

L'année cardiologique

Quoi de neuf en diabétologie ? Le diabète en 2022 : les confirmations



F. DIEVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Le nombre de publications relatives au diabète sucré référencées dans *PubMed* ne cesse de croître : 27 857 en 2018, 29 357 en 2019, 33 378 en 2020, 35 542 en 2021 et déjà **26 300 entre le 1^{er} janvier et le 1^{er} octobre 2022**. C'est donc presque 100 articles indexés relatifs au diabète qui paraissent chaque jour. Dès lors, résumer l'année diabétologique pour les cardiologues ne peut procéder que d'un choix partiel et obligatoirement partiel. Et ce, d'autant plus qu'une classe thérapeutique initialement dévolue au diabète voit ses bénéfices cliniques s'étendre au-delà de cette maladie. Avec le seul nom "inhibiteur de SGLT2" il y a plus de 1 400 publications référencées entre le 1^{er} janvier et le 1^{er} octobre 2022 dans *PubMed* et plus de 800 dans les mêmes délais concernant les agonistes des récepteurs au GLP1 (ar-GLP1).

Pour cette synthèse, il a donc été choisi de faire référence à quatre axes propres à l'activité cardiologique : la concrétisation des avancées scientifiques récentes dans la prise en charge du diabète, le bénéfice de la diminution de la pression artérielle pour prévenir ou traiter le diabète de type 2 (DT2), la confirmation du bénéfice cardiovasculaire (CV) des ar-GLP1 et ici, par rapport aux autres classes thérapeutiques du diabète et la synthèse de l'apport des gliflozines dans le DT2.

Un consensus qui marque une évolution notable

En septembre 2022, les deux principales sociétés savantes de diabétologie dans le monde, la nord-américaine (ADA)

et l'europpéenne (EASD), ont publié un consensus sur ce que doit être la prise en charge du DT2 [1] dont il est rendu compte dans le billet de *Réalités cardiológicas* du mois d'octobre 2022.

Il y a deux grandes catégories d'objectifs de la prise en charge qui dépendent du type de patients :

- celle pour laquelle l'objectif prioritaire est de réduire le risque cardiovasculaire ;
- celle pour laquelle l'objectif principal est de réduire la glycémie ou de réduire le poids.

Ces deux catégories ne sont pas mutuellement exclusives et restent complémentaires notamment dans l'atteinte de l'objectif glycémique, mais la priorité est la réduction du risque cardiovasculaire par l'utilisation prioritaire de certains traitements chez certains patients.

1. Si l'objectif principal est de réduire le risque CV

Il y a quatre types de patients ayant un DT2 chez lesquels l'objectif prioritaire est de réduire le risque CV :

- les patients en prévention CV secondaire ;
- les patients à risque CV élevé, c'est-à-dire ayant plus de 55 ans et deux autres facteurs de risque CV associés comme le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA), une dyslipidémie... ;
- les patients ayant une insuffisance cardiaque ;
- les patients ayant une maladie rénale chronique (débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m² ou rapport albuminurie sur créatininurie supérieur à 30 mg/g).

Chez ces patients, il faut utiliser un ar-GLP1 ou une gliflozine voire leur association. Ces traitements doivent être utilisés quelle que soit la valeur de l'HbA1c et que le patient reçoive ou pas de la metformine.

Les ar-GLP1 seront principalement utilisés en prévention CV secondaire et chez les patients à risque CV élevé et en seconde intention dans la maladie rénale chronique notamment en cas d'intolérance ou de non utilisation possible des gliflozines. Ils ne sont pas proposés dans l'insuffisance cardiaque. Les gliflozines seront préférentiellement utilisées en cas d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale chronique, et en seconde intention en prévention CV secondaire et chez les patients à haut risque CV.

Dans ces recommandations, les ar-GLP1 et les gliflozines peuvent donc être associés. Pour rappel, si ces deux classes thérapeutiques permettent aussi d'atteindre l'objectif complémentaire de diminution de la glycémie, elles ont l'avantage de ne pas occasionner spécifiquement d'hypoglycémies et peuvent donc être utilisées en cas d'HbA1c non élevée. Ainsi, dans ces quatre situations cliniques, la metformine devient le plus souvent et au mieux un traitement de 3^e intention ayant comme principal objectif de diminuer la glycémie.

2. Si l'objectif principal est de réduire la glycémie ou le poids

Si l'objectif principal est de réduire la glycémie, la stratégie thérapeutique doit favoriser les traitements ayant la meilleure efficacité démontrée sur cet objectif. Ici, la metformine peut être utilisée en première intention, mais aussi des associations thérapeutiques et les auteurs indiquent que les traitements les plus efficaces pour diminuer la glycémie sont les ar-GLP1. Plus encore, ils indiquent que si l'insuline est très efficace pour réduire la glycémie, elle ne doit pas être utilisée si un ar-GLP1 n'a pas été employé préalablement. Enfin, il faut favoriser les stratégies thérapeutiques limitant le risque d'hypoglycémies, ce qui n'incite pas à proposer des sulfamides et des glinides, ou de l'insuline. Ces trois dernières classes contribuent par ailleurs à augmenter le poids.

Si l'objectif principal est de réduire le poids, la stratégie thérapeutique doit favoriser les traitements ayant la meilleure efficacité démontrée sur cet objectif et les auteurs indiquent que les traitements les plus efficaces pour diminuer le poids sont les ar-GLP1. Le recours à la chirurgie bariatrique n'est pas encouragé mais reste une option potentielle.

À noter que, quelle que soit la catégorie, chez tous les patients, la prise en charge des facteurs de risque CV est préconisée. Et les auteurs rappellent la nécessité des règles hygiéno-diététiques, de la décision partagée et de la prise en compte des facteurs psychosociaux.

3. Commentaires

S'il s'agit à proprement parler d'un consensus, le document publié conjointement par l'ADA et l'EASD devrait être considéré comme un texte de recommandations, dont une partie sera peut-être modifiée lorsque paraîtront début 2023, les recommandations spécifiques de l'ADA pour la prise en charge du diabète.

Quoi qu'il en soit, ce consensus constitue une avancée notable : s'il maintient la nécessité d'un objectif glycémique et son titre est d'ailleurs "Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2", dans quatre catégories de patients, il préconise l'utilisation de deux classes thérapeutiques indépendamment de la valeur de la glycémie et de l'utilisation de metformine. Ce dernier traitement n'est maintenant à envisager qu'en cas de non atteinte de l'objectif glycémique sous ar-GLP1 ou gliflozines.

L'objectif assigné à la metformine n'est donc plus que celui du contrôle glycémique en cas de nécessité et dans toutes les catégories de patients, en concurrence avec les associations thérapeutiques ou les ar-GLP1.

L'insuline est reléguée (hors hyperglycémie sévère) à n'être utilisée qu'après l'emploi des ar-GLP1.

