

Sacubitril/valsartan (ENTRESTO): l'hypotenseur qui améliore les dysglycémies des insuffisants cardiaques

Washington, DC -- Encore une publication des données post-hoc de l'étude [PARADIGM-HF](#) qui fait les beaux jours de l'actualité sur l'insuffisance cardiaque depuis quelques 2014. Cette fois-ci, ce sont les effets de l'association sacubitril/valsartan (Entresto®, Novartis) qui ont été analysés chez les diabétiques et publiés dans le *Lancet Diabetes Endocrinology* ^[1,2]. Et cette population serait la plus à même de bénéficier de ce traitement de l'insuffisance cardiaque en cas de dysglycémies en faisant baisser le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 26 % pendant la première année (contre 16 % pour l'énalapril).

Cette différence s'est par ailleurs maintenue pendant les 12 mois de suivi. Le recours à l'insuline ou à de nouveaux antidiabétiques oraux a été diminué nettement dans le bras inhibiteur de la néprilysine (Entresto®) puisqu'une baisse respective de 30 % et de 23% des nouvelles prescriptions a été notée chez ces patients, par rapport au groupe de référence.

Ces résultats ont été notés, quelle que soit l'intensité de la baisse de la fonction d'éjection ventriculaire systolique.

Le cercle vicieux de l'insuffisance cardiaque et des dysglycémies

Ce résultat est particulièrement important pour les patients dysglycémiques souffrant d'insuffisance cardiaque tant ces deux conditions pathologiques sont intriquées. L'hyperglycémie augmente en effet la masse ventriculaire gauche, aggrave la dysfonction diastolique et réduit légèrement la fraction d'éjection systolique, y compris chez les patients ne souffrant pas de pathologie cardio-vasculaire. Globalement, on considère que toute augmentation de 1 % du taux d'HbA1c augmente le risque annuel d'hospitalisation ou de décès lié à une poussée d'insuffisance cardiaque.

Toute augmentation de 1 % du taux d'HbA1c augmente le risque annuel d'hospitalisation ou de décès lié à une poussée d'insuffisance cardiaque.

Lorsque l'insuffisance cardiaque est installée, le risque de majoration des dysglycémies est lui aussi plus important : l'activation chronique du système rénine-angiotensine et la baisse de sécrétion du peptide natriurétique induit des troubles métaboliques lipidiques et une résistance à l'insuline.

Il est précisé que les auteurs ont choisi d'étudier l'impact d'Entresto® chez les diabétiques car en phase préclinique, l'association sacubitril/valsartan avait permis d'améliorer la sensibilité à l'insuline, accompagné d'un impact sur l'élimination des lipides et l'oxydation.

Moins de médicaments, moins de complications

Pour les **Drs Gergory Giamouzis** et **Javed Butler** (New York, Etats-Unis) qui analysent les résultats dans un éditorial, ces résultats sont une bonne nouvelle pour les dysglycémiques souffrant d'insuffisance cardiaque puisque certains médicaments antidiabétiques aggravent les

symptômes de la pathologie cardiaque et que certains traitements de l'insuffisance cardiaque majorent le risque de dysglycémies (bêtabloquants, diurétiques).

Les éditorialistes ajoutent que cette option thérapeutique pourrait permettre de limiter le nombre des traitements quotidiens de cette population dont la compliance est souvent limitée par le nombre important des prescriptions. Ils précisent toutefois que les prescripteurs doivent être rapidement informés de l'effet d'Entresto® sur la glycémie afin d'adapter les traitements pour ne pas exposer les patients à un risque d'hypoglycémie.

Insuffisance cardiaque : quid du risque d'hypotension sous sacubitril/valsartan ?

Orlando, Etats-Unis – Des données post-hoc sur l'étude **PARADIGM-HF** apportent des précisions sur l'association sacubitril/valsartan (Entresto®, Novartis) : le risque d'hypotension de cette association serait à relativiser.

Un argument présenté par le **Dr Orly Vardeny** (Université du Wisconsin) lors du congrès de la **Heart Failure Society of America (HFSA)** 2016, est que ces hypotensions sont certes plus fréquentes sous sacubitril/valsartan, mais qu'elles n'induisent pas plus d'arrêts définitifs de traitement [1].

Entresto® a d'abord été connu sous un nom de code : LCZ696. Il s'agit d'une association fixe de valsartan et de sacubitril. Le sacubitril est le premier représentant d'une nouvelle classe : les inhibiteurs de la néprilysine.

En France, cette association est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique à FEVG réduite.

Le médicament a d'abord fait l'objet d'une ATU de cohorte, jusqu'à l'AMM européenne de septembre 2015.

