Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

Où en est-on des essais de sécurité cardiovasculaire des traitements anti-hyperglycémiants ?

RÉSUMÉ : Suite à des interrogations sur un éventuel risque CV de certains médicaments anti-hyperglycémiants, la FDA et l'EMA ont exigé la réalisation d'au moins une étude d'innocuité CV pour tout nouveau traitement anti-hyperglycémiant mis sur le marché. Plusieurs études ont montré un effet neutre sur le risque CV. Il s'agit des études menées avec trois inhibiteurs des DPP4, de deux études menées avec des analogues du GLP1 et de deux études menées avec des analogues de longue durée de l'insuline, ORIGIN (insuline glargine) et DEVOTE (insuline degludec).
Certaines ont même mis en évidence une baisse des événements CV, elles concernent des analogues du GLP1 et trois études avec des gliflozines, EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine), CANVAS (canagliflozine) et DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine), avec même une réduction de la mortalité CV dans LEADER et dans EMPA-REG OUTCOME.
Enfin, deux études avec un SGLT2i ont démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité CV des patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, avec des résultats chez les patients diabétiques similaires à ceux des patients non diabétiques.

P. ATTALI[1], P. VALENSI[2]
[1] Pôle Cardiovasculaire médico-chirurgical, Nouvel hôpital civil, Hôpitaux universitaires de STRASBOURG.
[2] Unité d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, Hôpital Jean Verdier, CINFO, CRNH-IdF, Université Paris Nord, Sorbonne Paris Cité, BONDY.

Comment tout a commencé ?

Le risque de maladie CV est nettement plus élevé chez les patients atteints de diabète que chez les non-diabétiques. Les maladies CV sont en cause dans 60 % des décès des patients diabétiques et elles sont deux fois plus fréquentes chez les patients diabétiques que chez les personnes non diabétiques. En particulier, le taux d'incidence de l'insuffisance cardiaque congestive chez les personnes atteintes de diabète est beaucoup plus élevé que dans la population générale, 5 fois plus chez les femmes et 2,4 fois plus chez les hommes [1].

Si les complications du diabète de type 2 liées à l'atteinte microvasculaire sont indiscutablement réduites par l'amélioration du contrôle glycémique, le contrôle glycémique optimal n'a pas montré aussi clairement un impact favorable dans la réduction des complications CV liées à la macroangiopathie ni dans la prévention de l'insuffisance cardiaque. De plus, à côté des complications CV directement liées au diabète, en relation avec l'hyperglycémie et aussi largement avec les facteurs de risque vasculaire associés, d'autres événements CV ont été attribués au traitement même du diabète, tout au moins à certains médicaments anti-hyperglycémiants.

Déjà, les sulfonylurées, en particulier le glibenclamide, avaient été mises en cause dans l'augmentation du risque CV et les études actuelles ne permettent pas encore d'établir leur innocuité CV. Mais, plus récemment, des résultats controver-

sés ont également émergé des études avec un anti-hyperglycémiant d'une autre classe : la rosiglitazone. Une méta-analyse de 42 études avait en effet montré que la rosiglitazone était associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde. Par ailleurs, une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque sous rosiglitazone a été confirmée par une autre étude, RECORD, avec 4 447 patients inclus. Par contre, toujours dans cette étude, l'analyse des données n'avait pas été concluante pour l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde (HR 1,13 ; IC 95 % : 0,80-1,59) et plus largement des événements CV majeurs (HR 0,95 ; IC 95 % : 0,78-1,17) [2] avec la rosiglitazone. De même, dans une autre étude, ADOPT, avec la metformine comme comparateur, les événements CV n'étaient pas plus élevés sous rosiglitazone.

In fine, la rosiglitazone a tout de même été considérée comme un anti-hyperglycémiant pouvant majorer le risque CV et a été retirée du marché dans de nombreux pays. Cette controverse avec la rosiglitazone a suscité des inquiétudes quant au risque CV induit par les anti-hyperglycémiants. Ce constat a incité les principales agences réglementaires internationales à introduire des changements dans le processus d'approbation des nouveaux anti-hyperglycémiants, en mettant un accent particulier sur la sécurité CV.

Comment ont réagi les instances, FDA et EMA ?

Suite à ces interrogations sur le risque CV possible des anti-hyperglycémiants, en 2008 l'agence américaine FDA (Food and Drug Administration) a exigé que soit désormais réalisée une étude d'innocuité CV d'une durée d'au moins 2 ans pour tout nouveau traitement antidiabétique mis sur le marché.

