

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

Mécanismes d'action des nouveaux traitements de l'insuffisance cardiaque : conséquences cliniques

RÉSUMÉ : De nouveaux médicaments ont récemment démontré leur bénéfice pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, notamment les inhibiteurs de SGLT2 et les stimulateurs de la guanylate cyclase. Ces traitements ne ciblent pas spécifiquement les systèmes neuro-hormonaux (système rénine-angiotensine-aldostérone et système sympathique) qui étaient jusqu'à récemment la base du traitement de l'insuffisance cardiaque.

Cet article présente les connaissances actuelles sur leurs mécanismes d'action afin de mieux saisir ce qui peut expliquer le bénéfice observé. Ces notions sont importantes car on rentre dans une polypharmacie qui nécessitera à terme de mieux définir les combinaisons optimales et les sous-groupes de patients insuffisants cardiaques qui bénéficieront le plus de certaines classes médicamenteuses.



J.-S. HULOT

Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS.

Après de nombreuses années de stabilité, la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite connaît une évolution avec l'arrivée de plusieurs médicaments indiqués en première et en deuxième ligne. Les nouveaux venus correspondent essentiellement à deux classes thérapeutiques qui ont récemment démontré leur bénéfice dans l'insuffisance cardiaque : les inhibiteurs de SGLT2 (SGLT2i), recommandés en première ligne, et les stimulateurs de la guanylate cyclase, recommandés en seconde ligne chez les patients en aggravation (autrement dit “worsening”).

Beaucoup d'articles ont été écrits sur la démonstration de leur bénéfice, leur manipulation et leur place dans la stratégie thérapeutique. Mais on en sait paradoxalement un peu moins sur leur réel mécanisme d'action. Autrement dit : comment marchent-ils pour être bénéfiques chez l'insuffisant cardiaque ? Cette question est d'autant plus per-

tinente qu'il faut se souvenir que ces deux classes n'ont pas été initialement développées pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Les inhibiteurs de SGLT2 ont été conçus comme des antidiabétiques et les stimulateurs de la guanylate cyclase comme des vasodilatateurs. Cet article a pour but d'essayer de comprendre les mécanismes d'action qui soutiennent le bénéfice dans l'insuffisance cardiaque de ces deux classes thérapeutiques, en s'aidant des observations cliniques.

Les inhibiteurs de SGLT2

1. Un effet diurétique pur ?

La première cible de ces médicaments est un cotransporteur de sodium et de glucose nommé SGLT2 et situé au niveau du tube contourné proximal. Ce cotransporteur réabsorbe 90 % du glucose filtré et son blocage induit une glycosurie diminuant l'hyperglycémie,

expliquant son effet antidiabétique. Il faut cependant noter que ce cotransporteur est surexprimé et particulièrement actif chez le diabétique, mais nettement moins chez le non-diabétique. Pourtant, les effets bénéfiques dans l'insuffisance cardiaque sont les mêmes, que les patients soient diabétiques ou non [1-3]. Il existe en effet une augmentation de la natriurèse, notamment chez les diabétiques et à l'initiation du traitement [4]. Globalement, les gliflozines sont capables de réduire la volémie dans des niveaux identiques à ceux observés sous thiazidiques [5].

Il y a plusieurs éléments qui plaident pour une part diurétique dans l'effet bénéfique des inhibiteurs SGLT2 chez l'insuffisant cardiaque. Le principal est la précocité de leur bénéfice, observé dès 14 jours dans les principaux essais randomisés en prévention chez les diabétiques ou de phase III chez les insuffisants cardiaques [1, 2, 6]. Dans les essais cliniques initiaux conduits chez les diabétiques (qui n'étaient pas insuffisants cardiaques au moment de la randomisation), on observe bien une réduction significative du risque de présenter une insuffisance cardiaque congestive [6]. De même, ce critère est systématiquement amélioré dans les essais conduits dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite [1, 2], et même plus récemment dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée [7]. Cela va donc dans le sens d'un effet favorable des gliflozines sur le contrôle de la volémie. D'autres études plaident aussi en faveur d'un effet sur une diminution de l'œdème interstitiel (dans la peau et dans les muscles) en ciblant plus spécifiquement le sodium stocké à ce niveau-là [8].