Les inhibiteurs de la DPP4 (iDDP) sont quasiment relégués dans une niche, celle de l'atteinte de l'objectif glycémique chez les patients âgés afin d'éviter les hypoglycémies.

4. En pratique

Le cardiologue dispose maintenant d'un document clair et solide sur lequel s'appuyer pour la prise en charge du patient ayant un DT2, document qui codifie la démarche permettant de réduire le risque CV de ces patients, ce qui est sa mission principale.

Deux classes thérapeutiques doivent être employées préférentiellement, les ar-GLP1 et les gliflozines, indépendamment de l'HbA1 et de l'utilisation de metformine. La metformine et l'insuline voient leurs places réduites, de même que les sulfamides et les glinides, quant aux iDPP4, ils n'ont presque plus de place dans la stratégie thérapeutique : les recommandations viennent de se mettre en conformité avec les données acquises de la science. Passons à la pratique.

Diabète et diminution de la pression artérielle

Deux méta-analyses produites par la même équipe [2, 3] ont évalué, pour l'une l'effet de la diminution de pression artérielle (PA) sur la survenue d'un DT2 chez des patients sans diabète à l'inclusion et pour l'autre l'effet de la diminution de la PA selon que les patients traités ont ou non un diabète.

1. Prévenir le diabète chez les hypertendus

Une méta-analyse en réseau de 22 essais thérapeutiques contrôlés [2], conduite sur données individuelles (chez 145 939 participants sans diabète à l'inclusion dans les essais, dont 60,6 % d'hommes) démontre, avec un recul moyen de 4,5 ans, que pour toute diminution moyenne de 5 mm Hg de la pression artérielle systolique (PAS), il y a une diminution relative de 11 % du risque de survenue d'un diabète de type 2 (HR : 0,89 ; IC95 % : 0,84-0,95). L'effet est indépendant de la valeur initiale de l'indice de masse corporelle (IMC).

Toutefois, l'effet est dépendant de la classe thérapeutique utilisée avec une réduction significative du risque sous IEC (RR : 0,84 ; IC95 % : 0,76-0,93) et sous antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA2 ; RR : 0,84 ; IC95 % : 0,76-0,92), sans effet spécifiques des antagonistes calciques (RR : 1,02 ; IC95 % : 0,92-1,13) et avec une augmentation du risque sous bêtabloquants (RR : 1,48 ; IC95 % : 1,27-1,72) et sous diurétiques thiazidiques (RR : 1,20 ; IC95 % : 1,07-1,35).

2. Traiter l'hypertension artérielle des patients diabétiques

Avec un suivi moyen de 4,2 ans, la diminution de 5 mm Hg de PAS réduit significativement le risque d'événements CV majeurs (AVC fatal ou non, IDM fatal ou non, insuffisance cardiaque causant le décès ou justifiant une hospitalisation) chez les patients ayant un DT2 (HR : 0,94 ;

L'année cardiologique

IC95 % : 0,91-0,98) mais de façon significativement moins ample en valeur relative que chez les non diabétiques (HR : 0,89 ; IC95 % : 0,87-0,92 ; p pour l'interaction = 0,0013). Ce résultat semble provenir d'une moindre réduction des IDM (DT2 : HR : 0,98 ; IC95 % : 0,94-1,03 et pas de DT2 : HR : 0,90 ; IC95 % : 0,87-0,94 ; p pour l'interaction = 0,011). De même, les effets associés à une diminution de 5 mm Hg de PAS sont hétérogènes chez les diabétiques et les non-diabétiques concernant la mortalité CV (DT2 : HR : 1,03 ; IC95 % : 0,97-1,104 et pas de DT2 : HR : 0,90 ; IC95 % : 0,86-0,94 ; p pour l'interaction = 0,0001) et la mortalité totale (DT2 : HR : 1,00 ; IC95 % : 0,96-1,04 et pas de DT2 : HR : 0,95 ; IC95 % : 0,93-0,98 ; p pour l'interaction = 0,064).

Ce résultat est celui d'une méta-analyse sur données individuelles (358 533 participants dont 103 325 soit 29 % avaient un DT2 à leur inclusion) conduite à partir de 51 essais thérapeutiques contrôlés [2]. À l'inclusion, la PA des patients diabétiques était en moyenne à 149/84 mm Hg et celle des patients non diabétiques était à 153/88 mm Hg.

Les résultats complémentaires montrent que les effets constatés chez les diabétiques et chez les non diabétiques sont indépendants de la valeur de la PAS de base et de la classe thérapeutique utilisée.

3. Commentaires

La première méta-analyse citée confirme avec une forte puissance ce que plusieurs essais thérapeutiques contrôlés avaient suggéré : l'utilisation des IEC et des ARA 2 diminue le risque de survenue d'un diabète de type 2 chez les hypertendus, celle des bêtabloquants et des diurétiques thiazidiques l'augmente, celle des antagonistes calciques est neutre.

Ce travail montre par ailleurs, qu'au-delà des effets spécifiques des traitements, il existe un effet préventif du DT2 induit par la diminution de la pression artérielle en elle-même, quantifié comme

une réduction de 11 % du risque de DT2, pour une diminution de 5 mm Hg de la PA systolique. Cet effet paraît difficile à envisager puisqu'il semble résulter d'une moyenne obtenue dans des essais thérapeutiques contrôlés, évaluant des traitements ayant des effets spécifiques divers sur le risque de survenue d'un DT2. Mais, d'une part ce résultat a été obtenu sur données individuelles en évaluant le risque de survenue d'un DT2 selon les modifications de PA. D'autre part, ce résultat a été concordant avec celui d'une analyse complémentaire menée par les mêmes auteurs qui, utilisant la randomisation mendélienne, démontrent que pour chaque diminution génétiquement déterminée de 5 mm Hg de PAS, le risque de diabète est plus bas de 12 % (RR : à, 88 ; IC95 % : 0,84-0,92).

La deuxième méta-analyse montre que le bénéfice de la diminution de PA est somme toute modique chez les patients ayant un DT2 et surtout, qu'il est inférieur à ce qui est observé chez les non-diabétiques. Notamment, la diminution de la PAS chez les diabétiques ne permet pas de réduire la mortalité totale et la mortalité CV. Ce résultat est concordant avec celui d'une méta-analyse parue dans le *Lancet* en 2015 qui concernait des diabétiques ayant une maladie rénale chronique, mais discordant avec celui d'une autre méta-analyse parue en 2015 dans le *JAMA* (40 essais thérapeutiques, 100 354 patients), alors que celui d'une méta-analyse parue en 2016 dans le *BMJ* (49 essais, 73 738 patients) montrait une réduction de la mortalité totale chez les diabétiques dont la PAS était supérieure à 140 mm Hg mais pas chez ceux dont elle était inférieure à 140 mm Hg.