Environ deux ans après, l'agence européenne EMA (European Medicines Agency) lui a emboîté le pas et a exigé depuis 2010 une étude d'innocuité pour tout nouveau médicament anti-hyperglycémiant.

En 2012, l'EMA a procédé à une actualisation du processus d'approbation des nouveaux médicaments dans le diabète de type 2. Cette nouvelle directive a préconisé que la totalité des événements CV survenant au cours des essais de phase II et de phase III soit évaluée en aveugle par un comité indépendant. Elle a insisté sur deux aspects importants à prendre en compte concernant la détection des signaux de sécurité : la taille globale de la base de données et la durée de suivi nécessaire pour détecter ce signal d'alerte.

Pour répondre à cette exigence de recherche de sécurité, deux approches étaient envisageables :
– le recours à une méta-analyse des événements spécifiquement dédiée à la sécurité du médicament ;
– ou bien la mise en place d'une étude contrôlée spécifique sur la sécurité portant sur les événements à long terme avec un suivi minimal de 18 à 24 mois.

Dans ces deux modalités d'analyse, devaient être spécifiquement pris en compte les événements CV majeurs (décès CV, infarctus du myocarde non fatal et AVC) et les hospitalisations pour angor instable, ainsi que les revascularisations ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque [3].

Nous rappellerons d'abord les premières études portant sur la metformine, les anti-hyperglycémiants de la voie des incrétines (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS et ELIXA) et les analogues de longue durée de l'insuline, glargine et degludec. Ensuite, nous aborderons les essais les plus récents portant sur des agonistes du récepteur du GLP-1 (HARMONY, EXSCEL, LEADER, SUSTAIN 6, PIONEER 6 et REWIND) et les inhibiteurs du SGLT-2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58) [4].

Jusqu'à quel point les premiers essais de sécurité ont-ils été rassurants ?

1. La metformine

Dans l'étude prospective UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), qui avait inclus seulement 342 patients obèses avec un suivi de 10 ans, les infarctus du myocarde et les décès de toutes causes étaient réduits de 39 % dans le groupe traité par metformine [5]. À partir des résultats de cette étude, en mettant de côté les réserves liées au nombre de patients inclus, et sur le résultat de données d'une revue systématique portant sur 34 000 patients, la metformine peut être utilisée sans risque d'accroître le risque CV, y compris chez des patients ayant eu une insuffisance cardiaque congestive ou avec une dysfonction du VG avec FEVG réduite ou chez ceux avec une atteinte rénale (sauf si le DFG est inférieur à 30 mL/min), sous réserve d'adapter les doses. Ainsi, la metformine serait sûre sur le plan CV dans le diabète de type 2 et pourrait même réduire la morbi-mortalité CV, ce qui explique qu'avec ses effets métaboliques et sa bonne tolérance en général, elle reste actuellement le traitement recommandé en première ligne dans le diabète de type 2, en particulier en cas d'obésité associée.

2. Les médicaments agissant sur la voie des incrétines

Quatre grandes études ont testé la sécurité CV des médicaments anti-hyperglycémiants agissant sur la voie des incrétines : trois avec les inhibiteurs des DPP-4 ou gliptines, et une avec un analogue du GLP-1 :

- **EXAMINE** [6] : l'alogliptine n'a pas modifié l'incidence des événements CV majeurs ni augmenté le risque d'insuffisance cardiaque chez les patients avec un diabète de type 2 ayant fait un syndrome coronarien aigu récent.

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

Médicament	Étude	Durée moyenne de suivi (ans)	Critère principal * HR (IC 95 %)	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque HR (IC 95 %)
Lixisénatide	ELIXA	2,1	1,02 (0,89-1,17)**	0,96 (0,75-1,23)
Albiglutide	HARMONY	1,6	0,78 (0,68-0,90)	Non disponible
Exénatide ***	EXSCEL	3,2	0,91 (0,83-1,00)	0,94 (0,78-1,13)
Liraglutide	LEADER	3,8	0,87 (0,78-0,97)	0,87 (0,73-1,05)
Sémaglutide	SUSTAIN-6	2,1	0,74 (0,58-0,95)	1,11 (0,77-1,61)
Sémaglutide	PIONEER 6 (non-infériorité)	1,32	0,79 (0,57-1,11)	0,86 (0,48-1,55)

Tableau I : Principaux résultats des études de sécurité CV avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. * Critère principal : MACE 3 (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC non fatal). ** MACE 3 élargi, incluant également les hospitalisations pour angor instable. *** En injection hebdomadaire. HR : *Hazard ratio*.