Mais d'un autre côté, les effets bénéfiques observés sous SGLT2i dépassent largement ceux observés avec les diurétiques classiques prescrits chez les insuffisants cardiaques. Et *a fortiori*, si on doit les comparer plutôt à des thiazidiques ! D'ailleurs, la réduction de pression artérielle observée après la mise en route

d'une gliflozine est très modérée, de l'ordre de 1 à 2 mmHg [1]. À moins que les inhibiteurs de SGLT2 fonctionnent aussi par un effet synergistique avec les autres diurétiques, notamment les diurétiques de l'anse comme récemment suggéré ? [9]

2. Un effet métabolique ajouté ?

On n'est donc pas face à un diurétique traditionnel, si bien que d'autres mécanismes sont probablement en jeu. L'un des mécanismes intéressants implique un changement énergétique cardiaque favorisant son fonctionnement [10]. Les inhibiteurs de SGLT2 ont en effet une capacité à favoriser des voies métaboliques qui génèrent des corps cétoniques (ou cétones) [10, 11]. Les corps cétoniques sont des substances très énergisantes mais généralement produites par l'oxydation des acides gras en remplacement de sucres qui deviendraient indisponibles : c'est la classique acidocétose révélatrice du diabète de type 1. La production accrue de cétones endogènes va représenter une source d'énergie alternative tout à fait favorable pour le tissu cardiaque.

Le cœur est l'organe le plus énergivore de l'organisme ! Il travaille en flux tendu avec une production continue et massive d'ATP pour l'aider dans son travail de pompe. Mais en cas d'insuffisance cardiaque, le métabolisme cardiaque mitochondrial est altéré, le cœur est en détresse énergétique. L'apport d'une nouvelle source énergétique puissante est donc de nature à favoriser la production énergétique cardiaque (notamment d'ATP).

Parmi les autres traitements de l'insuffisance cardiaque, seuls les inhibiteurs de SGLT2 actionneraient ce mécanisme, ce qui pourrait expliquer leur singularité [10]. Cet effet permet aussi de mieux expliquer les formidables bénéfices observés sur la mortalité cardiovasculaire mais aussi toutes causes [1] ! On est donc déjà plus loin d'un simple effet

diurétique, et plutôt sur un original effet métabolo-diurétique.

3. Un effet rénal autre que diurétique ?

Le rein est l'autre organe qui bénéficie pleinement du traitement par inhibiteurs de SGLT2 [12]. De nombreuses études ont démontré l'effet néphroprotecteur de cette classe médicamenteuse, chez l'insuffisant cardiaque mais aussi en dehors de toute insuffisance cardiaque [3]. Plusieurs études ont montré que les inhibiteurs de SGLT2 améliorent l'hémodynamique rénale et la fonction vasculaire rénale, ce qui leur confère sur le long terme un effet néphroprotecteur avec une préservation améliorée du débit de filtration glomérulaire [3]. De ce fait, il existe une amélioration de la connexion cœur-rein et il est fort probable que les patients avec syndrome cardio-rénal vont tirer un grand bénéfice du traitement par inhibiteurs SGLT2, même si ce n'est pas encore formellement démontré [3, 13].

De plus, des élévations modestes mais nettes de l'hématocrite (de 2 à 4 %) sont observées dans les essais cliniques chez les patients sous inhibiteurs de SGLT2 et cela ne peut pas être seulement expliqué par l'hémoconcentration. Il a en effet été montré que ces molécules favorisent la production d'érythropoïétine, probablement par une stimulation directe des cellules productrices au niveau rénal. Voici un autre effet inattendu mais tout à fait bénéfique pour nos insuffisants cardiaques.