Dans le travail paru en 2022 portant sur des données individuelles et sur plus de 350 000 patients, il n'y a pas de réduction de mortalité totale ou de la mortalité CV lorsque la PAS des patients ayant un diabète de type 2 est diminuée de 5 mmHg, l'effet sur les événements CV majeurs est bénéfique et indépendant de la PAS initiale.

4. En pratique

Chez les patients à risque élevé de diabète de type 2, et notamment en cas d'hyperglycémie à jeun, obtenir des chiffres tensionnels aussi bas que bien tolérés doit permettre de retarder la survenue d'un DT2 et ce, en utilisant préférentiellement des IEC ou des ARA 2. L'effet préventif de survenue d'un DT2 des IEC et de ARA 2 est indépendant de l'IMC.

Même si le bénéfice CV de la diminution de la PAS est plus faible chez les diabétiques de type 2 que chez les non diabétiques, le risque CV des diabétiques étant supérieur à celui des non diabétiques, la réduction absolue du risque CV est finalement équivalente chez les diabétiques et les non diabétiques.

Le bénéfice cardiovasculaire des agonistes des récepteurs au GLP1 : l'étude GRADE

1. Synthèse

Les résultats de l'étude GRADE (*Glycemia Reduction Approaches in type 2 Diabetes : a comparison Effectiveness*) sont parus en septembre 2022 [4, 5] dans le *New England Journal of Medicine* (*NEJM*). Bien que sujet à plusieurs limites, leur enseignement principal, est que, comparativement aux autres classes thérapeutiques dévolues à la diminution de la glycémie, et en sus de la metformine, chez les patients ayant un DT2, les ar-GLP1 diminuent le risque d'événements CV majeurs, améliorent de façon supérieure et plus prolongée l'équilibre glycémique, réduisent le poids et la pression artérielle.

2. Objectif et méthode

L'étude GRADE avait comme objectif d'évaluer quel pourrait être le traitement de deuxième intention (c'est-à-dire après la metformine) le mieux adapté à la prise en charge des patients ayant un DT2,

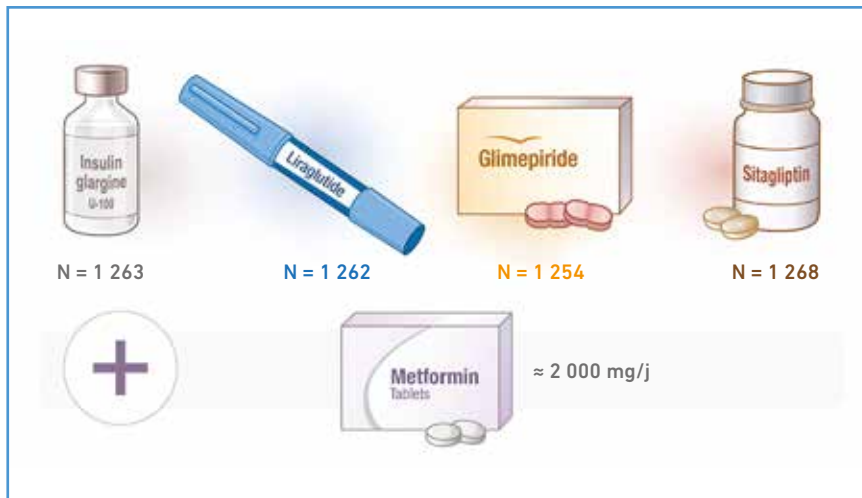


Fig. 1 : Les stratégies comparées dans l'étude GRADE. The GRADE Study Research Group DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.

essentiellement en matière de contrôle glycémique, mais aussi en matière de prévention éventuelle des événements micro et macrovasculaires.

L'étude GRADE a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en ouvert avec une évaluation en aveugle des événements cliniques et biologiques, destiné à comparer les effets à 5 ans de quatre classes thérapeutiques, prescrites en sus de la metformine chez 5 047 patients ayant un DT2 : l'insuline (sous forme de glargine), un sulfamide (le glimépide), un ar-GLP1 (le liraglutide) et un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 ou iDPP4 (la sitagliptine) (**fig. 1**). Les gliflozines n'ont pas été évaluées car non commercialisées aux USA lorsque l'étude a débuté.

Le critère primaire était un critère intermédiaire, le taux de patients ayant une HbA1c supérieure à 7 % sous traitement et neuf critères secondaires étaient évalués, micro- et macrovasculaires.

Parmi les particularités de l'étude, on note que les patients étaient relativement jeunes (57 ans en moyenne), n'avaient pas un diabète ancien (diabète connu depuis 4,2 ans en moyenne) et que 94 % étaient en prévention CV primaire, en faisant une population à faible risque CV.

3. Résultats

Il y a eu significativement moins de patients ayant eu une HbA1c en moyenne au-dessus de 7 % sous liraglutide (26,1 pour 100 patients-année ou pcpa) ou sous insuline (26,5 pcpa), que sous glimépide (30,4 pcpa) ou sous sitagliptine (38,1 pcpa), soit un taux moindre en moyenne de 16 % dans le groupe sous liraglutide comparativement aux

autres groupes pris dans leur ensemble (HR : 0,84 ; IC95 % : 0,78-0,91) (**fig. 2 et 3**). Il y a eu 37 % de plus de patients sous glimépide dont l'HbA1c était supérieure à 7 %, comparativement à l'ensemble des autres groupes (HR : 1,37 ; IC95 % : 1,27-1,48).

Les taux d'hypoglycémie sévère ont été plus fréquents sous glimépide (2,2 % des patients) que sous insuline (1,3 %), sous liraglutide (1,0 %) ou sous sitagliptine (0,7 %). Il y a eu plus de patients ayant eu des troubles digestifs sous liraglutide.

Parmi les patients n'ayant pas d'hypertension artérielle (HTA) à l'inclusion, le taux de patients ayant développé une HTA a été plus élevé dans les groupes sous insuline et sous sulfamide et moindre dans le groupe sous ar-GLP1 (**fig. 4**).