Aujourd'hui, Entresto® est mis à disposition à l'hôpital. Il n'est pas encore agréé aux collectivités. Dans l'attente de son remboursement, sa prise en charge peut être assurée selon les conditions prévues par le code de la Sécurité sociale ([Art. L.162-16-5-2](#)).

Entresto existe en trois dosages : 24 mg de sacubitril / 26 mg de valsartan ; 49 mg / 51 mg ; 97 mg / 103 mg.

On se souvient qu'en 2014, l'association d'un ARAII avec le sacubitril, un inhibiteur de la néprilysine, avait créé l'évènement. Chez 8500 patients insuffisants cardiaques (classe II-IV ou FEVG ≤ 35-40%), l'étude [PARADIGM-HF](#), interrompue prématurément, montrait en effet

un risque relatif de mortalité CV ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, de 0,80 en faveur de l'association par rapport à l'énalapril.

Le taux accru d'hypotensions n'a pas immédiatement retenu l'attention, alors qu'il est malgré tout plus élevé sous sacubitril/valsartan que sous l'IEC (14% vs. 9% ; $p < 0,001$).

A quoi correspond, du point de vue du risque d'hypotension, la population d'insuffisants cardiaques finalement recrutée dans PARADIGM ?

Avec l'examen des dossiers, et l'enregistrement de l'association sous le nom d'Entresto® (Novartis) aux Etats-Unis et en Europe, la question des hypotensions refait surface.

Il n'y aura de réponse que par le suivi à long terme. En attendant, l'étude PARADIGM-HF pose, de ce point de vue, un problème particulier, qu'il semble important de déminer.

L'étude a en effet été menée après une phase de run-in, durant laquelle les patients intolérants à l'un ou l'autre traitement à faible dose, ont été exclus. Si, parmi les patients finalement inclus dans la randomisation, on compte davantage d'hypotensions que sous IEC, c'est donc dès la phase de run-in qu'on a dû en compter davantage. Et par conséquent, à quoi correspond, du point de vue du risque d'hypotension, la population d'insuffisants cardiaques finalement recrutée dans PARADIGM ?

Pas de signal de sécurité supplémentaire

Les résultats présentés par le Dr Vardeny sont ceux d'une analyse post-hoc, menée sur les deux phases de l'étude.

Globalement, durant la phase de run-in, 12% des patients ont été exclus. Les principales causes étaient la toux, l'hyperkaliémie, la dysfonction rénale et l'hypotension.

Durant le run-in, toujours, on compte 283 épisodes d'hypotension symptomatique chez 274 patients traités par Entresto® (dont 48% n'ont pas été inclus dans la phase suivante), et 180 épisodes d'hypotension chez 174 patients sous énalapril (dont 64% n'ont pas été inclus dans la phase suivante).

Une fois ces patients exclus, durant la phase randomisée, on compte 1072 épisodes d'hypotension symptomatique chez 799 patients sous sacubitril/valsartan (sur N=4187), et 702 épisodes d'hypotension symptomatique chez 542/4212 patients sous énalapril (sur N=4212).

On note que les patients chez lesquels un épisode d'hypotension a été diagnostiqué sont plus âgés, présentent une fraction d'éjection ventriculaire gauche plus basse, et plus fréquemment une atteinte rénale.

Le résultat mis en avant par le Dr Vardeny est que l'excès d'hypotension sous Entresto® ne s'est pas soldé par un excès d'arrêts définitifs de traitement durant la phase randomisée (29 patients (2,6%) dans chaque groupe ; $p=0,93$).

Deux catégories d'épisodes sortent significativement. Les hypotensions qui ont donné lieu à des ajustements de dose ou des interruptions temporaires, plus nombreuses sous Entresto®

(594 évènements (39%) vs. 380 évènements sous énalapril (34,3%) ; $p=0,014$). Et les hypotensions qui ont requis des hospitalisations, qui sont au contraire moins nombreuses sous Entresto® (115 (7,5%) vs. 136 évènements (12,3%) ; $p<0,001$).

Enfin, le Dr Vardeny a souligné que les patients qui ont présenté un épisode d'hypotension durant la phase de run-in, mais qui ont malgré cela été inclus dans l'essai, ont tiré le même bénéfice de l'association que les patients qui n'ont pas présenté d'hypotension (p pour l'interaction=0,84).

Les conditions du run-in et celles de la phase randomisée sont évidemment tellement différentes qu'il n'est pas question d'agrèger les données pour essayer d'avoir une vue d'ensemble du problème de l'hypotension dans une population générale d'insuffisants cardiaques. L'analyse post-hoc peut au mieux donner quelques indications sur l'ampleur du problème. Les données présentées au congrès de la HFSA sont un début d'approfondissement de la question des hypotensions, approfondissement qui ne fait ressortir aucun signal de sécurité par rapport à ce qu'on savait déjà.