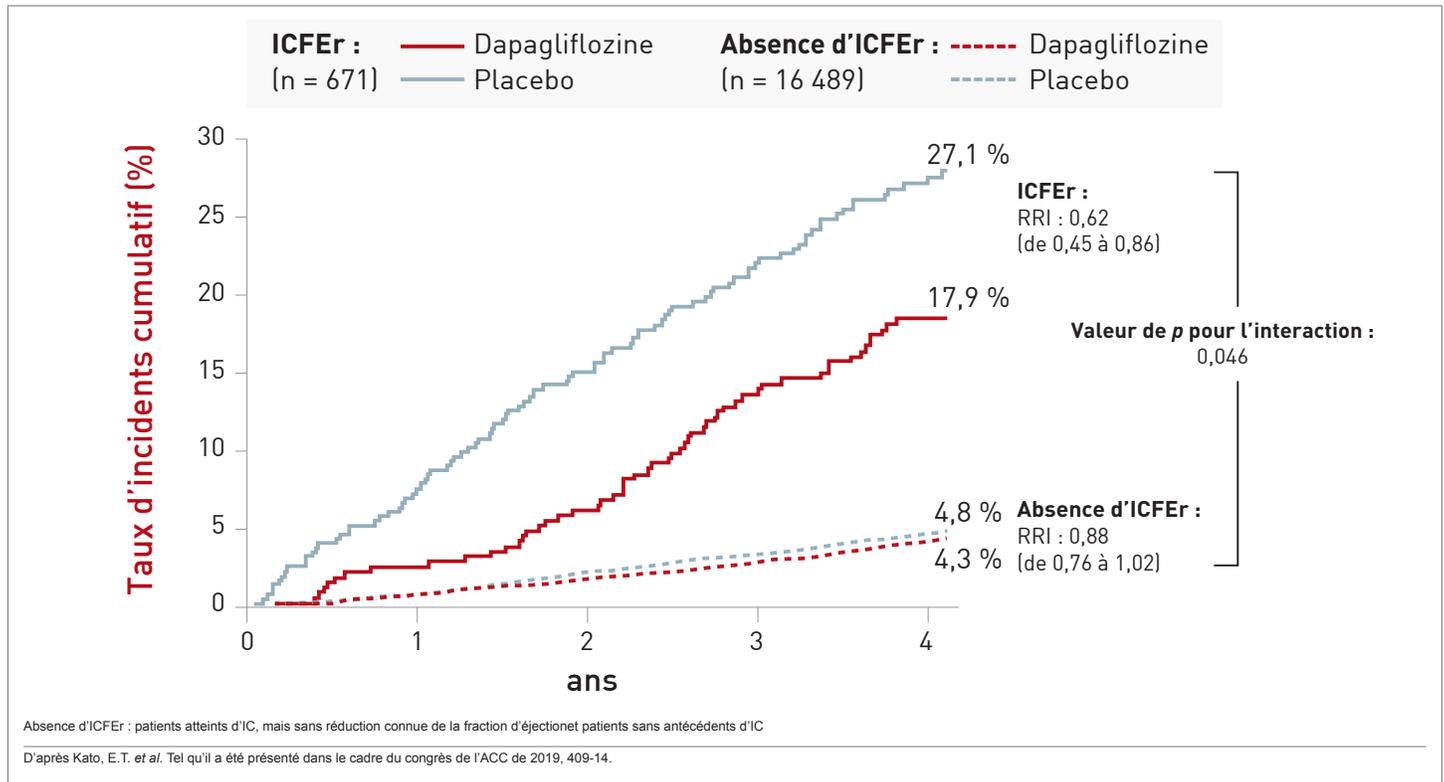


Comparativement aux deux études antérieures sur l'innocuité CV d'un inhibiteur de la SGLT2 (études EMPA-REG et CANVAS), l'étude DECLARE-TIMI 58 a porté sur un effectif beaucoup plus important et de loin, puisque 17 160 personnes atteintes de DT2 y ont été suivies pendant 4,2 ans (médiane) après avoir été affectées aléatoirement à la dapagliflozine ou à un placebo. Contrairement à l'étude EMPA-REG, dont