● **SAVOR-TIMI 53** [7] : la saxagliptine a été neutre sur les événements ischémiques mais a majoré le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

● **TECOS** [8] : la sitagliptine n'a pas augmenté le risque d'événements CV majeurs et en particulier d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire établie.

● **ELIXA** [9] : le lixisénatide, un analogue du GLP-1 cette fois, a été neutre sur les événements CV chez des patients avec un diabète de type 2 ayant eu un syndrome coronarien aigu récent (***tableau I***).

3. Les analogues de l'insuline, glargine et degludec

L'étude ORIGIN [10] a comparé la sécurité CV de l'insuline glargine à celle d'une prise en charge standard chez 12 537 participants avec un diabète de type 2 ou un prédiabète et à haut risque CV. L'insuline glargine a eu un effet neutre sur la mortalité d'origine CV. Par extrapolation des résultats de cette étude ORIGIN, il semble possible de considérer que le biosimilaire de l'insuline glargine et la formulation plus concentrée de l'insuline glargine, l'insuline glargine U300, sont également neutres sur le plan CV.

L'étude DEVOTE [11] a montré que, chez des patients atteints de diabète de type 2 présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires, l'insuline degludec n'était pas inférieure à l'insuline glargine en ce qui concerne l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs.

En quoi les essais de sécurité les plus récents ont largement dépassé les attentes ?

1. Les analogues du GLP-1 (*tableau I*)

● ***L'albiglutide***

Selon les données de l'étude HARMONY, l'albiglutide n'a pas été associé à un signal en termes de risque CV : l'incidence des événements CV a même été plus faible chez les patients traités par l'albiglutide que chez ceux du groupe placebo (2,6 % *vs* 3,4 %) [12].

● ***L'exénatide***

L'étude EXSCEL a montré que l'exénatide à libération prolongée, en injection hebdomadaire, n'a pas augmenté le risque CV chez les patients atteints de diabète de type 2 par rapport au placebo lorsqu'il a été ajouté aux soins standard actuels [13].

● ***Le liraglutide***

L'étude LEADER [14] a évalué les effets CV du liraglutide, un agoniste du récepteur du GLP-1, *versus* un placebo. Dans cette étude internationale, 9 340 patients diabétiques de type 2 ont été randomisés pour recevoir le liraglutide ou un placebo, et ont été suivis sur une durée médiane de 3,8 ans. Le liraglutide a permis une réduction significative de l'occurrence du critère principal composite (MACE 3 : décès d'origine CV, infarctus du myocarde non mortels et AVC non mortels) (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,78-0,97 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité et $p < 0,01$ pour la supériorité). De plus, il a été associé à une réduction de 15 % des décès toutes causes (HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,74-0,97 ; $p < 0,02$), de 22 % des décès de cause CV (HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,66-0,93 ; $p < 0,007$), et du critère composite élargi, critère principal plus hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque (HR : 0,88 ; IC 95 % : 0,81-0,96 ; $p < 0,005$).

● ***Le sémaglutide***

Le sémaglutide en injection sous-cutanée hebdomadaire a été testé dans l'étude SUSTAIN-6 chez des diabétiques de type 2 ayant des antécédents CV ou une atteinte rénale au stade 3 au moins ou un âge de 60 ans ou plus avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire. L'incidence du critère composite (MACE 3) était significativement plus faible sous sémaglutide *versus* placebo (6,6 % *vs* 8,9 % ; HR : 0,74 ; IC 95 : 0,58-0,95 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité) [15].

Le sémaglutide oral a été développé sous forme de comprimé une fois par jour ; une fois le médicament absorbé, les effets du sémaglutide sont pratiquement similaires, quelle que soit la voie d'administration. Dans PIONEER 6, un essai de pré-approbation cardiovasculaire spécifiquement conçu pour exclure un excès de risque cardio-

vasculaire avec le sémaglutide oral chez les patients atteints de diabète de type 2 (n = 3 183), l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs n'était pas inférieure dans le groupe sémaglutide oral comparativement au groupe placebo [16].