4. Un peu de tout cela en fait

D'autres effets sont aussi proposés et jouent peut-être un rôle, quoique probablement plus marginal. On peut citer également les interactions avec les voies neurohormonales classiquement activées chez l'insuffisant cardiaque à fraction d'éjection réduite et la réduction de l'hyperactivité sympathique en inhibant le recyclage de la norépinéphrine. Il est probable que le bénéfice résulte de toutes

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

ces actions, mais il est intéressant de voir que personne ne sait aujourd'hui vraiment quel est le mécanisme prédominant. L'essentiel étant bien sûr que tout cela aille dans le bon sens.

Les stimulateurs de la guanylate cyclase

Le vériciguat est un médicament qui va prochainement arriver à disposition des praticiens pour le traitement en seconde ligne des patients avec insuffisance cardiaque en aggravation, c'est-à-dire après une décompensation récente ayant nécessité un traitement intraveineux et qui restent symptomatiques malgré le traitement standard optimisé [14].

Cette molécule fonctionne en stimulant une enzyme nommée la guanylate cyclase soluble (dite sGC), qui est la source d'un second messager nommé cGMP. Les voies de signalisation liées à la cGMP sont en effet déficientes dans l'insuffisance cardiaque en raison d'une action délétère de processus liés au stress oxydant [14, 15]. Pourtant, ces voies ont un rôle protecteur au niveau général et cardiaque. Au niveau cardiaque, la cGMP va activer des processus limitant le remodelage, notamment fibrotique. Au niveau vasculaire, l'activation de ces voies a une action vasodilatatrice, limitant donc l'hyperpression et améliorant la perfusion d'organe.

La voie cGMP est également activée par la stimulation des peptides natriurétiques mais par un récepteur et une signalisation différents de ceux qui vont être ciblés par le vériciguat. En effet, le vériciguat va cibler un mode de stimulation de la production de la cGMP qui dépend du NO, alors que les peptides natriurétiques stimulent des récepteurs spécifiques. L'action finale du vériciguat est donc de restaurer les taux de cGMP chez les patients insuffisants cardiaques, en rétablissant spécifiquement l'activité de la voie NO/sGC/cGMP [14].

On peut à juste titre se dire que d'autres médicaments sont aussi capables d'augmenter les taux de cGMP, notamment les donneurs de NO (comme les dérivés nitrés) ou les inhibiteurs de phosphodiesterases (notamment de type 5) [15]. Le vériciguat a un mode d'action qui est cependant différent de ces autres classes médicamenteuses. Il s'agit en effet d'une action qui restaure la sensibilité au NO endogène de la guanylate cyclase, luttant au niveau de cette enzyme contre les effets délétères du stress oxydant. Autrement dit, le vériciguat stimule à bas grade la guanylate cyclase au niveau basal mais celle-ci retrouve sa sensibilité naturelle de réponse au NO et la voie de production de la cGMP.

Les donneurs de NO fonctionnent différemment car il s'agit d'un ajout exogène de NO, résultant en une hyperstimulation du système et sa désensibilisation (effet classique et connu en cas de traitement chronique). Les inhibiteurs de phosphodiesterases empêchent la dégradation de la cGMP, mais d'autres voies peuvent alors être activées progressivement pour rediminuer leurs taux. Ainsi, ces deux dernières classes n'étaient pas parfaitement adaptées à un traitement chronique, ce qui n'est plus le cas du vériciguat. Cela peut expliquer son bénéfice dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique comparativement aux autres classes médicamenteuses.