un des critères d'admissibilité était la présence d'antécédents de maladie CV avérée, les deux tiers des participants à l'étude DECLARE-TIMI 58 ont été recrutés d'après leurs facteurs de risque CV uniquement, ce qui laissait tout de même la place à une forte proportion de sujets atteints d'une maladie CV avérée. Le tiers des sujets avaient des antécédents de maladie CV athéroscléreuse et environ les deux tiers d'entre eux avaient déjà subi un IM. De plus, environ 10 % des patients avaient des antécédents d'IC. Seulement 6 % des sujets recrutés avaient des antécédents d'artériopathie périphérique, mais ce pourcentage représentait tout de même plus de 1000 patients.

La réduction du risque relatif enregistrée pour le paramètre d'évaluation principal de l'étude DECLARE-TIMI 58 (décès d'origine CV et hospitalisation pour cause d'IC) chez les patients traités par la dapagliflozine était deux fois plus marquée chez les patients atteints d'ICFER que dans l'ensemble de l'effectif (RRI : 0,62 vs 0,83). Chez les patients exempts d'ICFER, la protection conférée par la dapagliflozine allait dans la bonne direction malgré un risque beaucoup plus faible au départ (RRI : 0,88) (Figure 2). Par ailleurs, la protection contre l'hospitalisation motivée par une IC était significative dans les deux groupes (Figure 3).

**FIGURE 2 | Décès d'origine CV et hospitalisation pour cause d'IC en fonction de la présence ou non d'une ICFER**

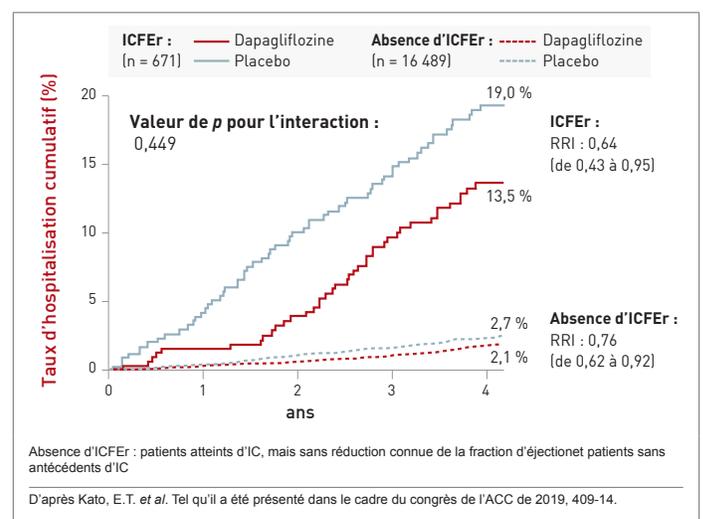


### Baisse significative du risque chez les patients atteints d'IC

Les résultats de dernière heure obtenus chez les participants atteints d'IC admis à l'étude DECLARE-TIMI 58 nous ont appris que ces patients ont été stratifiés en fonction des critères suivants : présence d'une ICFER (671 patients) définie d'après une fraction d'éjection inférieure à 45 %, antécédents d'IC, mais sans réduction de la fraction d'éjection (808 patients), antécédents d'IC, mais fraction d'éjection non mesurée au début de l'étude (508 patients) et absence d'antécédents d'IC (15 173 patients).

Comparativement aux patients indemnes d'IC, les patients atteints d'ICFER étaient plus susceptibles d'avoir une maladie CV athéroscléreuse avérée (86 % vs 37 %), mais au début de l'étude, leur fonction rénale, leur taux d'HbA<sub>1c</sub> et la proportion d'entre eux qui avaient des antécédents d'hypertension étaient similaires.

