



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Leçons des grandes études cardiovasculaires et rénales portant sur les nouveaux antidiabétiques

Lessons from major cardiovascular and renal studies of new antidiabetic drugs

S. Halimi

Professeur émérite, faculté de médecine de Grenoble, université Grenoble-Alpes, Grenoble, France

MOTS CLÉS

Antidiabétiques ;
Diabète de type 2 ;
Complications
cardiovasculaires ;
Complications
rénales ;
Essai clinique ;
Prévention
cardiovasculaire
secondaire ;
Prévention rénale ;
Mortalité

Résumé

Les études à visée cardiovasculaire portant sur des sujets atteints de diabète de type 2 (DT2) ont porté sur tous les nouveaux antidiabétiques venus sur le marché depuis 2008. Pour les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4) (gliptines), on retient leur sécurité. Avec les agonistes des récepteurs du *Glucagon-Like peptide-1* (GLP1-AR), et les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2-i) (gliflozines) au contraire, on a retenu des résultats totalement inédits jusqu'alors, pour certains une cardioprotection et parfois un effet néphroprotecteur chez certains patients DT2. Parmi les GLP1-AR, certains ont montré une protection cardiovasculaire chez des patients principalement en prévention secondaire (liraglutide, semaglutide, albiglutide, dulaglutide). Les SGLT2-i, ou gliflozines, ont aussi montré une réduction des événements cardiovasculaires majeurs en prévention secondaire, mais, de plus, une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC) et des événements rénaux, un ralentissement de la dégradation de la fonction rénale. Les essais avec les SGLT2-i apportent des résultats homogènes « un effet classe » (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) à l'inverse des essais portant sur les GLP1-AR. Ces données ont influencé et bouleversé les nouvelles stratégies de prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients DT2 dans les consensus américains comme européens.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Auteur correspondant :

Adresse e-mail : mmmshal@gmail.com (S. Halimi).

KEYWORDS

Antidiabetic agents;
Cardiovascular
complications;
Renal disease;
Clinical trial;
Mortality;
Secondary
cardiovascular
prevention;
Renal prevention;
Type 2 diabetes

Summary

Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes patients were carried out with all new antidiabetic agents since 2008. Cardiovascular safety demonstrated for dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (gliptins) with no superiority over placebo. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1-AR), and sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2-i) inhibitors (gliflozins) have brought favorable results until combining a significant reduction of major cardiovascular events, and benefits on renal function in some trials. Among the GLP1-AR, some have shown cardiovascular protection in patients mainly in secondary cardiovascular prevention (liraglutide, semaglutide, albiglutide, dulaglutide). SGLT2-i (gliflozins) have also shown a reduction in major cardiovascular events in secondary prevention, but in addition a reduction in hospitalizations for heart failure and renal events, mainly the decrease of renal function. Unlike GLP1-AR a class that seems heterogeneous, ones describe a class effect in the results of SGLT2-i's published studies (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, and DECLARE-TIMI 58). All of these data have influenced and disrupted the new strategies for managing hyperglycemia in type 2 diabetes patients recommended by the American and European consensus.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Cet article fait partie du numéro supplément *Cœur et Diabète : le couple réconcilié* réalisé avec le soutien institutionnel de AstraZeneca.

Introduction

La prévalence du diabète de type 2 (DT2) ne cesse de croître partout dans le monde, conséquence d'un risque génétique élevé chez beaucoup d'humains et de conditions environnementales favorisant : sédentarisation des populations, urbanisation et bien sûr modification concomitante des apports alimentaires plus caloriques, plus gras et plus sucrés [1,2]. Cette prévalence de l'ordre de 5 % en France peut atteindre des niveaux plus élevés dans certaines régions du monde où ces conditions sont encore plus réunies, États-Unis et plus encore Moyen-Orient, Maghreb, Afrique subsaharienne, Amérique centrale, Inde, etc. [1] Un effet de l'épigénétique n'est pas à exclure pour les derniers pays cités, dans la descendance d'ethnies ayant précédemment subi des périodes de fortes restrictions alimentaires [3-5]. Dans ces pays, le DT2 représente une bombe à retardement dévastatrice touchant de plus en plus de sujets, beaucoup plus jeunes qu'en Europe par exemple [5]. Cette « épidémie » va de pair avec celle de l'obésité et s'accompagne aussi d'un syndrome métabolique et donc d'un risque cardiovasculaire élevé résultant d'un profil lipidique athérogène, d'hypertension artérielle, d'inflammation de bas grade, et de néphropathie, le tout bien entendu majoré par l'hyperglycémie chronique [6]. De fait, les complications cardiovasculaires demeurent la première cause de mortalité chez les diabétiques DT2 [6]. Les DT2 ont vu la fréquence de l'ensemble des complications se réduire dans les pays développés grâce aux progrès de la prise en charge, sauf pour l'insuffisance rénale en lien avec l'incidence croissante du DT2 et le vieillissement de ces patients, ce qui représente un immense fardeau économique comme humain [7]. L'autre complication longtemps ignorée de la diabétologie est l'insuffisance cardiaque (IC) qui, on le verra, est beaucoup plus fréquente chez les diabétiques, de plus mauvais pronostic, et pour laquelle des innovations thérapeutiques sont aujourd'hui au cœur des débats internationaux [8]. La réduction des complications de la microangiopathie et de certaines complications liées à l'athérome est le fruit