Concernant l'incidence des événements microvasculaires, il n'y a pas eu de différence notable entre les groupes comparés avec des taux moyens globaux de 12 % d'élévation modérée de l'albuminurie, de 5,2 % d'élévation sévère de l'albuminurie, de 12,8 % d'aggravation

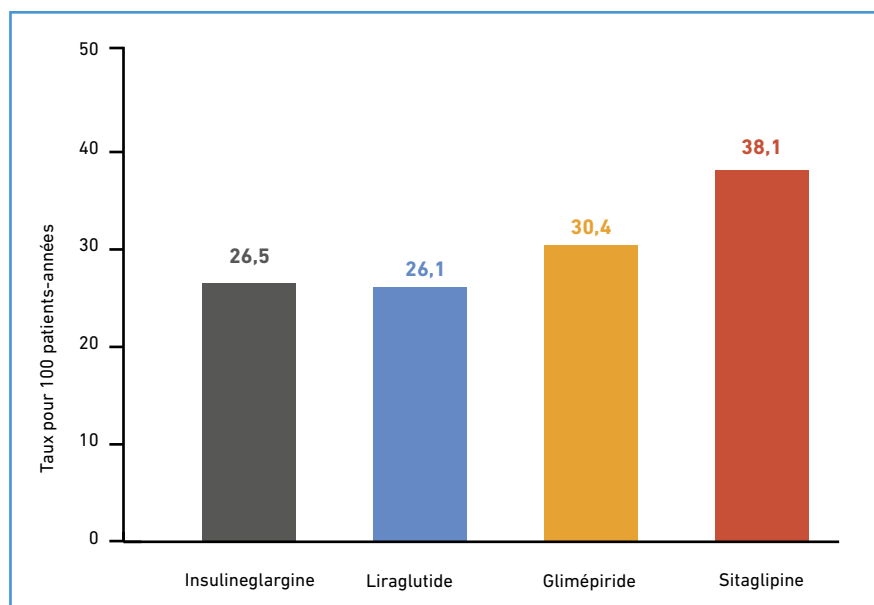


Fig. 2 : Étude GRADE: résultats sur le critère primaire. Taux de patients ayant une HbA1c supérieure à 7 % à 5 ans. The GRADE Study Research Group DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.

L'année cardiologique

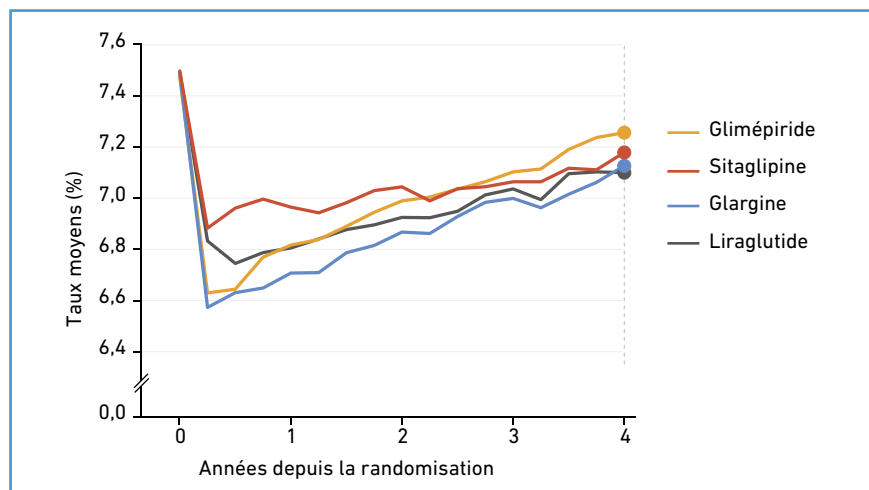


Fig. 3 : Étude GRADE : évolution des taux d'HbA1c pendant les 4 premières années de suivi. The GRADE Study Research Group DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.

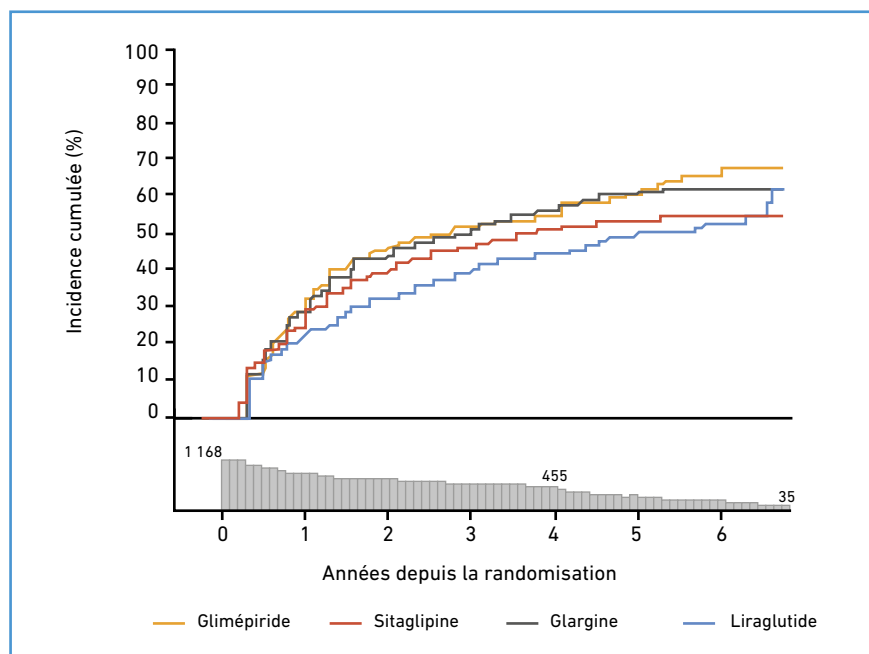


Fig. 4 : Étude GRADE : incidence d'apparition d'une hypertension artérielle. The GRADE Study Research Group DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.

de la fonction rénale et de 55,3 % de neuropathies.

Sous liraglutide, il y a eu moins d'événements CV majeurs que dans les autres groupes (HR de l'insuline par rapport au liraglutide : 1,37 ; IC95 % : 1,03-1,82 ; HR du glimépiride par rapport au liraglutide : 1,41 ; IC95 % : 1,07-1,87) (**fig. 5 et 6**)

et notamment moins d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (incidences de 1,1 % sous liraglutide, 2,1 % sous glargine, 2,4 % sous glimépiride et 2,4 % sous sitagliptine), moins de décès CV (incidences de 0,7 % sous liraglutide, 1,7 % sous glargine, 1,3 % sous glimépiride et 1,3 % sous sitagliptine) et de décès toutes causes (incidences de

2,1 % sous liraglutide, 3,3 % sous glargine, 3,4 % sous glimépiride et 3,4 % sous sitagliptine),

4. Commentaires

Cette étude a des limites nettes car elle a été conduite en ouvert et elle manque de puissance à plusieurs titres : elle n'a inclus que peu de patients et elle évalue plus de 10 critères dans quatre groupes différents. À ce titre et fort justement, l'analyse s'est abstenue de donner les valeurs de P, ne fournissant que les valeurs des intervalles de confiance à 95 %. Enfin, d'une part, elle n'a pas permis d'évaluer une gliflozine, et d'autre part, tous les patients devaient recevoir de la metformine alors qu'une comparaison à la metformine aurait potentiellement été plus judicieuse.

Cependant, elle est intéressante à plusieurs titres car elle compare les effets de différents traitements potentiels du DT2 et ce, chez des patients à risque CV faible, très majoritairement en prévention CV primaire.