**FIGURE 3 | Hospitalisations pour cause d'IC en fonction de la présence ou non d'une ICFER**

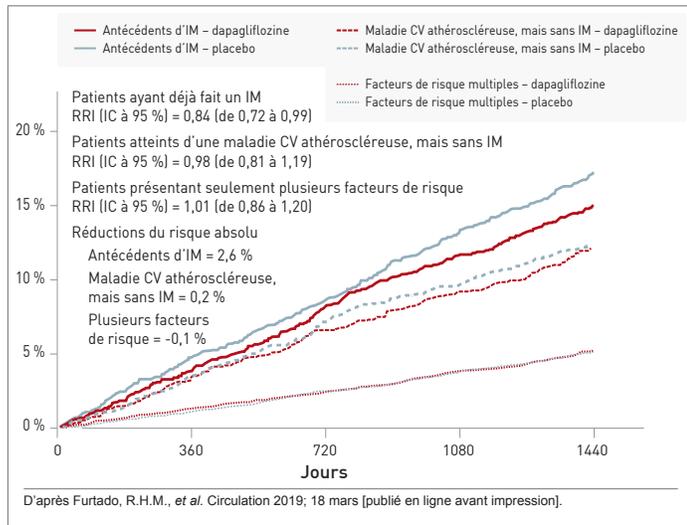


Compte tenu des gains réalisés au chapitre de la mortalité, ces données « justifient que l'on porte une attention particulière à l'inhibition de la SGLT2 chez les patients aux prises avec une ICFer », a déclaré la D<sup>re</sup> Kato. Elle a toutefois souligné que les hospitalisations motivées par l'IC ont été moins fréquentes chez un large éventail de patients atteints de DT2 « indépendamment de leur fraction d'éjection ».

### Protection contre les incidents CV majeurs chez les patients ayant déjà fait un IM

La tendance selon laquelle les patients atteints de maladie CV athéroscléreuse auraient été protégés contre les incidents CV majeurs a franchi le seuil de la signification statistique chez ceux qui avaient déjà subi un IM selon la nouvelle analyse des résultats obtenus chez les 3584 patients de l'étude DECLARE-TIMI 58 qui en avaient déjà été victimes (Figure 4). Or la fréquence des incidents CV majeurs n'a pas baissé chez les 10 186 patients indemnes de maladies CV. Pour ce qui est du paramètre d'évaluation composé des décès d'origine CV et des hospitalisations pour cause d'IC, la dapagliflozine a protégé les patients qui avaient des antécédents d'IM et de maladie CV athéroscléreuse ou qui présentaient des facteurs de risque seulement, et ce avec des réductions du RRI relatives similaires à celles observées avec le placebo (0,81, 0,87 et 0,84, respectivement).

**FIGURE 4 | Paramètre d'évaluation principal – décès d'origine CV, IM ou accident ischémique cérébral**



« La dapagliflozine a fortement réduit le risque d'incidents CV, dont les incidents CV majeurs et l'hospitalisation pour cause d'IC, chez les patients atteints de DT2 ayant déjà fait un IM et qui y sont particulièrement vulnérables », a affirmé le D<sup>r</sup> Remo H. M. Furtado, chercheur universitaire, Hôpital Brigham and Women's, de Boston, au Massachusetts. Présentés juste avant la séance sur les études de dernière heure relatives à l'ICFER, les résultats de cette analyse ont également fait l'objet d'une diffusion simultanée [Furtado, R.H.M., et al. *Circulation* 2019; 18 mars [publié en ligne avant impression]].

L'examen des divers incidents CV majeurs a révélé que la réduction du risque était surtout attribuable à la protection conférée contre les IM récidivants. Comparativement au placebo, la dapagliflozine y a été reliée à des baisses numériques, quoique non significatives, des décès toutes causes confondues.