● ***Le dulaglutide***

Dans l'essai REWIND, 9 901 patients âgés d'au moins 50 ans (femmes, 46,3 %) atteints de diabète de type 2 (HbA1c moyenne de 7,3 %), qui avaient déjà eu un événement cardiovasculaire (31,5 %) ou qui avaient des facteurs de risque cardiovasculaire ont été randomisés (1:1) soit pour une injection sous-cutanée hebdomadaire de dulaglutide (1,5 mg), soit pour un placebo. Après une longue période de suivi (médiane de 5,4 ans), les événements cardiovasculaires étaient réduits sous dulaglutide chez les hommes et les femmes avec ou sans antécédents de maladie cardiovasculaire, et avec une taille d'effet similaire à celle observée dans les autres essais sur les résultats cardiovasculaires des agonistes des récepteurs du GLP-1 [17]. Il faut noter toutefois que dans la cohorte "sans antécédents de maladie cardiovasculaire", étaient inclus notamment des patients ayant des sténoses athéromateuses > 50 % non ou pauci-symptomatiques.

● ***Méta-analyse***

Une revue systématique et méta-analyse a inclus sept essais regroupant les données pour le lixisénatide, le liraglutide, le sémaglutide injectable, l'exénatide, l'albiglutide, le dulaglutide et le sémaglutide oral, ce qui en fait la plus grande étude groupée sur l'effet des agonistes des récepteurs du GLP-1 sur les résultats cardiovasculaires et rénaux chez les patients atteints de diabète de type 2. Les résultats ont montré que le traitement par les agonistes des récepteurs du GLP-1 réduisait le risque d'événements cardiovasculaires, ainsi que la mortalité toutes causes, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et le critère rénal composite du développement de la macroalbuminurie, de taux de filtration glomérulaire estimé (ou augmentation de la créatinine), progression vers une insuffisance rénale terminale ou décès attribuable à des causes rénales. Le bénéfice sur le MACE était cohérent dans les sous-groupes définis par les antécédents de maladie cardiovasculaire, l'IMC, l'âge, l'HbA1c à l'inclusion, le débit de filtration glomérulaire estimé à l'inclusion, la durée de l'essai et l'intervalle de dosage du traitement. L'incidence des hypoglycémies sévères, de la pancréatite et du cancer du pancréas ne différait pas significativement entre le traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1 et le placebo [18].

Les mécanismes de la réduction des événements cardiovasculaires sous agonistes des récepteurs du GLP-1 sont multiples, impliquant la baisse du poids et la baisse tensionnelle modérée et surtout des effets anti-athérosclérotiques.

Tous les analogues du GLP-1 cités ici sont disponibles en France, à l'exclusion de l'albiglutide et du sémaglutide oral.

2. Les gliflozines (*tableau II*)

Les inhibiteurs du cotransporteur 2 sodium-glucose ou gliflozines offrent pour la première fois une approche thérapeutique anti-hyperglycémiante ciblée directement au niveau rénal, sans impliquer l'insuline. Parmi les médicaments de cette classe, l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine ont eu l'AMM en France en 2014. Sur cette base, la Commission de la Transparence de l'HAS a rendu un avis favorable au remboursement de ces trois médicaments, et donc à leur mise à disposition des patients. La dapagliflozine (Forxiga, ou dans sa forme combinée à la metformine, Xigduo) est disponible en France depuis le milieu de l'année 2020. Outre leur effet favorable sur l'équilibre glycémique, ces médicaments induisent une perte de poids et aussi une baisse tensionnelle modérée.

● ***L'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine***

L'étude EMPA-REG OUTCOME [19] est une étude de sécurité CV qui a testé l'empagliflozine (10 ou 25 mg) chez des patients diabétiques de type 2 ayant une maladie CV connue. Sous empagliflozine, le critère de jugement principal (mortalité CV, infarctus et AVC non fatals) était réduit de 14 %, la mortalité totale de 32 %, la mortalité CV, dont les morts subites, de 38 %, et les hospitalisations pour IC de 35 %.

● ***L'étude CANVAS avec la canagliflozine***

Dans le programme CANVAS [20], ont été étudiés les effets du traitement par la canagliflozine sur les événements CV et rénaux. Ce programme a intégré les données de deux essais connexes, CANVAS et CANVAS-R. L'analyse intégrée a porté sur 10 142 participants atteints de diabète de type 2 et présentant un risque CV élevé. Les participants (âge moyen 63,3 ans et antécédents de maladie CV

Médicament	Étude	Durée moyenne de suivi (ans)	Critère principal* HR (IC 95%)	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque HR (IC 95 %)
Empagliflozine	EMPA-REG OUTCOME	3,1	0,86 (0,74-0,99)	0,65 (0,50-0,85)
Canagliflozine	CANVAS	2,4	0,86 (0,75-0,97)	0,67 (0,52-0,87)
Dapagliflozine	DECLARE-TIMI 58	4,2[a]	0,93 (0,84-1,03)	0,73 (0,61-0,88)

Tableau II : Principaux résultats des études de sécurité CV avec les inhibiteurs du cotransporteur 2 sodium-glucose. * Critère principal : MACE 3 (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC non fatal). [a] médiane. HR : *Hazard ratio*.

