

# DAPA MI study: la Dapagliflozine est elle aussi efficace en post - infarctus chez le non diabétique

C.Lamraoui\*, I.AFALFIZ, A. Kachenoura

\*service de Cardiologie, CHU Bejaia

A.M.R: DOI 10.34118/amr.v2i4.3679

**ABSTRACT:** Cette étude présentée en hotline par le Dr Stefan James lors des sessions scientifiques de l'American Heart Association (AHA) qui se sont tenues à Philadelphia en novembre 2023, et dont les résultats ont été publiés dans la revue internationale New England Journal of Medicine, a pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la Dapagliflozine sur un large éventail de résultats cardiométaboliques lorsque elle est administrée en plus des soins standards, chez des patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde (IDM) avec une fonction systolique du ventricule gauche (VG) altérée, mais sans diabète connu ni IC symptomatique chronique (1).

**1. INTRODUCTION:** Les avancés scientifiques progressives et la mise en œuvre de nouvelles thérapeutiques efficaces dans le traitement de l'infarctus du myocarde (IM), tels que l'angioplastie coronarienne percutanée, la double anti agrégation plaquettaire, les statines et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), ont permis d'améliorer considérablement le pronostic global après un IM au fil du temps (2).

Cependant, on assiste ces dernières années à un ralentissement avec une sorte de phase plateau en termes de nombre de découverte avec une proportion limitée de nouvelles options thérapeutiques permettant une amélioration du pronostic de l'IM. Par conséquent, de nouveaux traitements sont encore nécessaires chez les patients atteints d'IM afin de prévenir les événements cardiovasculaires (CV) récurrents et réduire la mortalité (CV) (2,3).

Les inhibiteurs du Co transporteur sodium-glucose 2 (inhibiteur SGLT2) ont prouvés leurs efficacités plus d'une fois, affectant favorablement un large éventail de paramètres cardiovasculaires et métaboliques aussi bien

chez les patients atteints de diabète de type 2 mais également chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) chronique symptomatique, avec ou sans diabète, sur une large gamme de fractions d'éjection du ventricule gauche (VG), l'idée encore une fois dans cet essai est d'étudier l'impact de l'ajout de la Dapagliflozine sur les résultats cardiométaboliques chez les patients atteints d'infarctus aigu du myocarde sans insuffisance cardiaque ni diabète sucré (4).

**2. DESIGN DE L'ETUDE :** DAPA-MI (Dapagliflozin in patients with MI) est un essai de phase 3, multicentrique basé sur les données d'un registre international, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo sur 39 sites en Suède (registre SWEDEHEART), et 64 sites au Royaume-Uni (registre MINAF).

Au total, 4 017 patients ont été inclus : 2 019 dans le groupe dapagliflozine, 1 998 dans le groupe placebo, les participants ont reçu, selon un rapport 1/1, la dapagliflozine à une posologie de 10mg/J ou un placebo dans les groupes correspondants en plus du traitement standard conventionnel.

Les patients ont été recrutés de décembre 2020 à mars 2023. Le suivi minimum prévu de l'essai est de 3 mois, tandis que la période totale de l'essai et le suivi maximum sont de 2,5 ans.

L'objectif principal de l'essai est de déterminer, à l'aide de la méthode du ratio de réussite, si la dapagliflozine est supérieure au placebo lorsqu'elle est ajoutée au traitement standard en comparant les critères de jugement composites primaires et secondaires(1).

**Critère d'inclusion:** Les participants potentiels à l'essai DAPA-MI ont été définis comme des patients adultes (1) :

1. hospitalisés pour un infarctus du myocarde(IM) aigu, avec ou sans élévation du segment ST (STEMI ou NSTEMI) dans les 10 jours précédant l'inclusion.
  2. Hémodynamiquement stables, sans épisodes d'hypotension symptomatique ou d'arythmie,
  3. Traités avec des thérapies standards pour l'IM conformément aux directives internationales et locales établies.
  4. Sont également éligibles les patients qui présentent des signes d'imagerie d'altération de la fonction systolique régionale ou globale du VG au cours de leur hospitalisation de référence, ou d'ondes Q de nécrose dans le territoire de l'IM sur l'électrocardiogramme (ECG).
1. Un IDM de type 1 ou de type 2,
  2. Une IC symptomatique chronique avec une hospitalisation antérieure pour IC au cours de la dernière année et une fraction d'éjection (FE) réduite connue ( $FEVG \leq 40\%$ ),
  3. Un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $<20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et/ou une insuffisance hépatique sévère,
  4. Qui sont actuellement sous traitement, ou avec une indication de traitement, par un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose 2 (inhibiteur du SGLT2), ou Intolérance connue à la dapagliflozine.