d'une meilleure prise en charge des facteurs de risque (lipides, HTA), du recours à des classes thérapeutiques plus protectrices comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), et l'obtention d'un meilleur contrôle glycémique dans les deux dernières décennies. Ceci surtout grâce à une forte sensibilisation sur le diabète et les progrès concernant les antidiabétiques oraux comme injectables incluant des insulines plus maniables. L'autre maître mot est, pour certaines molécules, la réduction du risque hypoglycémique autorisant des objectifs glycémiques plus stricts et, de plus, une perte pondérale [9]. La pharmacopée du DT2 s'est en effet considérablement enrichie depuis un peu plus d'une décennie et ce après un demi-siècle sans véritables innovations depuis la découverte des deux premiers médicaments véritablement antidiabétiques : les sulfonylurées et la metformine dans les années 1950 [9]. Sont venus ensuite les inhibiteurs des alpha-glucosidases dans les années 2000, et les agonistes des récepteurs *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (PPAR) (glitazones). On sait que ces dernières présentaient des restrictions d'usage limitant leur prescription à un petit nombre de patients pour lesquels elles conservent cependant une place et une efficacité sans équivalent depuis. Elles présentent également des effets indésirables comme une prise de poids et plus encore l'augmentation du risque d'hospitalisation pour IC [9]. Plus récemment sont apparues sur le marché les incrétines représentées par les gliptines, iDPP-4 et les agonistes du récepteur du GLP1-AR. Enfin les derniers arrivés sont les gliflozines, inhibiteurs des cotransporteurs rénaux sodium/glucose de type 2 (SGLT2-i). Ces deux dernières classes (GLP1-AR et SGLT2-i) partagent la particularité d'avoir un bon profil de sécurité et de ne pas entraîner d'hypoglycémies, du moins aucune forme sévère, et d'être souvent favorables au plan pondéral. Cependant, leurs modes d'action, indications et effets diffèrent largement et ont été très développés dans de nombreuses revues [10]. Jusqu'aux années 2000, et à la venue de ces nouveaux antidiabétiques, les possibilités pharmacologiques

étaient limitées, et de nombreux patients avec DT2 restaient avec une hyperglycémie non contrôlée. Il s'agit en effet d'une maladie complexe faisant intervenir plusieurs processus physiopathologiques. Aucune des classes d'antidiabétiques disponibles ne cible encore aujourd'hui l'ensemble des anomalies sous-jacentes, les nouvelles classes sont venues combler, pour partie, ces lacunes et la combinaison de plusieurs antidiabétiques demeure le plus souvent nécessaire [10].

Exigence de sécurité cardiovasculaire de tout nouvel antidiabétique

En 2008, la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis, à la suite de doutes quant à de certains effets cardiovasculaires (CV) néfastes des glitazones, a exigé pour tous les nouveaux antidiabétiques des études de sécurité CV avec pour critère principal le *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) [9]. Le DT2 expose on le sait à un risque accru de complications CV : insuffisance coronarienne et infarctus du myocarde (IDM), accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques. Aujourd'hui, l'IC est une complication de plus en plus décrite chez les patients DT2, liée à une insuffisance coronarienne et/ou secondairement à une myocardiopathie spécifique du diabète. En plus de ces complications CV, on constate un surrisque de mortalité CV. Suite à cette obligation légitimement imposée par la FDA, les iDPP-4 ont pu montrer une neutralité CV rassurante, mais sans supériorité sur les traitements antérieurs du DT2 [11]. En revanche, les deux autres nouvelles classes, les GLP1-AR et les SGLT2-i, ont montré des bénéfices « propres » (non liés aux effets glycémiques) que n'avaient jamais montrés les précédents antidiabétiques, y compris la metformine. De plus, certains effets favorables sur le rein ont aussi été constatés [12-19]. C'est pourquoi depuis peu, les recommandations de traitement médicamenteux du DT2 ont ajouté aux effets glycémiques et pondéraux des antidiabétiques une nouvelle dimension, celle d'effets « protecteurs » propres CV et rénaux [9,20]. Mais ceux-ci diffèrent sensiblement entre la classe des GLP1-AR et celle des SGLT2-i. De plus, si la classe des SGLT2-i semble homogène dans ses effets CV comme rénaux (effet classe), il n'en est pas de même pour les GLP1-AR. On comprend donc que les conclusions de ces grands essais sur les recommandations se traduisent par des indications plus ciblées des nouveaux schémas thérapeutiques. Il ne suffit plus de se baser sur la cible glycémique visée, le pouvoir d'abaisser l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et la tolérance d'un antidiabétique, mais de prendre en considération le profil CV et rénal du patient. La question se pose donc de savoir en quoi sont transposables dans la pratique clinique les retombées des dernières grandes études. C'est principalement sur la base de « ces effets propres » des deux classes (GLP1-AR et SGLT2-i) que ce texte porte.

