

EMPA-REG OUTCOME trial

Empagliflozin decreases risk of kidney function decline in type 2 diabetes: slope analyses in patients with and without heart failure at baseline from the EMPA-REG OUTCOME trial

II Contexte et hypothèse

L'efficacité des traitements antidiabétiques oraux se mesure par 2 enjeux primordiaux : prévenir la maladie coronaire et la néphropathie diabétique. L'étude randomisée **EMPA-REG OUTCOME** parue en 2015 dans le New England Journal of Medicine a démontré que les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire traités par empagliflozine – un inhibiteur du SGLT2 – bénéficiaient d'une diminution des événements ischémiques et de la mortalité cardiovasculaire.

En janvier 2016, l'European Heart Journal a publié une étude post-hoc de ce même programme montrant que les patients traités par empagliflozine étaient moins hospitalisés pour des décompensations cardiaques, qu'ils soient porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche ou non à l'entrée dans l'étude.

Enfin, l'effet sur la fonction rénale analysé par *Wanner et Al.* dans un NEJM de **novembre 2016** montrait que l'initiation du traitement par empagliflozine entraînait une dégradation initiale de la fonction rénale, mais avec un effet néphroprotecteur sur le long terme.

L'objectif de cette étude post-hoc de EMPA-REG OUTCOME est de comparer l'effet de l'empagliflozine sur la courbe du débit de filtration glomérulaire (DFG) dans le temps des patients avec et sans insuffisance cardiaque chronique.

III Critères d'inclusion de l'étude EMPA-REG OUTCOME

- Patients majeurs avec un diabète de type 2, HbA1c > 7 % et un IMC inférieur à 45
- DFG supérieur ou égal à 30 ml/min
- Patients avec une atteinte cardiovasculaire athéromateuse documentée.

III Plan de l'étude et traitement étudié

Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients inclus ont été randomisés en intention de traiter dans 3 groupes en 1:1:1 : un groupe traité par empagliflozine 10 mg, un groupe traité par empagliflozine 25 mg, et un groupe traité par placebo.

La randomisation a été stratifiée par le niveau d'HbA1c, l'IMC, la fonction rénale et la région géographique.

Dans cette analyse post-hoc, les auteurs ont comparé l'effet de l'empagliflozine sur la fonction rénale des patients sans ou avec insuffisance cardiaque aux phases d'initiation (de l'inclusion à la 4^{ème} semaine), d'entretien (4^{ème} semaine à la fin du traitement) et post-traitement (jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement).

Cette analyse s'effectue via la description des variations longitudinales du DFG au long de l'étude EMPA-REG OUTCOME.

III Critères de jugement

- CRITÈRE PRINCIPAL :
évaluation de la courbe du DFG dans le temps chez les patients insuffisants cardiaques ou non, traités par empagliflozine ou placebo, à la phase d'initiation du traitement, à sa phase d'entretien et en post-traitement.

III Population

- Entre septembre 2010 et avril 2013, un total de 7020 patients ont été inclus, traités et suivis dans 590 centres de 42 pays différents.

L'analyse post-hoc a pu être effectuée jusqu'au bout du traitement pour 654 patients insuffisants cardiaques chroniques et 6013 patients sans insuffisance cardiaque.

- La répartition de ces patients et leurs caractéristiques principales à l'admission sont décrites dans le tableau 1.

III Résultats

- CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

A la phase d'initiation du traitement : L'initiation du traitement par empagliflozine a entraîné une chute significative du DFG par rapport au placebo, avec un delta hebdomadaire de -0,78 mL/ min/1,73m² (-0,77 vs. +0,01) chez les patients sans dysfonction ventriculaire gauche et de -0,75 mL/ min/1,73m² (-0,76 vs. -0,01) chez les patients insuffisants cardiaques.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

	Insuffisance cardiaque chronique à l'admission		Pas d'insuffisance cardiaque chronique à l'admission	
	Placebo n=244	Empagliflozine n=462	Placebo n=2089	Empagliflozine n=4425
Age moyen (années)	64,5	64,5	63,1	63,0
Hommes (%)	175 (71,1)	320 (69,3)	1505 (72,0)	3016 (71,4)
DFG (mL/min)	69,3	68,4	74,3	74,8
DFG < 60 mL/min (%)	89 (36,5)	174 (37,7)	518 (24,8)	1038 (24,6)
IEC / ARAII (%)	206 (84,4)	406 (87,9)	1662 (79,6)	3392 (80,3)

A la phase d'entretien du traitement : les patients sans ou avec insuffisance cardiaque traités par empagliflozine ont vu leur DFG s'améliorer avec un delta annuel respectif de +1,61 mL/ min/1,73m² (+0,24 vs. -1,37 mL) et +2,61 mL/ min/1,73m² (+0,12 vs. -2,49) par rapport au placebo.

En phase post traitement, cet effet bénéfique de l'empagliflozine semble persister puisque le DFG continue à augmenter chez les patients sans ou avec insuffisance cardiaque avec un delta hebdomadaire respectif du DFG de +0,59 mL/ min/1,73m² (+0,55 vs. -0,04) et +0,45 mL/ min/1,73m² (+0,58 vs. +0,13) par rapport au placebo.

II Conclusion

Bien que l'empagliflozine ait entraîné une altération de la fonction rénale à l'initiation du traitement, cet effet est réversible pour devenir néphroprotecteur lors de la phase d'entretien du traitement. Cet effet néphroprotecteur est observé chez les patients avec ou sans insuffisance cardiaque chronique à l'inclusion. Les résultats de cette analyse post-hoc du programme EMPA-REG OUTCOME devront être validés par 2 essais randomisés à venir sur l'effet de l'empagliflozine sur la fonction rénale des patients insuffisant cardiaque avec FEVG réduite (EMPEROR-reduced) et préservée (EMPEROR-preserved).

Michel Zeitouni - Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris

ABONNEMENT À LA REVUE CORDIAM ■ OUI, je m'abonne

Bulletin à découper et à renvoyer complété accompagné du règlement à : IMPACT MEDICOM 3-5, Bd Paul Émile Victor – 92200 Neuilly-sur-Seine
Contactez-nous : www.e-cordiam.fr - Tél. : 01 47 22 52 20 - FAX : 01 46 41 05 21 - cordiam-abo@impact-medicom.com

RAISON SOCIALE : _____

CIVILITE : _____

NOM : _____

PRENOM : _____

SPÉCIALITÉ : _____

PRATIQUE : HOSPITALIÈRE LIBÉRALE

EMAIL : _____

N°RPPS : _____

N°ADELI : _____

ÉTUDIANT : joindre une copie de la carte étudiant

ADRESSE : _____

CP : _____

VILLE : _____

TÉL. : _____

Je souhaite recevoir la newsletter numérique

OFFRE EXCEPTIONNELLE

VOTRE TARIF POUR 1 AN D'ABONNEMENT EN VERSION PAPIER + NUMÉRIQUE

MÉDECIN : 49€

ÉTUDIANT : 30€

HORS France MÉTROPOLITAINE : 70€



VOTRE RÉGLEMENT PAR :

Chèque à l'ordre d'Impact Medicom

Carte bancaire Visa

Nom du titulaire de la carte : _____

N° : _____

Date d'expiration : _____

N° Cryptogramme : _____ (3 derniers chiffres au dos de votre carte bancaire)

OUI, je m'abonne avec un abonnement à _____ €

Votre abonnement prendra effet dans un délai de 3 semaines à réception de votre règlement. Une facture acquittée vous sera adressée. Conformément à la loi informatique et Libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données que vous avez transmises, en adressant un courrier à Impact Medicom.