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

65,6 %) ont été randomisés pour recevoir la canagliflozine (100 mg avec titration possible jusqu'à 300 mg) ou un placebo avec un suivi moyen de 188 semaines. L'incidence du critère principal de jugement était réduite avec la canagliflozine (HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,75-0,97 ; p < 0,001 pour la non-infériorité ; p = 0,02 pour la supériorité). Cependant, il a été déploré un risque accru d'amputations, principalement distales (HR : 1,97 ; IC 95 % de 1,41 à 2,75).

• *L'étude DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine*

Dans l'étude DECLARE-TIMI 58 [21], ont été randomisés sous dapagliflozine (10 mg) contre un placebo 17 160 patients atteints de diabète de type 2 avec une fonction rénale normale, en prévention primaire ou en prévention secondaire. Après un suivi médian de 4,2 ans, la dapagliflozine a réduit de 17 % la mortalité CV (réduction non statistiquement significative) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR : 0,83 ; IC : 0,73-0,95 ; p = 0,005), sans modification significative du risque de survenue des autres événements CV.

• *Une méta-analyse des trois études*

Dans une méta-analyse de ces études ayant testé les trois gliflozines [22], la réduction du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC ou de décès CV a été confirmée seulement en prévention secondaire, mais pas en prévention primaire, contrairement à la réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque qui a été confirmée dans les deux situations.

• *L'étude VERTIS CV avec l'ertugliflozine*

Dans VERTIS CV, un essai en double aveugle contrôlé par placebo, ont été randomisés 8 246 patients atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire athéromateuse en une prise par jour d'ertugliflozine 5 mg, 15 mg ou un placebo. Le résultat concernant le critère de jugement principal – qui était le délai avant la première survenue de tout élément du critère composite de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'AVC non fatal – indique que l'ertugliflozine n'était pas inférieure au placebo. Concernant le premier critère secondaire, l'ertugliflozine n'a pas réduit de manière significative la première occurrence hospitalisation pour insuffisance cardiaque/décès CV (HR : 0,88 ; IC 95 % : 0,75-1,03). Cependant, l'ertugliflozine a réduit le risque de survenue de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,54-0,90 ; p = 0,006) [23].

• *En synthèse*

Globalement, les données de la méta-analyse des trois études portant sur l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine suggèrent que les gliflozines pourront être envisagées chez les patients atteints de diabète de type 2, essentiellement pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Cela soulève la question de savoir évaluer le risque d'insuffisance cardiaque. En outre, cette classe thérapeutique réduit le risque de progression d'une atteinte rénale.

• *Mécanismes impliqués dans la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque*

Il existe une myriade de mécanismes sous-jacents suggérés allant de l'amélioration du contrôle glycémique et de certains paramètres hémodynamiques (baisse tensionnelle et réduction de la rigidité artérielle), et surtout d'une réduction de la volémie (effet thiazide-*like*), à la modification du métabolisme myocardique, de l'inflammation, de l'activation neurohumorale et de l'homéostasie des ions intracellulaires. Certains auteurs ont passé en revue les effets des gliflozines sur le couplage électromécanique cardiaque en mettant l'accent sur les nouvelles voies médiées par CaMKII et sur le métabolisme cardiaque du glucose et des corps cétoniques dans le cœur défaillant.

La régulation positive de CaMKII est une caractéristique de l'insuffisance cardiaque avec des conséquences importantes sur l'homéostasie cellulaire et organique. L'inhibition de CaMKII par l'empagliflozine entraîne une réduction des fuites de Ca2+ du réticulum sarcoplasmique, une augmentation de la teneur en Ca2+ et une augmentation transitoire de Ca2+ dans le réticulum sarcoplasmique, expliquant potentiellement la fonction contractile améliorée dans certains modèles animaux [24]. Il est important de noter que les souris transgéniques CaMKIIδ développent une insuffisance cardiaque, tandis que l'inhibition génétique de CaMKII ou le *knockout* transgénique CaMKII protègent les souris contre le remodelage cardiaque indésirable et l'insuffisance cardiaque induits par une postcharge accrue ou un infarctus du myocarde, indiquant un rôle causal de CaMKII dans le développement et la progression de l'insuffisance cardiaque [25].