Le tableau que suit résume les Baselines caractéristiques des patients inclus dans l'essai :

**Critère d'exclusion:** Sont exclus les patients qui présentent (1):

**Tableau I : caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus dans l'essai DAPA-MI (1)**

Table 1. Baseline Characteristics.*		
Variable	Dapagliflozin 10 mg (n=2019)	Placebo (n=1998)
Age (yr)	63.0 ± 11.06	62.8 ± 10.64
Male sex — no. (%)	1631 (80.8)	1579 (79.0)
Country — no. (%)		
Sweden	584 (28.9)	594 (29.7)
United Kingdom	1435 (71.1)	1404 (70.3)
Weight (kg)	85.5 ± 15.87	85.5 ± 16.54
Systolic blood pressure (mm Hg)	119.1 ± 16.23	118.7 ± 16.62
Baseline LVEF — no. (%)		
<30	130 (6.4)	137 (6.9)
30–49	1363 (67.5)	1311 (65.6)
≥50	416 (20.6)	432 (21.6)
Index MI — no. (%)		
STEMI	1465 (72.6)	1428 (71.5)
NSTEMI	544 (26.9)	562 (28.1)
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	83.5 ± 17.12	83.4 ± 16.91
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.7 ± 0.58 [209]	5.7 ± 0.51 [217]
Baseline therapy — no. (%)		
ACE inhibitor/ARB	1868 (92.5)	1835 (91.8)
Acetylsalicylic acid	1873 (92.8)	1854 (92.8)
Aldosterone receptor blocker	459 (22.7)	464 (23.2)
Beta-blockers	1805 (89.4)	1797 (89.9)
Thienopyridine/ticagrelor	1857 (92.0)	1819 (91.0)
Statins	1938 (96.0)	1897 (94.9)
Any antiplatelet	1970 (97.6)	1938 (97.0)
Medical history — no. (%)		
MI	178 (8.8)	189 (9.5) [1]
Stroke	46 (2.3)	50 (2.5) [1]

**Critères de jugement :** Les résultats composites primaires ont été hiérarchisés, car dans un premier temps le critère de jugement majeur dur prévu de décès cardiovasculaire et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été d'une manière surprenante neutre dans les deux bras de l'essai, avec des courbes complètement superposables, et ce en raison de la faible proportion de survenue d'évènements cardio-vasculaires majeurs, ce qui a conduit secondairement à revoir le design de l'étude avec des critères de jugements primaires classés selon l'importance clinique décroissante (par ordre) et une analyse en win-ratio (1) :

1. Décès
2. Hospitalisation pour insuffisance cardiaque
3. Infarctus du myocarde non mortel (rapporté par l'enquêteur)
4. Fibrillation atriale /flutter auriculaire (événement indésirable grave entraînant une hospitalisation, quels que soient les antécédents médicaux au départ)
5. Nouvelle apparition du DT2 (rapporté par l'investigateur)
6. Classification fonctionnelle NYHA lors de la dernière visite. Classe IV < classe III < classe II < classe 0/I
7. Diminution du poids corporel  $\geq 5\%$  lors de la dernière visite

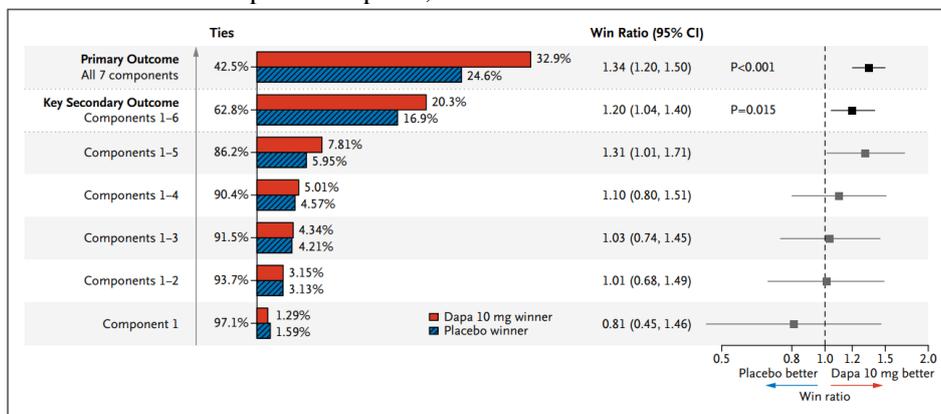
**Le résultat secondaire clé :** est constitué du même composite que le résultat principal, à l'exclusion de la réduction du poids corporel,