Caractéristiques de ces nouveaux antidiabétiques

Nous rappelons brièvement les principales spécificités des effets métaboliques des deux classes afin de les positionner

dans les algorithmes décisionnels, quel que soit le « profil patient CV et rénal » de chaque patient DT2 [9,20]. Ce consensus largement partagé aujourd'hui dans les pays qui disposent de ces médicaments est résumé dans la figure 1. Rappelons cependant qu'au moment de la rédaction de ce texte, la classe des SGLT2-i n'est pas disponible au remboursement en France, et que seulement certains des GLP1-AR cités sont disponibles.

Spécificités métaboliques des GLP1-AR

Par voie uniquement injectable aujourd'hui (les formes orales sont en cours de développement) on administre au patient DT2 une dose pharmacologique d'un GLP1-AR. Le GLP-1 est un peptide issu du tractus digestif qui stimule la sécrétion d'insuline et inhibe celle du glucagon de manière glycémie-dépendante, corrigeant ainsi deux troubles primordiaux propres au DT2 [16]. De plus, le GLP-1 retarde la vidange gastrique, enfin il peut exercer un effet réducteur de l'appétit aboutissant à une fréquente perte de poids (variable selon les patients) mais jamais à une prise de poids [16]. Ceci aboutit à une baisse de 0,9 à près de 2 % de l' HbA_{1c} selon les molécules, mais aussi de la valeur d' HbA_{1c} de départ, et de patients plus ou moins « répondeurs ». Il en est de même des effets sur le poids, perte de 2 à 5 kg en moyenne parfois bien plus. Enfin, sous GLP1-AR, on n'enregistre quasiment pas d'hypoglycémies sévères [17]. Leur profil de sécurité est considéré aujourd'hui comme rassurant. On décrit des troubles digestifs (tolérance surtout en début de traitement) et un risque de pancréatite qui semble très exceptionnel. Au total, cette classe d'antidiabétiques constitue une avancée remarquable dans le traitement de l'hyperglycémie des DT2. Aujourd'hui, nombre de recommandations récentes la place comme un choix de référence avant le passage à l'insuline [9,20].

Spécificités métaboliques des SGLT2-i

Les effets glycémiques des SGLT2-i passent par l'abaissement du seuil rénal de réabsorption du glucose, un seuil qui est plus élevé chez les DT2 [21]. Ceci provoque une glycosurie importante (60 à 100 g/j) entraînant baisse de la glycémie moyenne, diminution de l' HbA_{1c} de l'ordre de 0,6 à 0,8 % en moyenne, perte de poids de l'ordre de 3 à 5 kg et diminution de la pression artérielle [22]. Fait unique pour des antidiabétiques, ces effets glycémiques comme pondéraux sont constants « absence de non-répondeurs » tant que la fonction rénale (*i.e.* la masse néphronique) est conservée (débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 60 ml/min/1,73 m², voire 45 ml/min/1,73 m²). De plus ces effets sont communs aux trois représentants de la classe présents sur le marché mondial. Enfin on n'enregistre pas d'hypoglycémies sévères sous SGLT2-i [23]. Les effets indésirables sont des mycoses génitales sans gravité, et de plus rares infections urinaires basses. D'exceptionnelles acidocétoses euglycémiques sont décrites [22]. Utilisés depuis plusieurs années dans de nombreux pays (toute l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Asie), les SGLT2-i figurent aujourd'hui en bonne place dans divers consensus internationaux, ils peuvent être associés à tous les autres antidiabétiques et à l'insuline [9,20,22]. Dans les arbres décisionnels, la place de ces deux classes

d'antidiabétiques se distingue selon le statut des patients DT2 : soit supposés indemnes soit porteurs de maladies CV ou rénales établies [9,22].