Focus sur l'insuffisance cardiaque et les anti-hyperglycémiants (*tableau III*)

1. Étude DAPA-HF

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et présentant une fraction d'éjection réduite (n = 4 744), le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de décès d'origine cardiovasculaire était plus faible chez ceux ayant reçu la dapagliflozine que chez ceux ayant reçu un placebo, indépendamment de la présence ou de l'absence de diabète (HR : 0,74 ; IC 95 % : 0,65-0,85 ; p < 0,001), sur une durée médiane de 18,2 mois. De même, les premières aggravations d'insuffisance cardiaque (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,59-0,83), les décès d'origine cardiovasculaire (HR : 0,82 ; IC 95 % : 0,69-0,98) et les décès de toutes causes (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,71-0,97)

Gliflozine Dose journalière	Étude	Nombre de patients	Suivi médian (mois)	Critère primaire (aggravation d'une insuffisance cardiaque ou décès d'origine CV) (HR)	Aggravation d'une insuffisance cardiaque (1er épisode ou récidives) (HR)
Dapagliflozine 10 mg	DAPA-HF [26]	4744	18,2	0,74 (0,65-0,85) p < 0,001	0,70 (0,59-0,83)
Empagliflozine	EMPEROR-Reduced [27]	3730	16	0,75 (0,65-0,86) p < 0,001	0,70 (0,58-0,85) p < 0,001
Dapagliflozine Empagliflozine	Méta-analyse [28]	8474	-	0,74 (0,68-0,82) p < 0,0001	0,74 (0,68–0,82)

Tableau III : Essais cliniques prospectifs avec les gliflozines dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. HR : *Hazard ratio*.

sont survenus moins fréquemment dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. Les résultats chez les patients diabétiques étaient similaires à ceux des patients non diabétiques [26].

2. Étude EMPEROR-Reduced

Cet essai a aussi inclus des patients (n = 3 730) insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection réduite et qui recevaient le traitement recommandé pour cette situation. Ceux du groupe empagliflozine ont présenté un risque plus faible de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 16 mois que ceux du groupe placebo (HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,65-0,86 ; p < 0,001), indépendamment de la présence ou de l'absence de diabète. L'effet de l'empagliflozine sur le critère de jugement principal était indépendant de la présence ou de l'absence de diabète. Le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque était plus faible dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,58-0,85 ; p < 0,001 [27].

3. Méta-analyse

À partir d'une méta-analyse des deux essais indépendants DAPA-HF (dapagliflozine) et EMPEROR-Reduced (empagliflozine), regroupant 8 474 patients, l'effet estimé du traitement était une réduction de 13 % des décès toutes causes confondues (HR groupé 0,87 ; IC 95 % : 0,77-0,98 ; p = 0,018) et une réduction de 14 % de la mortalité cardiovasculaire (HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,76-0,98 ; p = 0,027). L'inhibition du SGLT2 était accompagnée d'une réduction relative de 26 % du risque combiné de décès d'origine cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,74 ; 0,68-0,82 ; p < 0,0001), et d'une diminution de 25 % du critère composite des hospitalisations récurrentes pour insuffisance cardiaque ou des décès d'origine cardiovasculaire (HR : 0,75 : 0,68-0,84 ; p < 0,0001). Le risque du critère composite rénal était également réduit (HR : 0,62 ; 0,43-0,90 ; p = 0,013) [28].

Les effets du traitement ont montré des avantages cohérents pour les sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, de la présence d'un diabète, du traitement avec un ARNI et du DFG estimé de base.

Enfin, les effets indésirables les plus fréquents des gliflozines doivent être rappelés, à savoir une infection des voies génitales non compliquée, surtout chez les femmes, mais aussi un risque accru d'acidocétose, d'accidents hypovolémiques et d'amputation des membres inférieurs rapporté dans certaines études. Ces derniers risques, numériquement très faibles, doivent toutefois conduire à respecter les précautions d'emploi.

4. Extension toute récente d'AMM pour la dapagliflozine dans l'IC à FEVG réduite

Le 15 octobre 2020, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a adopté un avis positif recommandant une modification des termes de l'AMM du médicament Forxiga avec une nouvelle indication : Forxiga est indiqué chez l'adulte pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec une fraction d'éjection réduite. Avant de le prescrire dans cette indication, l'avis de la Commission de la Transparence de l'HAS, puis celui du CEPS, organisme interministériel, sont attendus.