Avec un suivi de cinq ans, son résultat est en concordance avec ce qu'ont démontré des études conduites contre placebo, à savoir que les ar-GLP1 apportent un bénéfice CV dans la prise en charge du DT2 qui est réel et l'on peut envisager que c'est ce qui permet, dans l'étude GRADE, de diminuer le risque CV des patients ayant un DT2 par rapport aux autres classes thérapeutiques. L'effet relatif n'est pas négligeable puisque la diminution relative du risque d'événements CV sous liraglutide par rapport aux autres traitements est de 29 % (HR : 0,71 ; IC95 % : 0,56-0,90).

Plus encore, comme dans l'étude REWIND qui avait évalué le dulaglutide chez des diabétiques dont les deux tiers étaient en prévention CV primaire, cette étude conforte l'utilisation des ar-GLP1 à la fois précocement dans la prise en charge du DT2 et chez les diabétiques à faible risque CV.

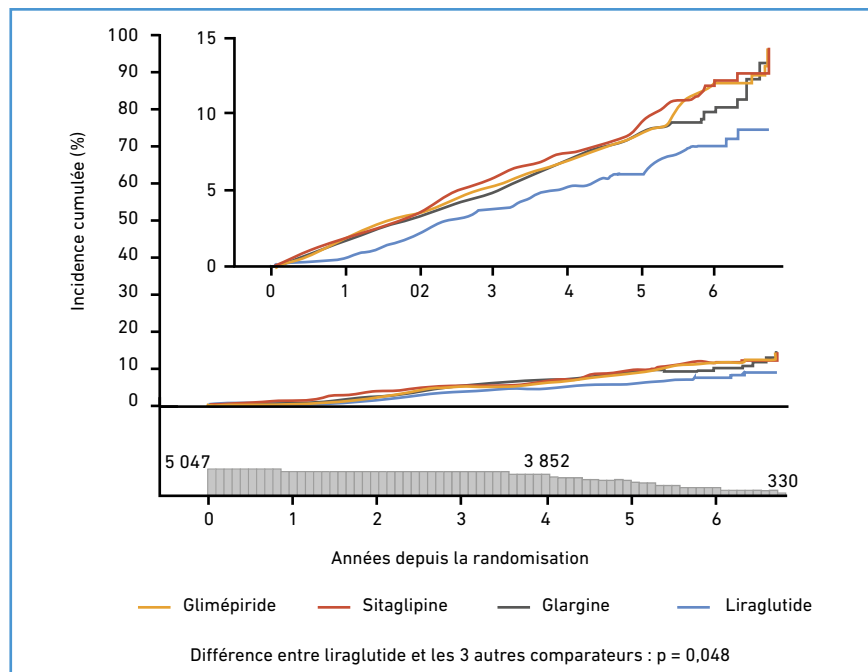


Fig. 5 : Étude GRADE: incidence des événements cardiovasculaires. The GRADE Study Research Group DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.

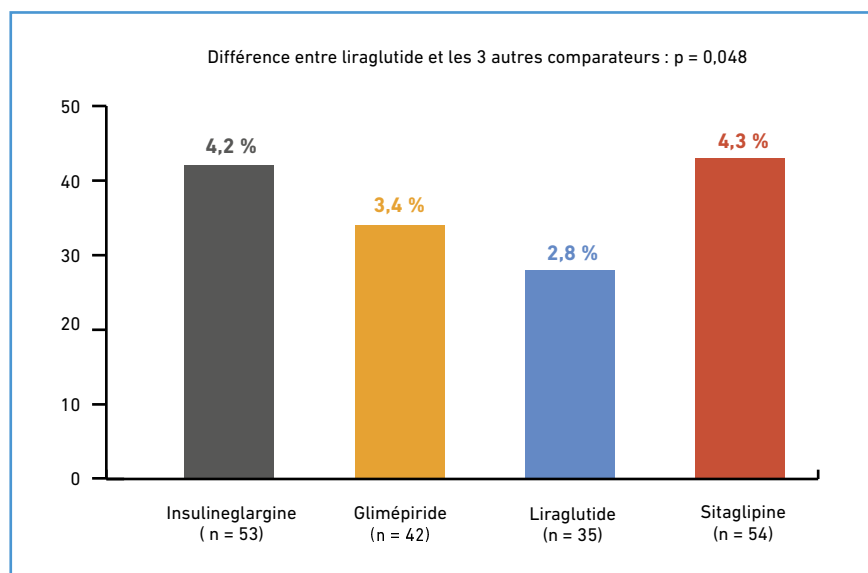


Fig. 6 : étude GRADE: incidence des événements cardiovasculaires.

Elle conforte aussi les recommandations récentes conjointes de l'ADA et de l'EASD qui préconisent le recours rapide au ar-GLP1 lorsque l'objectif principal de la prise en charge du diabète est la diminution de la glycémie, voire du poids.

5. En pratique

Les ar-GLP1 paraissent être un traitement de choix du DT2 apportant un bénéfice clinique CV supérieur aux autres classes thérapeutiques, y compris lorsque le

risque CV des diabétiques n'est pas élevé. Leur utilisation dans le traitement du DT2, tant en prévention CV secondaire que primaire devrait être large.

Les risques vésiculaires des agonistes des récepteurs au GLP1

Une méta-analyse parue dans le *JAMA Internal medicine* a démontré que les ar-GLP1 augmentent significativement le risque de maladies vésiculaires et biliaires [6].

Ce travail a pris en compte 76 essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué un ar-GLP1 contre placebo chez 103 371 patients, afin d'évaluer la survenue de maladies de la vésicule ou des voies biliaires.

Par rapport au placebo, sous ar-GLP1, il y a une augmentation de 37 % du risque de maladies vésiculaires et biliaires (incidence dans le groupe placebo : 27 pour 10000 patients-années; RR par rapport au placebo : 1,37; IC95 % : 1,23-1,52), avec plus spécifiquement une augmentation du risque de cholélithiase (RR : 1,27; IC95 % : 1,10-1,47), de cholécystite (RR : 1,36; IC95 % : 1,14-1,62) et de maladie des voies biliaires (RR : 1,55; IC95 % : 1,08-2,22).

L'effet est apparu dose dépendant (RR : 1,56; IC95 % : 1,36-1,78 pour les doses élevées comparativement à RR : 0,99; IC95 % : 0,73-1,33 pour les doses faibles; $p = 0,006$ pour l'interaction) et associé à la durée d'exposition à la molécule (RR : 1,40; IC95 % : 1,26-1,56 pour les durées prolongées comparativement à RR : 0,79; IC95 % : 0,48-1,31 pour les durées courtes; $p = 0,03$ pour l'interaction)

1. Commentaires

L'effet indésirable des ar-GLP1 sur les maladies de la vésicule (calculs et cholécystites notamment) et des voies biliaires

L'année cardiologique

est donc réel avec de plus un effet dose et un effet temps. Cet élément ne doit pas remettre en cause l'utilisation large de ces molécules pour deux raisons. La première est que l'incidence de base de l'événement évalué est faible et le traitement par un ar-GLP1 l'augmente en absolu de 9 cas pour 10 000 patients traités par an, ce qui peut être considéré comme modéré. La deuxième est qu'en prévention du risque d'événements CV majeurs chez les patients ayant un DT2, la synthèse des essais thérapeutiques contrôlés les ayant évalués démontre que les ar-GLP1 diminuent significativement la mortalité totale, la mortalité CV, le risque d'IDM et le risque d'AVC : le bénéfice l'emporte donc nettement sur le risque.