Arbre décisionnel en l'absence de maladies CV ou rénale établies (figure 1)

La prise en charge médicamenteuse des patients avec DT2 repose à la fois sur une approche gluco-centrée (objectifs individualisés d'HbA_{1c}) et le contrôle de l'ensemble des facteurs de risque CV en prévention primaire [9,20]. De très nombreuses études ont conduit à des objectifs glycémiques

et des outils de traitement « personnalisés » en tenant compte de l'âge, du risque hypoglycémique, de diverses fragilités, de l'espérance de vie ; donc, de la situation propre de chaque patient DT2, en insistant sur l'importance de tenir compte des préférences des patients eux-mêmes [9,20]. En prévention CV primaire, et/ou sans affection rénale (pas de baisse du DFG ou de débit urinaire d'albumine pathologique), les choix sont guidés par le pouvoir hypoglycémiant d'un traitement ou de combinaisons de traitements, et sur les propriétés de chaque molécule (risque hypoglycémique, effet pondéral, effets indésirables, et coûts). La priorité peut être donnée à certains objectifs : éviter les hypoglycémies, prioriser la perte de poids, ou encore, limiter les dépenses

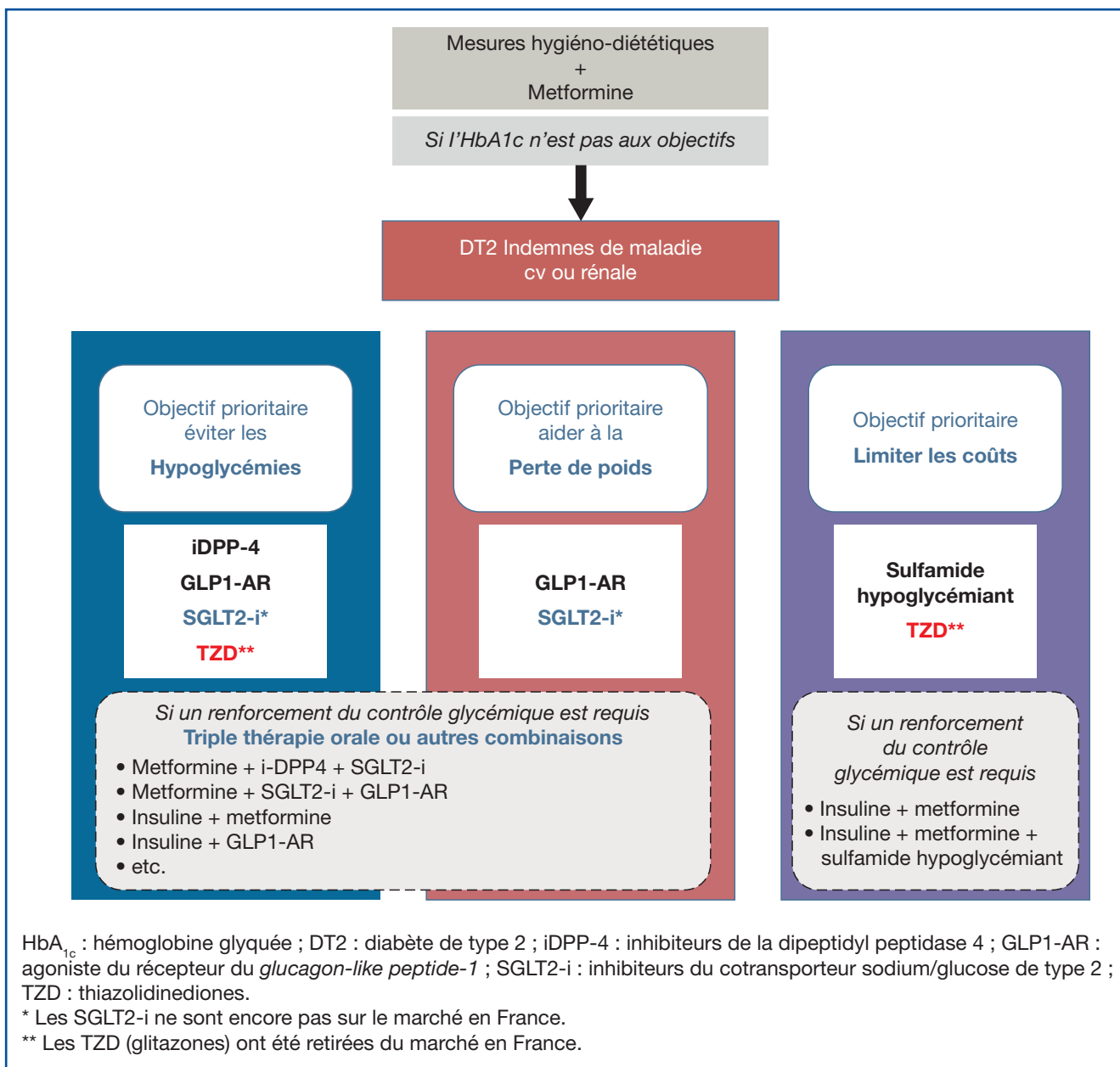


Figure 1. Orientation du choix thérapeutique, après échec de la metformine en monothérapie, en l'absence d'une comorbidité cardiovasculaire (CV) ou rénale. Figure adaptée de la revue *Standards of Medical Care in Diabetes* – ADA 2019.

de santé, voire « faire avec », c'est-à-dire en l'absence de la disponibilité de certains médicaments sur un marché national [9,20]. Ceci est détaillé dans la figure 1.

