



***Utilisation des glifozines chez l'adulte avec insuffisance
cardiaque associée aux cardiopathies congénitales***

GACH Study

N° interne du protocole

N° Version et date du protocole

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Professeur MOCERI Pamela

Service de Cardiologie

Hôpital Pasteur 1, CHU Nice 30, Avenue de la voie romaine

CS 51069

06001 Nice Cedex 1

Tel : +33 492037733 Fax: +33 492037846

e-mail: moceri.p@chu-nice.fr

RESUME

L'insuffisance cardiaque (IC) chez les patients adultes atteints de cardiopathies congénitales est une cause majeure de morbi-mortalité. Environ 30% des patients avec cardiopathie congénitale significative vont développer des signes d'insuffisance cardiaque durant leur évolution. Cette insuffisance cardiaque est source d'hospitalisations et d'incapacité avec par rapport à la population d'insuffisants cardiaques non atteints de cardiopathie congénitale, une durée de séjour à l'hôpital prolongée et un coût supérieur de santé. Un tiers des décès chez les patients avec cardiopathie congénitale est attribuable à l'insuffisance cardiaque.

Chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection (FE) réduite, les recommandations ESC de 2021 suggèrent l'utilisation des glifozines (dapaglifozine et empaglifozine ; inhibiteurs du co-transporteur sodium- glucose 2 - iSGLT2), nouvelle classe thérapeutique de l'insuffisance cardiaque, dans une recommandation de classe IA. Ces molécules ont, outre l'IC à FE réduite, ont montré une efficacité dans l'IC à FE préservée, induisant leur remboursement dans l'indication en France.

Malheureusement, compte tenu de la fréquence faible des cardiopathies congénitales (CC), les patients atteints de CC n'ont pas été inclus dans cette étude. Toutefois, la gravité de leur situation, et l'absence de recours et alternative thérapeutique, fait que ces molécules sont utilisées chez ces patients. Leur utilisation est d'ailleurs croissante.

A ce jour, aucune donnée de tolérance ou d'efficacité des glifozines dans l'IC liée aux cardiopathies congénitales n'a été publiée. Les résultats de cette étude permettraient de rassurer sur la tolérance des glifozines chez les patients congénitaux adultes et potentiellement élargir l'indication des glifozines dans l'insuffisance cardiaque liée aux cardiopathies congénitales.

L'objectif de cette étude est d'évaluer au sein d'un registre multicentrique :

- L'efficacité des iSGLT2 chez les patients avec IC liée aux cardiopathies congénitales
- Les indications d'utilisation des iSGLT2 (type de cardiopathie congénitale)
- La tolérance des iSGLT2 (recueil des effets indésirables)

-

I. Justification scientifique et description générale de la recherche

L'insuffisance cardiaque (IC) chez les patients adultes atteints de cardiopathies congénitales est une cause majeure de morbi-mortalité (1). Environ 30%(2) des patients avec cardiopathie congénitale significative vont développer des signes d'insuffisance cardiaque durant leur évolution (3,4).

Cette insuffisance cardiaque est source d'hospitalisations et de morbi-mortalité importante (5). Par rapport à l'insuffisance cardiaque non liée aux cardiopathies congénitales, la durée de séjour à l'hôpital pour insuffisance cardiaque est plus longue, le coût de l'hospitalisation est plus important et la mortalité est plus élevée (6). On considère actuellement que presque un tiers 1/3 des décès chez les adultes avec cardiopathie congénitale sont liées à l'insuffisance cardiaque, tandis que dans une cohorte d'adultes incluant quasiment la moitié de cardiopathies congénitales simples, 17% des décès sont attribuables à l'insuffisance cardiaque (7). L'épidémiologie actuelle avec la meilleure prise en charge des cardiopathies congénitales de l'enfant et leur survie bien meilleure à l'âge adulte (on estime qu'environ 85% des enfants avec cardiopathie congénitale arrivent maintenant jusqu'à l'âge adulte) (8) fait que le nombre d'adultes avec cardiopathie congénitale est grandissant. On sait que l'insuffisance cardiaque y est fréquente et l'âge étant un facteur important de développement de l'insuffisance cardiaque, on estime que l'insuffisance cardiaque des patients cardiaques congénitaux adultes deviendra rapidement un problème de santé publique.

Les pathologies cardiaques congénitales responsables d'insuffisance cardiaque sont variées : du patient avec ventricule unique au patient avec ventricule droit systémique ou tétralogie de Fallot avec dysfonction ventriculaire. Bien que les lésions résiduelles ou acquises soient de mieux en mieux prises en charge, il existe de multiple facteurs de développement d'une insuffisance cardiaque. Le traitement qui leur est proposé peut suivre un algorithme donné par un « position paper » de l'ESC de 2016 (9), confirmé dans les recommandations européennes de 2020(1). La prise en charge de l'insuffisance cardiaque (10), à fraction d'éjection réduite en particulier, est bien codifiée sur le plan médicamenteux, suggérant l'utilisant des glifozines (inhibiteur des SGLT2 – iSGLT2) dans une recommandation de l'ESC de classe IA. Il s'agit d'une classe médicamenteuse utilisée initialement

dans le diabète (11) et ayant prouvé son efficacité à présent dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite(12,13) et préservée (14).