Il est à noter qu'une autre méta-analyse parue dans le *BMJ* (82 essais thérapeutiques contrôlés, 104 838 patients) a montré que les iDPP4 augmentent aussi significativement le risque de maladies vésiculaires et biliaires comparative-ment au placebo (OR : 1,22 ; IC 95 % : 1,04-1,43) avec une majoration du risque de 11 pour 10 000 personnes traitées par an [7]. Il y a une augmentation significative du risque de cholécystite (OR : 1,43 ; IC95 % : 1,14-1,79) avec une majoration du risque de 15 pour 10 000 personnes traitées par an, sans majoration du risque de cholélithiase. Ici aussi, il y a une relation effet temps, le risque augmentant avec la durée d'exposition au traitement. Les auteurs ont effectué une méta-analyse en réseau montrant que le risque de maladies vésiculaires et biliaires était significativement plus important sous iDPP4 que sous gliflozines mais équivalent sous iDPP4 et ar-GLP1.

2. En pratique

Le risque de maladies vésiculaires et biliaires apparaît être un effet spécifique des incrétines. Pour les ar-GLP1, ce risque est contrebalancé par un bénéfice clinique avec une réduction significative des événements CV majeurs et des événements rénaux, ce qui justifie leur utilisation large. Pour les iDPP4, il

n'est contrebalancé par aucun effet clinique bénéfique démontré ce qui pourrait, voire devrait, conduire à remettre en cause leur utilisation.

Quoi qu'il en soit, ce risque doit rendre prudent dans leur utilisation, et notamment inciter à prendre en compte rapidement des symptômes abdominaux évocateurs de maladie de la vésicule ou des voies biliaires. Il pourrait limiter l'utilisation des ar-GLP1 dans le traitement de l'obésité car, dans ce cas, de fortes doses sont recommandées et à long terme, sans qu'un bénéfice clinique réel n'ait encore été démontré dans cette indication.

L'avenir des agonistes des récepteurs au GLP1

1. Une avancée potentiellement importante en 2023 dans l'obésité ?

Si le développement des ar-GLP1 a principalement concerné le DT2, il concerne maintenant l'obésité, dans des utilisations à doses plus élevées que celles préconisées dans le DT2.

Ainsi, le liraglutide est utilisé depuis cinq ans aux États-Unis contre l'obésité et a une autorisation d'utilisation en Europe dans l'obésité depuis 2015. Il est disponible en France dans cette indication depuis mars 2021, mais non remboursé (sous le nom de Saxenda), utilisable à dose progressive jusqu'à 3 mg par jour. La synthèse des essais cliniques ayant évalué le liraglutide, administré à une dose quotidienne de 3 mg, a montré qu'il entraîne une diminution du poids de 7,5 %, comparativement à une diminution de 2,3 % chez les patients sous placebo. La diminution de poids a été continue pendant les 40 premières semaines de traitement, après quoi la perte de poids obtenue s'est maintenue. La perte de poids est plus marquée chez les femmes que chez les hommes.

Le 21 juillet 2022, en France, le collège de la Haute autorité de santé a accordé

une autorisation d'accès précoce du sémaglutide (sous le nom de Wegovy) dans l'obésité, utilisable aussi à dose progressive jusqu'à 2,4 mg par injection. L'indication étant "En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un IMC initial ≥ 40 kg/m² (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (hypertension artérielle traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil appareillé), en l'absence d'alternative thérapeutique". Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

L'étude SELECT est un essai thérapeutique de phase 3 qui évalue contre placebo, les effets cliniques cardiovasculaires (IDM, AVC décès CV) du sémaglutide injectable, jusqu'à la dose de 2,4 mg par injection chez plus de 17 000 patients obèses (IMC supérieur à 27) en prévention CV secondaire, que les patients aient ou non un diabète. Les résultats de cette étude devraient être disponibles lors du deuxième semestre 2023. On entrevoit les perspectives qui s'ouvriraient dans le traitement des patients obèses en prévention CV secondaire si les résultats de cette étude étaient favorables.

2. La maladie rénale chronique

Le sémaglutide injectable est aussi évalué en double aveugle contre placebo chez 3 500 patients ayant une maladie rénale chronique et un DT2 avec comme critère primaire le pronostic rénal et CV. Les résultats de cette étude dénommée FLOW sont prévus mi-2024.

3. La voie orale

Les ar-GLP1 sont des molécules peptidiques donc utilisables par voie

injectable. Toutefois, la recherche pharmacologique a permis de développer des formes orales. Leur biodisponibilité est très faible avec une grande variabilité interindividuelle mais leurs effets cliniques mesurables notamment sur l'HbA1c et le poids sont similaires à ceux obtenus avec les formes injectables.

Le premier représentant des formes orales d'ar-GLP1, le sémaglutide oral (Rybelsius), a une autorisation d'utilisation européenne à la dose de 14 mg par jour mais n'a pas été autorisé en France.

Le sémaglutide par voie orale est actuellement évalué dans un essai clinique de phase III, l'étude SOUL, conduit contre placebo chez plus de 9000 patients ayant un DT2 afin d'évaluer s'il peut réduire le risque d'événements CV majeurs. Les résultats de cet essai pourraient être disponibles pendant l'été 2024.

L'étude EVOKE évalue aussi contre placebo les effets du sémaglutide mais dans une situation particulière : savoir si elle améliore le pronostic cognitif, chez plus de 1800 patients ayant des troubles cognitifs mineurs, notamment dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. Les résultats de cette étude sont prévus en 2026.

Au-delà du sémaglutide, de nombreux ar-GLP1 efficaces sous forme orale sont en phase de développement, notamment le danuglipron (Pfizer), le LY3502970 (Lilly) et le PF 07081532 (Pfizer). Les données d'efficacité glycémique et sur le poids corporel de ces molécules ont été présentées lors du congrès de l'EASD en octobre 2022. Elles laissent entrevoir des possibilités de futures indications dans le diabète et l'obésité.

4. Les multi-agonistes

Après les résultats favorables du tirzepatide sur divers critères intermédiaires dans les études SURPASS, plusieurs molécules du groupe des multi-agonistes sont désormais en phase avancée de développement.