Apport des nouveaux antidiabétiques en présence de comorbidités CV et rénales

Les résultats des études CV récemment publiés portant sur les GLP1-AR comme sur les SGLT2-i (gliflozines) et les données concernant le rein ont beaucoup fait évoluer l'angle

d'approche thérapeutique de l'hyperglycémie des patients DT2 [9,20]. Dès lors l'approche n'est plus exclusivement centrée sur la capacité à réduire l'hyperglycémie et l'excès de poids. Le consensus *American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD)* publié à l'automne 2018 [20], et le *Standards of Medical Care in Diabetes 2019* de l'ADA [9], introduisent de nouvelles priorités comme critères de choix : l'existence ou non d'une complication CV athéromateuse, d'une IC ou d'une atteinte rénale, afin de décider du second choix médicamenteux à ajouter au traitement de base, la metformine (figure 2). Ces consensus privilégient les agents ayant fait la preuve d'effets

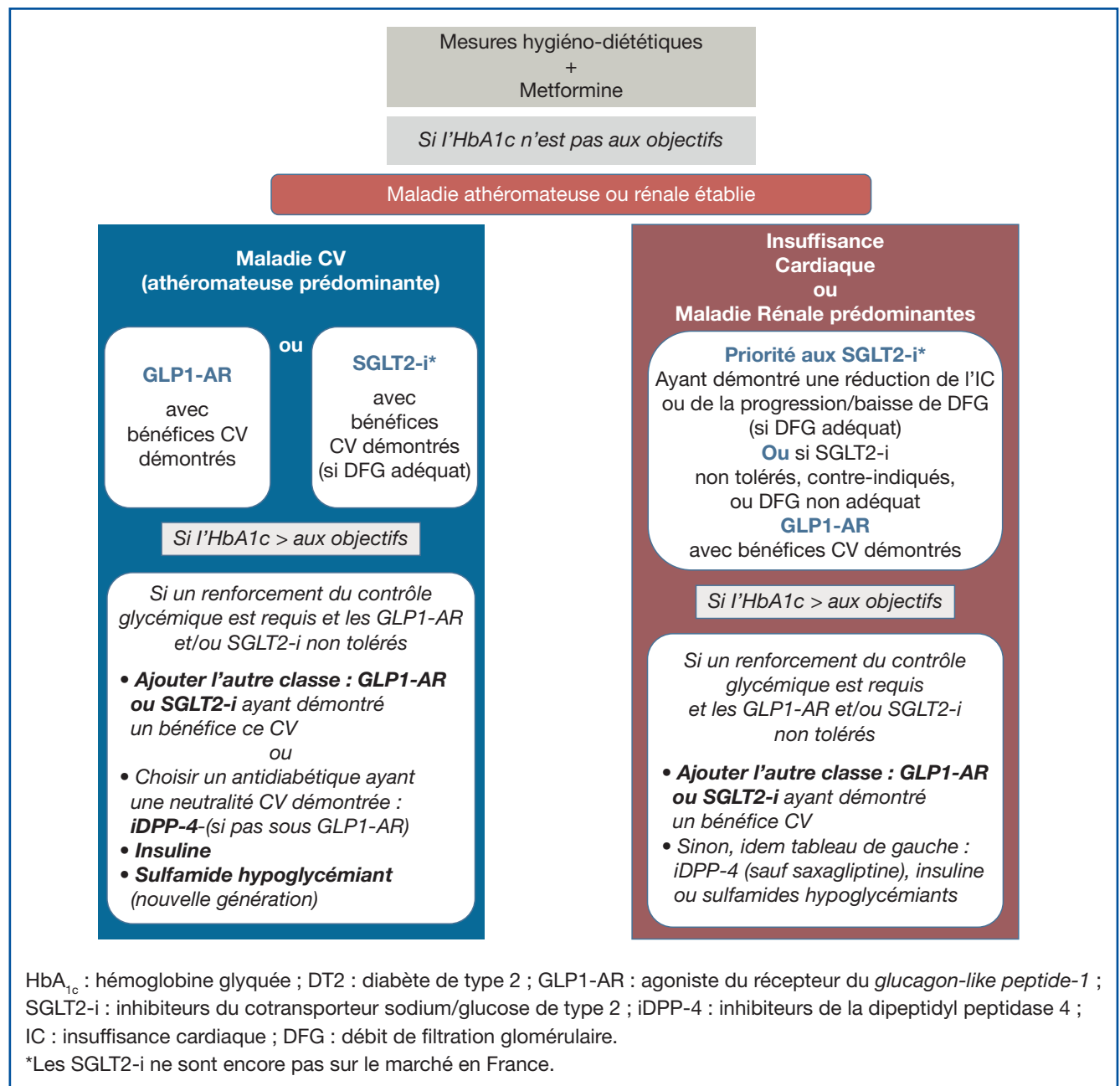


Figure 2. Orientation du choix thérapeutique, après échec de la monothérapie, en présence d'une comorbidité cardiovasculaire (CV) ou rénale [1]. Figure adaptée de la revue *Standards of Medical Care in Diabetes – ADA 2019*.

de protection CV et/ou rénale, un des représentants de la classe des SGLT2-i (gliflozines) ou un GLP1-RA ayant apporté la preuve d'un effet cardioprotecteur. C'est pourquoi les gliptines (iDPP4) ne sont pas recommandées en priorité dans ces contextes. Mais leur excellent profil les maintient de façon privilégiée chez les DT2 fragiles, et/ou lorsque les deux autres classes ne sont pas tolérées ou sont contre-indiquées.

Leçons des études sur les SGLT2-i : un effet classe cardiorénal

Trois grandes études ont porté sur la sécurité CV des gliflozines, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, et DECLARE-TIMI 58, plus de 35 000 patients DT2 au total [15,16,19]. Mais ces essais diffèrent dans leur recrutement de patients DT2, proportion de complications CV athéromateuses à l'entrée dans l'étude (donc prévention CV secondaire), ou d'IC connue, ou de sujets ayant un DFG < 60 mL/min/1,73 m².

Méta-analyse des essais avec les SGLT2-i

* Elle a porté sur 34 322 patients, dont 60,2 % avaient une maladie CV athéromateuse établie. Ont été enregistrés 3 342 événements CV majeurs, 2 028 décès CV ou hospitalisations pour IC, et 766 événements (composite d'événements rénaux), les SGLT2-i réduisent en moyenne les événements CV majeurs de 11 % ($p = 0,0014$) [8].