Comment les effets des anti-hyperglycémiants sur les événements CV ont impacté la position des sociétés savantes américaine et européenne ?

L'ADA et l'EASD ont publié en 2018 [29] une prise de position sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 en mettant l'accent sur l'importance d'une stratégie centrée sur le patient, c'est-à-dire en incitant le médecin à adapter aux caractéristiques du patient, dont ses comorbidités, les orientations de soin qui reposent sur les essais thérapeutiques disponibles. Ainsi, lors du choix d'un médicament

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

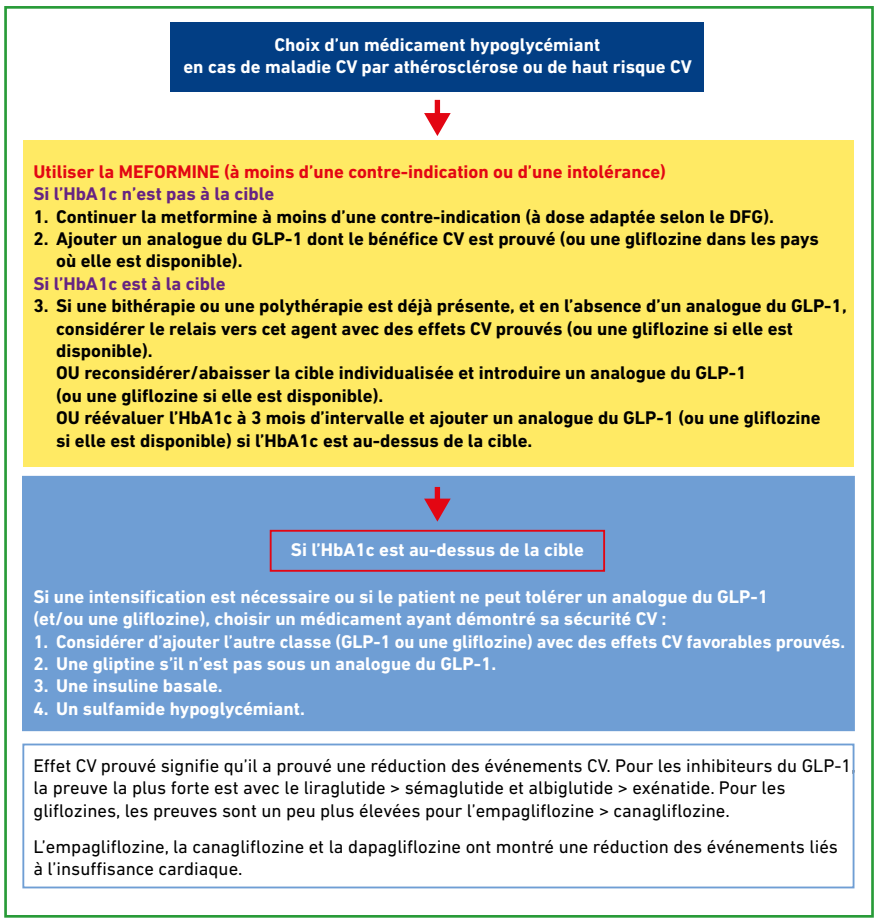

Fig. 1 : Choisir un médicament anti-hyperglycémiant en cas de maladie CV établie ou d'insuffisance cardiaque (extrait des recommandations ADA/EASD 2018).

anti-hyperglycémiant chez les patients atteints de maladie CV par athérosclérose ou à risque CV élevé, les experts recommandent d'ajouter à la metformine un agoniste du GLP-1 ou une gliflozine. Et chez les patients diabétiques atteints d'une insuffisance cardiaque, ils suggèrent de privilégier le recours à une gliflozine si le débit de filtration glomérulaire est adéquat (***fig. 1***).

1. Mise à jour 2019 ADA/EASD [30]

Parmi les patients atteints de diabète de type 2 qui ont une maladie CV athéroscléreuse établie, les inhibiteurs du SGLT2 ou les GLP1-RA avec un bénéfice démontré pour les maladies cardiovasculaires sont recommandés dans le cadre du traitement anti-hyperglycémiant (A). Chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse à haut risque d'insuffisance cardiaque ou chez lesquels une insuffisance cardiaque coexiste, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 sont préférés (C).