*Les patients qui avaient été victimes d'un IM dans les deux années ayant précédé leur recrutement à l'étude DECLARE-TIMI 58 étaient apparemment mieux protégés contre les incidents CV majeurs.*

« Les patients qui avaient été victimes d'un IM dans les deux années ayant précédé leur recrutement à l'étude DECLARE-TIMI 58 étaient apparemment mieux protégés contre les incidents CV majeurs », a déclaré le D<sup>r</sup> Furtado qui a aussi fait état d'une interaction significative pour cette variable ( $p = 0,007$ ).

Même si la réduction relative des valeurs obtenues pour le paramètre d'évaluation alliant les décès d'origine CV et les hospitalisations pour cause d'IC était comparable chez les sujets ayant des antécédents d'IM ou de maladie CV athéroscléreuse à celle observée dans l'ensemble de l'effectif de l'étude DECLARE-TIMI 58, le D<sup>r</sup> Furtado a précisé que si les réductions du risque absolu étaient plus marquées dans les deux groupes, c'était en raison de la plus grande fréquence d'incidents chez ce type de patients. Au vu des autres réductions du risque enregistrées, ces résultats « devraient par conséquent entrer en ligne de compte dans le choix d'un traitement visant l'équilibre glycémique chez des patients très vulnérables pour lesquels il est urgent de réduire le risque d'incidents cardiovasculaires », a-t-il ajouté.

Comme un autre moyen hormis la maîtrise de la glycémie permet maintenant d'obtenir une certaine cardioprotection, le D<sup>r</sup> Furtado a incité des chercheurs à vérifier l'effet des inhibiteurs de la SGLT2 chez les patients ayant des antécédents d'IC, mais indemnes de DT2. Il a cité en exemple des études expérimentales laissant entrevoir un bienfait potentiel de l'inhibition de la SGLT2 sur le remaniement cardiaque et les signaux de rétroaction dans lesquels intervient le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ce dernier mécanisme pourrait avoir un rôle à jouer dans la protection rénale et cardiovasculaire.

### Des réductions du risque absolu plus élevées chez les patients souffrant d'artériopathie périphérique

Une troisième analyse de l'étude DECLARE-TIMI 58 présentée lors du congrès de l'ACC de 2019 a servi à évaluer l'innocuité de la dapagliflozine chez les 1025 (6 %) patients atteints d'artériopathie périphérique qui y ont été recrutés. Après comparaison avec les 16 000 patients au moins qui étaient indemnes de ce type de maladie, les chercheurs ont constaté que les taux d'incidents CV majeurs, de décès d'origine CV et d'hospitalisations pour cause d'IC étaient approximativement deux fois plus élevés.

« Comme il était à prévoir compte tenu du risque d'incidents plus élevé, la dapagliflozine a entraîné une réduction absolue plus marquée des taux de décès d'origine CV, d'hospitalisations pour cause d'IC et d'évolution de la néphropathie que chez les sujets indemnes d'artériopathie périphérique », a signalé le Dr Marc P. Bonaca, directeur administratif, de la division CPC Clinical Research, de l'Université du Colorado, à Aurora.

*La dapagliflozine a entraîné une réduction absolue plus marquée des taux de décès d'origine CV, d'hospitalisations pour cause d'IC et d'évolution de la néphropathie chez les patients atteints d'artériopathie périphérique que chez ceux qui en étaient indemnes.*

Les réductions du risque absolu étaient certes importantes, mais il demeure que les réductions relatives enregistrées pour le paramètre d'évaluation

principal (décès d'origine CV ou hospitalisations pour cause d'IC) observées chez les patients atteints d'artériopathie périphérique étaient comparables à celles enregistrées dans l'ensemble de l'effectif (RRI : 0,86 vs 0,83, respectivement). La réduction des valeurs obtenue pour les critères rénaux examinés dans le cadre de l'étude DECLARE-TIMI 58, soit une diminution soutenue d'au moins 40 % du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou des nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique au stade ultime, était également semblable (RRI : 0,78 vs 0,76). Même si la petite taille de l'effectif et les intervalles de confiance étendus ont empêché les réductions du risque d'atteindre la signification statistique, le Dr Bonaca est convaincu que les données montrent bien que le risque de complications cardiaques et rénales est plus élevé chez les patients atteints de DT2 et d'une artériopathie périphérique concomitante.