Ces molécules sont dénommées multi-agonistes car elles peuvent être des agonistes des récepteurs du GLP1 mais aussi du GIP (glucose-dépendant insulino-tropic polypeptide) ou du récepteur au glucagon, permettant d'envisager divers bi ou co-agonistes, voire des tri-agonistes. Il s'agit des BI 456906 (Boehringer) co-agonistes GLP1-GIP, du mazdutide (Lilly), co-agoniste GLP1-glucagon, du tri-agoniste retatrutide (Lilly).

Comme on peut le comprendre, l'histoire des ar-GLP1 ne s'est donc pas arrêtée au terme de leurs études d'évaluation cardiovasculaire.

L'apport des gliflozines en médecine

C'est littéralement une pluie de méta-analyses concernant les gliflozines qui est parue en 2022 : 140 publications portant sur ce sujet sont ainsi référencées dans *PubMed* entre le 1^{er} janvier et le 1^{er} octobre 2022, soit en moyenne une tous les deux jours.

Comment peut-il y avoir autant de méta-analyses ? D'abord parce que plusieurs équipes en font, parfois sur le même sujet à une variation près. Ensuite parce que dès lors qu'il existe au moins deux essais thérapeutiques dans un domaine ou concernant une molécule, la tentation est grande d'analyser de nombreuses questions imparfaitement résolues par ces essais pris individuellement, notamment par manque de puissance. Ainsi, prenons l'exemple de l'insuffisance cardiaque (IC) dans lequel deux molécules, la dapagliflozine et l'empagliflozine, ont été évaluées dans quatre essais thérapeutiques contrôlés, deux dans l'IC à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réduite (DAPA HF et EMPEROR Reduced) et deux dans l'IC à FEVG préservée (DELIVER et EMPEROR Preserved).

À partir de cette base, il devient dès lors possible d'effectuer une multitude de méta-analyses comme celles évaluant

la dapagliflozine ou l'empagliflozine quelle que soit la FEVG, en couplant dans la première DAPA HF et DELIVER et dans la deuxième les deux études EMPEROR, comme celles évaluant les gliflozines dans l'IC à FEVG réduite (en couplant DAPA HF et EMPEROR Reduced) ou à FEVG préservée (en couplant DELIVER et EMPEROR Preserved) ou quelle que soit la FEVG (en couplant les quatre études). Puis à partir de la même base de données il devient possible d'évaluer de multiples sous-groupes (les femmes et les hommes, les diabétiques et les non diabétiques, selon la FEVG, les hypertendus, ceux qui recevaient tel traitement à l'inclusion...) et de multiples critères (les effets indésirables, la qualité de vie, l'ensemble des hospitalisations pour IC, AVC, IDM...).

Ces méta-analyses permettent donc d'évaluer de multiples questions et de multiples situations cliniques et nous en proposerons une synthèse en ne prenant en compte que les principaux événements cliniques.

1. Synthèse : l'effet des gliflozines chez les patients ayant un DT2

À partir de deux méta-analyses [8, 9], l'une ayant inclus les données de cinq essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué quatre gliflozines différentes contre placebo, chez 46 969 patients ayant un DT2, dont 66,2 % étaient en prévention CV secondaire, et l'autre ayant inclus les données de sept essais thérapeutiques contrôlés chez 58 783 patients ayant tous un DT2, mais certains pouvant avoir une maladie rénale chronique (études CREDENCE et SCORED) et d'autres une insuffisance cardiaque, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (étude SOLOIST-WHF), il est permis de conclure, en arrondissant les résultats pour faire plus simple, que, chez les patients ayant un DT2, les gliflozines :
– réduisent le risque d'événements CV majeurs de 10 % en moyenne (HR : 0,90 ; IC95 % : 0,85-0,95 dans 7) ;

L'année cardiologique

- réduisent le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 30 % en moyenne (HR : 0,68 ; IC95 % : 0,61-0,76 dans 7) ;
- réduisent le risque d'événements rénaux de 40 % en moyenne (HR : 0,62 ; IC95 % : 0,56-0,70 dans 7) ;
- réduisent le risque d'IDM de 10 % en moyenne (HR : 0,91 ; IC95 % : 0,84-0,99 dans 8) ;
- réduisent la mortalité CV de 15 % (HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,79-0,93 dans 8) ;
- réduisent la mortalité totale de 10 % (HR : 0,88 ; IC95 % : 0,83-0,94 dans 8) ;
- ne réduisent pas le risque d'AVC (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,88-1,09 dans 8).

Dans l'ensemble des méta-analyses, la donnée constante est que les gliflozines ne réduisent pas le risque d'AVC et dans certaines, la réduction du risque d'IDM n'atteint pas la significativité. Dans la plupart des travaux consacrés au sujet, l'effet des gliflozines paraît être un effet classe, mais certaines méta-analyses indiquent que l'empagliflozine apporterait un bénéfice clinique supérieur. Ce dernier élément paraît difficile à affirmer car les populations des divers essais ayant évalué des gliflozines contre placebo ne sont pas similaires.

Les effets cliniques des gliflozines sont homogènes, que les patients traités aient ou non une diminution du débit de filtration glomérulaire ou une micro ou macro-albuminurie [10].

Au moins deux méta-analyses [11, 12] ont indiqué que les gliflozines réduisent le risque de fibrillation atriale (FA), en moyenne de 20 % (RR : 0,79 ; IC 95 % : 0,67-0,93 dans 10 et OR = 0,82 ; IC95 % : 0,72-0,93 dans 11) et ce, alors même que l'un de ces deux travaux [12] évalue l'incidence des AVC dans les mêmes essais thérapeutiques contrôlés et ne constate pas de bénéfices des gliflozines sur ce critère (OR : 0,99 ; IC95 % : 0,85-1,15). Plusieurs explications sont possibles comme par exemple, une durée moyenne du suivi trop courte pour voir émerger une relation entre FA et AVC, un

trop faible nombre de FA pour obtenir une puissance suffisante pour voir apparaître un effet sur les AVC.

2. Commentaires

Depuis l'automne 2015, le bénéfice clinique des gliflozines a été reconnu dans la prise en charge du DT2 avec, pour simplifier, une diminution de

POINTS FORTS

- Dans quatre situations cliniques (prévention cardiovasculaire secondaire, haut risque cardiovasculaire, insuffisance cardiaque et maladie rénale chronique) les agonistes des récepteurs au GLP1 et les gliflozines doivent être utilisés indépendamment de la valeur de l'HbA1 et de l'utilisation de metformine.
- La place de la metformine et de l'insuline doit désormais être réduite dans la prise en charge du diabète de type 2 selon un consensus des sociétés savantes du diabète nord-américaine et européenne.
- L'utilisation des IEC et des antagonistes de l'angiotensine 2 prévient la survenue d'un diabète de type 2 chez les hypertendus, celle des bêtabloquants et des diurétiques thiazidiques l'augmente, celle des antagonistes calciques est neutre.
- Toute diminution de 5 mm Hg de la pression artérielle systolique est associée à une diminution du risque de survenue d'un diabète de 11 %.
- Si la diminution de la pression artérielle procure un bénéfice significatif en matière de diminution des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques de type 2, ce bénéfice est significativement moins ample en valeur relative que celui procuré par la même diminution de pression artérielle chez les non diabétiques.
- Dans une étude comparative aux autres traitements du diabète chez des patients à risque cardiovasculaire faible, le liraglutide apparaît supérieur pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs.
- Les agonistes des récepteurs au GLP1 et les inhibiteurs de la DPP4 augmentent le risque de maladies de la vésicule et des voies biliaires.
- Les gliflozines diminuent de 30 % le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de 40 % le risque d'événements rénaux chez les patients ayant un diabète de type 2 et cet effet est indépendant de l'existence d'une maladie rénale chronique.