* Elle montre que les SGLT2-i réduisent le risque d'IDM, d'AVC ou de décès CV, uniquement chez les patients atteints de maladie CV établie liée à l'athérome, et non chez ceux ayant uniquement de multiples facteurs de risque CV (prévention primaire). Les DT2 sans maladie CV établie étaient plus représentés dans l'étude DECLARE-TIMI 58 (60 %), contre moins de 35 % dans CANVAS, et aucun dans EMPA-REG OUTCOME (100 % en prévention CV secondaire). Au total, les sujets en prévention CV primaire étaient en nombre insuffisant pour autoriser une méta-analyse sur ce point.

* Au total, la réduction de la mortalité toutes causes sous SGLT2-i atteint 15 %, de 10 à 20 % selon le contexte clinique, par exemple, 20 % si une IC était connue, et 12 % en l'absence d'IC connue à l'entrée dans les études.

* À l'inverse, qu'il existe ou non préalablement une maladie CV athéromateuse ou une IC, la réduction du risque d'hospitalisation pour IC ou de progression de la maladie rénale est très solidement démontrée. Notons que chez les DT2 ayant une fonction rénale plus dégradée, les bénéfices des SGLT2-i sont plus marqués sur les hospitalisations pour IC que sur la progression de la maladie rénale.

* Les données de cette méta-analyse plaident ainsi pour un effet « classe » protecteur sur les événements CV et rénaux des SGLT2-i [23].

Effet plus proprement rénaux des SGLT2-i

* Dans leur ensemble, les SGLT2-i montrent des effets néphroprotecteurs. Cependant, les effets rénaux des SGLT2-i n'ont pas été étudiés de façon préspecifiée dans les deux premières

études publiées : EMPA-REG OUTCOME [15] et CANVAS [16,17]. En revanche, ils l'ont été dans l'étude DECLARE-TIMI 58 [19] où la dapagliflozine a réduit le critère composite (détérioration de la fonction rénale, insuffisance rénale terminale et mortalité rénale) de 45 %, un effet aussi robuste chez les patients atteints d'athérosclérose que chez ceux avec de multiples facteurs de risque CV. Ces effets rénaux diffèrent selon la fonction rénale (DFG) à l'entrée dans l'étude, quoique l'amélioration du critère composite rénal soit présente à tous les niveaux de DFG à l'entrée dans l'étude, mais plus marquée si la DFG était la plus élevée : -33 % pour un DFG < 60 mL/min/1,73 m², -44 % pour un DFG de 60 à 90 mL/min/1,73 m², et -56 % chez les patients avec un DFG ≥ 90 mL/min/1,73 m² [19]. Quant à la réduction des hospitalisations pour IC, elle fut de 12, 30 et 41 % respectivement dans ces trois groupes. Pourtant ces patients étaient très bien traités au plan TA et lipidique, IEC/ARA2/sartans pour 81 %, et sous hypolipémiants pour 75 % dans DECLARE-TIMI 58 [10].