ajouté à cela le délai écoulé jusqu'à la première survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour IC, IDM, DT2, FA ou FLUTTER, ou l'apparition d'un décès de toutes causes confondues (1).

**3. RESULTATS :** Le principal résultat composite hiérarchique incluant les sept composants a abouti à 32,9 % de victoire pour la dapagliflozine et à 24,6 % de victoire pour le placebo (taux de victoire : 1,34 [IC] à 95 %), le bénéfice est principalement dû **aux composants cardiométaboliques** ayant fait l'objet d'une hospitalisation pour IC, au nouveau diagnostic de diabète de type 2, à la classification fonctionnelle de la NYHA lors de la dernière visite d'essai et à une diminution du poids corporel de 5 % ou plus entre le poids de départ et celui de la dernière visite d'essai. Les résultats étaient homogènes dans tous les sous-groupes (1).

Un nouveau diagnostic de diabète de type 2 est survenu chez (2,1 %) des patients traités par dapagliflozine contre (3,9 %) des patients traités par placebo (rapport de risque : 0,53 ; IC à 95 % : 0,36 à 0,77). La dapagliflozine a également entraîné 20 % de victoires supplémentaires dans le critère de jugement secondaire clé, représenté par la réduction de la composante relative au poids corporel.

Les taux d'autres évènements cardiovasculaires secondaires sont faibles, les différences entre les groupes n'atteignant pas la signification statistique attendue (1).



**Figure 1 : Résultats sur les critères de jugement principal et secondaires (analyse en win-ratio) (1)**

**4. DISCUSSION:** La Dapagliflozine a prouvé son efficacité sans équivoque dans l'amélioration des outcomes en termes de réduction d'évènements cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques ou non, sur l'ensemble du spectre de l'insuffisance cardiaque et dans la maladie rénale chronique, et ce par le biais d'étude de grande envergure et de forte puissance statistique (5, 6).

Dans l'étude DAPA-MI Le taux d'évènements observés en matière de décès cardiovasculaires et d'hospitalisations pour IC est considérablement inférieur à celui initialement prévu, ce qui a entraîné une révision importante dans la conception de l'étude, du résultat principal et du plan d'analyse conduisant à une puissance statistiquement limitée (1). Les auteurs expliquent cela par le fait que la population inscrite présente un risque plus faible d'évènements cardiovasculaires par rapport aux autres essais sur l'IDM, et que les patients inclus ont reçu un traitement de fond conforme aux recommandations des lignes directrices de la Société européenne de cardiologie.

Ainsi l'utilisation du taux de réussite (win-ratio) avec un ordre hiérarchique comme méthode analytique pour les critères de jugement principaux et secondaires clés, a contribué, reconnaissent les auteurs de manière importante au résultat principal, favorisant de ce fait la Dapagliflozine, notamment due à une plus faible incidence de nouveaux cas de diabète et une plus grande perte de poids et ces résultats concordent avec les effets connus de l'inhibition du SGLT2 sur la glycémie et la réduction pondérale (1).

Néanmoins la Dapagliflozine a entraîné des bénéfices cardiométaboliques pertinents dans cette population avec un profil de sécurité très satisfaisant (1).

**5. CONCLUSION:** Chez les patients en post infarctus sans diabète ni IC chronique, après environ 1 an de traitement par la Dapagliflozine, des bénéfices significatifs ont été observés en termes d'amélioration des résultats cardiométaboliques, mais aucun impact sur le critère composite dur indépendant de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour

insuffisance cardiaque par rapport au placebo n'a été relevé.

#### Références

1. Stefan James, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid.* DOI:10.1056/EVIDoa2300286.
2. K Szummer, et al .Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur Heart J* 2017;38:3056-3065
3. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163-1170
4. B Zinman, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 2117-2128 SWEDEHEART registry 1995-2014.
5. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heartfailure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-1098.
6. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148-158.