Ce mécanisme d'action a également une conséquence clinique en termes de tolérance. Le NO est sécrété de manière endogène par les cellules endothéliales afin de provoquer un relâchement des cellules musculaires lisses, amenant à une action vasodilatatrice aiguë. Un effet vasodilatateur est observé au début du traitement par vériciguat avec une baisse très modérée de la tension artérielle (3 à 4 mmHg) [16, 17]. Mais cet effet est facilement géré par une titration progressive du traitement avec un premier palier à ¼ de dose (2,5 mg par jour), puis une augmentation en deux paliers à la dose

optimale de 10 mg par jour. Par la suite, ce médicament restaure la réponse au NO endogène (ou physiologique), ce qui va limiter une activation inadaptée de l'enzyme. Ainsi, le profil tensionnel est très vite stabilisé, sans baisse de tension artérielle par rapport au placebo dans les essais cliniques [17]. Le taux d'épisodes d'hypotension artérielle n'est pas augmenté. On gagne donc le bénéfice de la stimulation du NO sans en avoir les inconvénients.

Enfin, il s'agit d'une voie qui est aussi stimulée par les peptides natriurétiques. Il se pose donc la question d'une action synergique entre le vériciguat et les inhibiteurs de néprilysine (sacubitril en association avec le valsartan) qui vont également augmenter le taux de peptides natriurétiques en empêchant leur dégradation [14]. D'autres études seront nécessaires pour bien définir la combinaison optimale.

Conclusion

De nouveaux médicaments pour l'insuffisance cardiaque sont arrivés récemment et leur bénéfice s'explique par des mécanismes d'action très différents du ciblage des systèmes neurohormonaux (système rénine-angiotensine-aldostérone et système sympathique) qui constituaient jusqu'à récemment la base du traitement. Il est intéressant de connaître leurs mécanismes d'action car on rentre dans une polypharmacie qui nécessitera à terme de mieux définir les combinaisons optimales et les sous-groupes de patients insuffisants cardiaques qui bénéficieront le plus de certaines classes médicamenteuses.

BIBLIOGRAPHIE

1. McMURRAY JJV, 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.

2. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al.*; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
3. ZANNAD F, FERREIRA JP, POCKOCK SJ *et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 2020;396:819-829.
4. FERRANNINI E, BALDI S, FRASCERRA S *et al.* Renal Handling of Ketones in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2017;40:771-776.
5. LAMBERS HEERSPINK HJ, DE ZEEUW D, WIE L *et al.* Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2013;15:853-862.
6. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM *et al.*; Investigators E-RO. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:2117-2128.
7. ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G *et al.*; Investigators EM-PT. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2021;385:1451-1461.
8. ANSARY TM, NAKANO D, NISHIYAMA A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *Int J Mol Sci*, 2019;20:629.
9. GRIFFIN M, RAO VS, IVEY-MIRANDA J *et al.* Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation*, 2020;142:1028-1039.
10. LOPASCHUK GD, VERMA S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*, 2020;5:632-644.
11. SAUCEDO-OROZCO H, VOORRIPS SN, YURISTA SR *et al.* SGLT2 Inhibitors and Ketone Metabolism in Heart Failure. *J Lipid Atheroscler*, 2022;11:1-19.
12. HEERSPINK HJL, STEFANSSON BV, CORREA-ROTTER R *et al.*; DAPA-CKD Trial Committee and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 2020;383:1436-1446.
13. SALVATORE T, GALIERO R, CATURANO A *et al.* An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci*, 2022;23:3651.
14. HULOT JS, TROCHU JN, DONAL E *et al.* Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother*, 2021;22:1847-1855.
15. EMDIN M, AIMO A, CASTIGLIONE V *et al.* Targeting Cyclic Guanosine Monophosphate to Treat Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2020;76:1795-1807.
16. LAM CSP, MULDER H, LOPATIN Y *et al.*; VICTORIA Study Group. Blood Pressure and Safety Events With Vericiguat in the VICTORIA Trial. *J Am Heart Assoc*, 2021;10:e021094.
17. ARMSTRONG PW, ANSTROM KJ, O'CONNOR CM *et al.*; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Reply. *N Engl J Med*, 2020;383:1497-1498.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec AstraZeneca, Bayer et Boehringer Ingelheim.