* Les données de ces essais RCT sont confirmées par plusieurs études de vraie vie aux États-Unis ou en Europe portant sur des patients diabétiques DT2 recevant l'un ou l'autre des trois SGLT2-i disponibles sur ces marchés. Ainsi l'étude CVD-REAL [24] a porté sur les nouveaux utilisateurs de SGLT2-i, surtout canagliflozine et dapagliflozine, vs autres antidiabétiques (150 000 dans chaque groupe), avec 13 % de DT2 en prévention CV secondaire (donc 87 % en prévention primaire), où il fut enregistré une baisse de près de 50 % des décès et de 40 % des hospitalisations pour IC dans le groupe recevant des SGLT2-i vs celui recevant d'autres classes d'antidiabétiques [21]. Dans une autre grande étude de cohorte menée aux États-Unis qui concernait 88 % de DT2 en prévention CV primaire, ceux recevant un SGLT2-i ont vu leur risque de développer une maladie CV (MACE, ou hospitalisations pour IC ou amputation des extrémités des membres inférieurs) réduit de 43 % vs iDPP-4 et de 50 % vs sulfonylurées, bénéfices trouvés identiques sous dapagliflozine et canagliflozine.

* Homogénéité des effets des SGLT2-i, contraste de ceux de la classe des GLP1-AR.

Leçons des études sur les GLP1-AR : des effets propres pour chaque molécule

Synthèse des effets CV des GLP1-AR

On dispose aujourd'hui de plusieurs GLP1-AR et de six études de sécurité CV, dont cinq publiées, et une dont les données préliminaires ont été communiquées [12-14]. On ne peut retenir ici d'effet classe, puisque parmi les essais menés avec les GLP1-AR, quatre montrent une supériorité vs placebo sur les événements CV, et deux uniquement une neutralité sans supériorité (ELIXA et EXSCEL) [25].

* Deux essais favorables chez des patients DT2 ayant des maladies CV avérées ou à haut risque CV.

- LEADER, où le liraglutide à 1,8 mg/jour s'accompagne d'une réduction significative du MACE, de la mortalité CV et de la mortalité toutes causes, sans baisse significative des IDM et des AVC non létaux, ni modification de la fréquence des hospitalisations pour IC [12].

- SUSTAIN-6, qui a montré que le semaglutide, GLP1-AR hebdomadaire, était également associé à une réduction du MACE, sans qu'une éventuelle supériorité soit véritablement démontrée (taille insuffisante de l'essai) [13].
- On insistera sur le fait que les composantes du critère principal MACE sont très différemment affectées dans LEADER et dans SUSTAIN-6, réduction significative des AVC, sans diminution de la mortalité CV dans ce dernier, à l'inverse de LEADER sans bénéfice sur les AVC. Des discordances inexplicables.

* HARMONY OUTCOMES a été menée avec l'albiglutide, avec un effet cardioprotecteur vs placebo chez des patients DT2 avec maladie CV établie et déjà bien traitée : -22 % du MACE et -25 % des IDM mortels et non mortels [18], malgré une courte durée de l'essai et un pouvoir anti-hyperglycémiant plus faible de l'albiglutide parmi les GLP1-AR. Ceci plaide pour un bénéfice CV des GLP1-AR sans lien avec leur pouvoir hypoglycémiant, des effets portant essentiellement sur les maladies CV athéromateuses et en prévention secondaire.

* Une étude sera communiquée en juin 2019 (REWIND), elle concerne le dulaglutide GLP1-AR hebdomadaire qui, selon des données préliminaires, exercerait des effets similaires à ceux du liraglutide dans l'étude LEADER. Alors que dans REWIND une majorité de sujets DT2 étaient en prévention CV primaire [26].

* Une méta-analyse des effets CV de cette classe réunissant quatre études (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL) retient une réduction significative du risque relatif de 10 % du MACE-3 points (décès CV, IDM non mortel et AVC non mortel), de 13 % des décès CV, de 12 % des décès toutes causes sans effet significatif. Les GLP1-AR par ailleurs sont sans bénéfice sur l'IDM fatal et non fatal, l'AVC fatal et non fatal, l'hospitalisation pour angor instable ou les hospitalisations pour IC [25].