Les incidents touchant les membres ont également été étudiés dans l'analyse portant sur les artériopathies périphériques. Selon le Dr Bonaca, contrairement à une étude antérieure sur l'innocuité CV d'un inhibiteur de la SGLT2 qui avait établi un parallèle entre cet agent et une hausse du risque d'amputations, « aucune tendance nette du côté d'un risque ou de gains » n'a été relevée pour les manifestations liées à ce type d'incidents, notamment l'ischémie, les amputations et les interventions de revascularisation ».

L'étude DECLARE-TIMI 58 et les autres études sur l'innocuité des inhibiteurs de la SGLT2 ont été réalisées à la demande de la FDA qui tenait à confirmer l'innocuité de ces agents pour l'appareil cardiovasculaire. Ces études ont plutôt établi un rapprochement entre les

inhibiteurs de la SGLT2 et des baisses du risque CV d'importance clinique. En outre, l'étude DECLARE-TIMI 58, soit la plus vaste étude jamais menée sur l'innocuité d'un traitement antidiabétique, a permis de relier la dapagliflozine à une réduction significative d'un ensemble d'effets indésirables sur la fonction rénale. Maintenant que de nouvelles analyses sont venues documenter des réductions du risque additionnelles au sein de populations très vulnérables, l'inhibition de la SGLT2 est désormais associée à un effet favorable pour chacun des systèmes ou appareils impliqués dans les manifestations indésirables survenant chez les patients atteints de DT2 (Tableau 1).

**TABLEAU 1 | Résultats de l'étude DECLARE-TIMI 58**

Décès d'origine CV et hospitalisation pour cause d'IC		
↓	17 %	Global
↓	38 %	ICFER (décès toutes causes confondues : ↓ 41 %)
↓	19 %	Antécédents d'IM
Incidents cardiovasculaires majeurs		
↓	7 %	Global (non significatif)
	S.o.	ICFER
↓	16 %	Antécédents d'IM
Manifestations rénales		
↓	24 %	Global
	S.o.	ICFER
	S.o.	Antécédents d'IM

D'après Wiviott, S.D., et al. *N Engl J Med* 2019;380:347-357; Kato, E.T. et al. Tel qu'il a été présenté dans le cadre du congrès de l'ACC de 2019, 409-14; Furtado, R.H.M., et al. *Circulation* 2019; 18 mars [publié en ligne avant impression].

« Il semble y avoir un avantage du côté de la réduction de l'insuffisance cardiaque chez un large éventail de patients atteints ou non de ce type d'affection, ce qui porte à croire que l'emploi de ces agents pourrait être avantageux chez un très grand nombre de patients diabétiques », a affirmé la Dr<sup>e</sup> Kato.

### Conclusion

Les toutes nouvelles analyses des résultats de l'étude DECLARE-TIMI 58 ont corroboré les observations publiées antérieurement. En plus de la réduction des décès d'origine CV et des hospitalisations motivées par une IC observée tant chez les patients atteints d'une maladie CV avérée que chez ceux présentant seulement des facteurs de risque, les chercheurs ont constaté un gain au chapitre de la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints d'ICFER et une raréfaction des incidents CV majeurs chez ceux ayant déjà été victimes d'un IM. Ces analyses ont fait ressortir un avantage encore plus grand chez les patients les plus exposés aux maladies CV, mais elles ont aussi mis au jour l'intérêt de l'inhibition de la SGLT2 comme stratégie visant à corriger le risque CV indépendamment de la maîtrise de la glycémie. ●

## NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2019. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MD</sup>