30 % du risque d'hospitalisation pour IC et de 40 % le risque d'événements rénaux. Cet effet majeur et inattendu a conduit à évaluer cette classe thérapeutique en dehors du DT2 chez des patients ayant une IC, quelle que soit la valeur de la FEVG (voir article spécifique de *Réalités Cardiológicas* dans ce même numéro) et dans la maladie rénale chronique.

Situation clinique	Décès CV, IDM et AV non fatals HR (IC95 %)	Mortalité totale HR (IC95 %)	Mortalité CV HR (IC95 %)	Hospitalisation pour IC et décès CV HR (IC95 %)	Hospitalisation pour IC HR (IC95 %)	Événements rénaux majeurs HR (IC95 %)
Diabète de type 2	0,90 (0,85-0,95)	0,85 (0,79-0,92)	0,85 (0,78-0,93)	0,78 (0,73-0,84)	0,68 (0,61-0,76)	0,62 (0,56-0,70)
Insuffisance cardiaque à FEVG préservée	ND	0,97 (0,88-1,06)	0,88 (0,77-1,00)	0,80 (0,73-0,87)	0,74 (0,67-0,83)	ND
Insuffisance cardiaque à FEVG altérée	ND	0,87 (0,77-0,98)	0,86 (0,76-0,98)	0,75 (0,68-0,83)	0,69 (0,62-0,78)	ND
Insuffisance cardiaque quelle que soit la FEVG	ND	0,92 (0,86-0,99)	0,87 (0,79-0,95)	0,77 (0,72-0,82)	0,72 (0,67-0,78)	ND
Maladie rénale chronique	ND	0,69 (0,53-0,88)	0,81 (0,58-1,12)	0,71 (0,55-0,92)	ND	0,56 (0,45-0,68)

Tableau I : Effets cliniques des gliflozines dans diverses situations cliniques.

Les principaux effets cliniques des gliflozines, dans les diverses situations cliniques où elles ont été évaluées contre placebo sont résumés dans le **tableau I**.

3. En pratique

Les gliflozines sont devenues une classe thérapeutique majeure, tant chez les patients ayant un DT2 que chez ceux ayant une IC ou une maladie rénale chronique, qu'ils soient ou non diabétiques.

Leur utilisation devrait être aussi large que possible, et les recommandations récentes les préconisent en première intention chez les patients ayant un diabète de type 2 dans plusieurs situations cliniques.

L'avenir de gliflozines : de nouveaux cycles d'études

Après les études de sécurité cardiovasculaire et après les études conduites dans l'insuffisance cardiaque, avec la publication prévue début novembre 2022, des résultats de l'étude EMPA-KIDNEY évaluant l'empagliflozine dans la maladie rénale chronique, et dont on sait qu'ils sont bénéfiques, un troisième cycle d'étude sera bouclé concernant cette classe thérapeutique. Il est maintenant

démonstré qu'elle améliore le pronostic en matière d'évolution de ou vers l'insuffisance et de ou vers l'insuffisance rénale dans l'insuffisance cardiaque, quelle que soit la FEVG, et dans la maladie rénale chronique, et ce, que les patients soient ou non diabétiques.

Le prochain cycle d'étude à aboutir est celui dévolu à l'évaluation des gliflozines dans le post-infarctus du myocarde et la dysfonction ventriculaire gauche. Ainsi, en 2023, devraient être connus les résultats des études EMPACT-MI et DAPA-MI. L'étude EMPACT-MI évalue l'effet de l'empagliflozine contre placebo chez 5 000 patients ayant eu un IDM dans les 14 jours précédents et ayant une FEVG inférieure à 45 %, qu'ils aient ou non des signes d'insuffisance cardiaque. L'étude DAPA-MI évalue l'effet de la dapagliflozine contre placebo chez 6 400 patients ayant eu un IDM dans les 7 à 10 jours précédents et ayant des troubles de la cinétique segmentaire du ventricule gauche. Plus précocement, les résultats de l'étude EMMY, évaluant les effets sur l'évolution des peptides natriurétiques de l'empagliflozine contre placebo chez 476 patients ayant eu un IDM dans les 3 jours précédents devraient être publiés.

Enfin, en 2024 ou 2025, les résultats de l'étude SMARTTEST devraient être

connus et pourraient conduire à une nouvelle évolution des recommandations de la prise en charge du DT2. Cet essai évalue l'effet clinique de la dapagliflozine prescrite en première intention dans le DT2 contre la métformine chez 4 300 patients ayant un DT2.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAVIES MJ, ARODA VR, COLLINS BS *et al*. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2022;dcz220034.
2. NAZARZADEH M, BIDEL Z, CANOY D *et al*. On behalf of the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*, 2021;398:1803-1810.
3. NAZARZADEH M, BIDEL Z, CANOY D *et al*. On behalf of the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment for prevention of major cardiovascular diseases in people with and without type 2 diabetes : an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022;10:645-654.
4. The GRADE Study Research Group. Glycemia reduction in type 2 diabetes —

L'année cardiologique

- glycemic outcomes. *N Engl J Med*, 2022;387:1063-74.
5. The GRADE Study Research Group. Glycemia reduction in type 2 diabetes — microvascular and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2022;387:1075-1088.
6. HE L, WANG J, PING F *et al*. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*, 2022;182:513-519.
7. LIYUN H, JIALU W, FAN P *et al*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2022; 377:e068882.
8. ZHAO Z, JIN P, ZHANG Y *et al*. SGLT2 Inhibitors in Diabetic Patients With Cardiovascular Disease or at High Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med*, 2022;9:826684.
9. QIU M, DING L, ZHOU H. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine*, 2021;100:e25121.
10. KAZE AD, ZHUO M, KIM SC *et al*. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*, 2022;21:47.
11. OKUNRINTEMI V, MISHRIKY BM, POWELL JR *et al*. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and atrial fibrillation in the cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Obes Metab*, 2021;23:276-280.
12. ZHENG RJ, WANG Y, JUN-NAN TANG JN *et al*. Association of SGLT2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022;79:e145-e152.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires: Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.