2. Guidelines ESC-EASD 2019 [31]

Les inhibiteurs du SGLT2 (empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine) sont recommandés chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie CV, ou à risque CV très élevé ou élevé, pour réduire les événements CV (I, A) et pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète (I, A). L'empagliflozine est recommandée chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie CV pour réduire le risque de décès (I, B).

Le liraglutide, le sémaglutide ou le dulaglutide sont recommandés chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie CV, ou présentant un risque CV très élevé ou élevé, pour réduire les événements CV (I, A). Le liraglutide est recommandé chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie CV, ou présentant un risque CV très élevé ou élevé, pour réduire le risque de décès (I, B). Les GLP1-RA (lixisénatide, liraglutide, sémaglutide, exénatide et dulaglutide) ont un effet neutre sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et peuvent être envisagés pour le traitement du diabète chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IIb, C).

Conclusion

Le bénéfice du contrôle glycémique strict est indiscutable dans la prévention des complications microangiopathiques. Il est limité dans la prévention des complications macroangiopathiques et s'exprimerait surtout en prévention primaire et sur le très long terme (mémoire glycémique). Il s'agit donc de viser un équilibre glycémique satisfaisant au long cours sans augmenter le risque d'hypoglycémies, elles-mêmes susceptibles de favoriser des accidents CV.

Les nouveaux traitements anti-hyperglycémiants exposent à un risque moindre d'hypoglycémies, en particulier en comparaison avec les insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides). Au-delà de leur effet métabolique et sur la perte de poids, les deux nouvelles classes thérapeutiques, analogues du GLP-1 et gliflozines, se révèlent dotées d'effets favorables en prévention CV. Les études récentes de sécurité CV ont en effet le mérite de montrer clairement qu'elles procurent un bénéfice bien établi en prévention CV, en particulier chez les patients ayant des antécédents CV.

En ce sens, le choix de la famille de médicaments anti-hyperglycémiants revêt ainsi une importance plus grande encore que l'effet sur la baisse du taux d'HbA1c. Dès lors, le choix thérapeutique peut être plus ciblé, déterminé par la situation CV du patient. Pour les gliflozines, le choix est également guidé maintenant par leur effet dans la prévention du déclin de la fonction rénale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gupta P, White WB. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf,* 2017;16:13-25.
2. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S *et al.* Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J*, 2013;166:240-249-e1.
3. Cheng JWM, Badreldin HA, Patel DK *et al.* Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases. *Curr Med Res Opin*, 2017;33: 985-992.
4. Yandrapalli S, Jolly G, Horblitt A *et al.* Cardiovascular benefits and safety of non-insulin medications used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*, 2017;129:811-821.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998;352:854-865.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013;369:1327-1335.
7. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013; 369:1317-1326.
8. Pagidipati NJ, Navar AM, Pieper KS *et al.* Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: International Insights From the TECOS Trial (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin). *Circulation*, 2017; 136:1193-1203.
9. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y *et al.* Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018;6:859-869.
10. The ORIGIN Trial Investigators OT *et al.* Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012;367:319-328.
11. Marso SP, McGuire DK, Zinman B *et al.* Efficacy and Safety of Degludec *versus* Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017;377:723-732.
12. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S *et al.* Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018;392: 1519-1529.
13. Mentz RJ, Bethel MA, Merrill P *et al.* Effect of Once-Weekly Exenatide on Clinical Outcomes According to Baseline Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the EXSCEL Trial. *J Am Heart Assoc*, 2018;7:e009304.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:311-322.
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:1834-1844.
16. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M *et al.* Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2019;381:841-851.
17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019;394: 121-130.
18. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019;7:776-785.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373: 2117-2128.
20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017;377:644-657.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP *et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2019;380:347-357.
22. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019;393:31-39.
23. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI *et al.* Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*, 2020; 142:2205-2215.
24. Mustroph J, Wagemann O, Lücht CM *et al.* Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail*, 2018;5:642-648.
25. Trum M, Wagner S, Maier LS *et al.* CaMKII and GLUT1 in heart failure and the role of gliflozins. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020:165729.
26. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE *et al.* Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019;381:1995-2008.
27. Packer M, Anker SD, Butler J *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
28. 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.
29. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2018;41:2669-2701.
30. American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 2019; 42(Suppl 1):S90-S102.
31. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323.

Paul Valensi déclare avoir fait des conférences rémunérées à la demande des firmes Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier; avoir obtenu des crédits de recherche de AstraZeneca et Novo Nordisk; avoir participé à descomités d'experts pour Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Sanofi, Servier.