Devant l'impasse thérapeutique présentée par les adultes avec cardiopathie congénitale en insuffisance cardiaque et l'impossibilité de mener et financer de larges études randomisées dans cette catégorie de patients, de nombreux centres français ont démarré la prescription de glifozines aux patients en insuffisance cardiaque en rapport avec une cardiopathie congénitale. L'intérêt d'évaluer cette utilisation des glifozines dans l'insuffisance cardiaque est donc majeur. L'objectif principal de notre étude est d'étudier l'efficacité des glifozines dans l'insuffisance cardiaque liée aux cardiopathies congénitales, tandis que les objectifs secondaires, mais néanmoins primordiaux sont de décrire les cardiopathies chez qui la prescription de glifozines a été réalisée et d'évaluer la tolérance du traitement dans cette population de patients. Les résultats de notre étude multicentrique pourraient apporter des données supplémentaires afin d'élargir la prescription de glifozines dans l'insuffisance cardiaque liée aux cardiopathies congénitales.

II. Objectifs de l'étude

Objectif principal / secondaires

- **Objectif principal :**
 1. **Evaluer l'efficacité des iSGLT2 chez les patients avec IC liée aux cardiopathies congénitales**

- **Objectifs secondaires :**
 1. **Décrire les indications d'utilisation des iSGLT2 dans la population d'adultes avec cardiopathie congénitale**

 2. **Evaluer la tolérance des iSGLT2 chez les patients avec IC liée aux cardiopathies congénitales**

III. Critères d'évaluation :

Critère d'évaluation principal

- Classe NYHA à T0 et 6-12 mois
- Signes cliniques de congestion à 0 et 6-12 mois
- Saturation en oxygène au repos à T0 et 6-12 mois
- Pic de VO₂ à T0 et 6-12 mois
- Rapport VE/VCO₂ à T0 et 6-12 mois
- BNP / NT-proBNP à T0 et 6-12 mois
- Fraction d'éjection du ventricule systémique (échographique et IRM si disponible) à T0 et 6-12 mois
- TAPSE à T0 et 6-12 mois
- Gradient OD-VD à T0 et 6-12 mois
- Hospitalisation pour cause cardio- vasculaire pendant la durée de l'étude
- Transplantation cardiaque ou mise en place d'une assistance ventriculaire pendant la durée de l'étude
- Décès de cause cardiovasculaire

Critères d'évaluation secondaires

- Type de Cardiopathie : classification de Bethesda et type de cardiopathie congénitale
- Durée d'évolution de l'insuffisance cardiaque
- Créatininémie plasmatique à T0 et 6-12 mois
- Kaliémie à T0 et 6-12 mois
- Tension artérielle à T0 et 6-12 mois
- Arrêt du traitement pour effet indésirable
- Effets secondaires modérés ou graves du traitement par glifozine pendant la durée de l'étude

IV. Type d'essai

Etude observationnelle de type registre national multi-centrique. Rectuement de type rétrospectif et prospectif (recueil des données 6-12 mois après l'introduction de la glifozine).

V. Sélection des sujets

Critères d'inclusion

- Patients ≥ 18 ans
- Cardiopathie congénitale (réparée, non réparée ou palliée) avec insuffisance cardiaque clinique
- Classe NYHA II, III ou IV
- Patient chez qui un traitement par glifozine (dapaglifozine ou empaglifozine) a été démarré ou est démarré lors de la visite.
- Consentement pour la participation à l'étude
- Affiliation à un régime de la sécurité sociale

Critères de non inclusion

- Patients < 18 ans
- Patients non affiliés à la sécurité sociale
- Insuffisance rénale (DFG < 30 mL/min/m²)
- Hyperkaliémie > 5.4 mmol/l

REFERENCES

1. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563-645.
2. Engelings CC, Helm PC, Abdul-Khaliq H et al. Cause of death in adults with congenital heart disease - An analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects. *Int J Cardiol* 2016;211:31-6.
3. Brida M, Lovric D, Griselli M, Riesgo Gil F, Gatzoulis MA. Heart failure in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2022;357:39-45.
4. Arnaert S, De Meester P, Troost E et al. Heart failure related to adult congenital heart disease: prevalence, outcome and risk factors. *ESC Heart Fail* 2021;8:2940-2950.
5. Ntiloudi D, Dimopoulos K, Tzifa A, Karvounis H, Giannakoulas G. Hospitalizations in adult patients with congenital heart disease: an emerging challenge. *Heart Fail Rev* 2021;26:347-353.
6. Burstein DS, Rossano JW, Griffis H et al. Greater admissions, mortality and cost of heart failure in adults with congenital heart disease. *Heart* 2021;107:807-813.
7. Yu C, Moore BM, Kotchetkova I, Cordina RL, Celermajer DS. Causes of death in a contemporary adult congenital heart disease cohort. *Heart* 2018;104:1678-1682.
8. Neidenbach RC, Lummert E, Vigil M et al. Non-cardiac comorbidities in adults with inherited and congenital heart disease: report from a single center experience of more than 800 consecutive patients. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8:423-431.
9. Budts W, Roos-Hesselink J, Radle-Hurst T et al. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:1419-27.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
11. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet* 2021;398:262-276.
12. Zannad F, Ferreira JP, Pocock 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.
13. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2528-2536.
14. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022;386:2024-2034.