Effets rénaux des GLP1-AR ou effets CV selon la fonction rénale

* Les effets rénaux de la classe des GLP1-AR ont été examinés dans plusieurs essais qui visaient d'abord à étudier leur sécurité CV, toutefois l'impact du statut rénal sur les effets CV ou sur le rein de ces molécules a aussi été examiné [25].

* Au total, à ce jour, les effets bénéfiques des GLP1-AR sur le déclin de la fonction rénale ne sont pas démontrés, alors que ceux portant sur le débit d'albuminurie semblent prometteurs comme montré dans LEADER, SUSTAIN6 et ELIXA [25]. Des effets rénaux des GLP1-AR explicables et attendus compte tenu des effets démontrés au plan vasculaire, tensionnel, métabolique, pondéral de cette classe, mais peut-être plus marqués ou limités à certains représentants de la classe [27] ?

* En somme, au stade de DFG encore normal chez les sujets ayant un DT2, l'effet néphroprotecteur des SGLT2-i demeure à ce jour mieux établi.

Quelles conséquences pour notre pratique clinique ?

Du fait de ces effets démontrés, cardio-, voire néphroprotecteurs des GLP1-AR et/ou des SGLT2-i, quels patients en bénéficieront le plus ? Quel profil/patient retenir ? Avec lequel de ces nouveaux antidiabétiques traiter ? Les premiers essais ont

été menés chez des patients DT2 à très haut risque CV et/ou majoritairement porteurs d'une maladie coronarienne déjà établie ou d'un antécédent d'AVC (LEADER et SUSTAIN-6, EMPA-REG OUTCOME), voire CANVAS à un moindre degré (65 % des sujets en prévention CV secondaire) [12,13,15]. La protection CV est donc assez étayée en prévention CV secondaire, mais elle diffère entre les classes et/ou molécules (GLP1-AR vs SGLT2-i). À l'inverse, on dispose de peu de données chez les DT2 en prévention primaire à haut risque CV (prévention CV primaire), hormis dans DECLARE-TIMI58 (60 % des sujets DT2 en prévention CV primaire) [19], et CVD-REAL une étude de vraie vie [24].

Que retenir des essais avec les SGLT2-i ?

Une très importante méta-analyse des trois grands essais CV conclut ainsi [24] :

- la réduction des événements CV majeurs sous SGLT2-i se limite aux patients avec maladie athéromateuse démontrée ;
- la réduction des hospitalisations pour IC et la protection rénale sont retrouvées chez des DT2 en prévention CV primaire comme secondaire, et même chez un DT2 porteur d'une IC non encore diagnostiquée ;
- la néphroprotection (*i.e.* réduire le déclin du DFG) est d'autant plus établie que la fonction rénale est conservée, y compris chez des sujets en prévention CV primaire (DECLARE-TIMI 58) [15].

Que retenir des essais avec les GLP1-AR ?

* Cinq essais avec 5 GLP1-AR différents ont porté sur des DT2 en prévention CV secondaire [12-14,25], et seul le dulaglutide dans l'étude REWIND aurait montré un bénéfice des malgré de 70 % de patients en prévention CV primaire (à confirmer en juin 2019) [26]. En France aujourd'hui, seuls des patients DT2 en prévention CV secondaire peuvent bénéficier de l'ajout d'un GLP1-AR ayant démontré ces effets, le liraglutide à 1,8 mg/j.

Quid de sous-groupes ?

* Les patients à risque d'IC (ou de maladie rénale sans IRC), chez lesquels on aura recours à un SGLT2-i plutôt qu'à un GLP1-AR [15,23].

* En revanche, en présence d'une maladie athéromateuse avérée (prévention CV secondaire), il faudrait privilégier des GLP1-AR ayant montré des effets favorables aussi bénéfiques que les SGLT2-i [15].

* Ceci a orienté les algorithmes du *Standards of Medical Care in Diabetes* de l'ADA, en 2019 [9] (figure 2).

Nouveaux algorithmes (figure 2)

Cette proposition d'algorithme est directement inspirée du *Standards of Medical Care in Diabetes* de l'ADA 2019 [9] et du consensus ADA/EASD 2018 [20].

Situation 1 : Maladie CV athéromateuse prédominante et établie

Si, après metformine, un renforcement du traitement de l'hyperglycémie est jugé nécessaire, le choix est possible entre :

- l'association metformine + GLP1-AR (ceux ayant démontré des bénéfices lors d'études de sécurité CV) par exemple le liraglutide à 1,8 mg/j ;
ou bien :
- l'association metformine + SGLT2-i (tous ayant démontré des bénéfices lors d'études de sécurité CV) si le DFG est compatible.

Situation 2 : Insuffisance cardiaque et/ou rénale prédominante

Insuffisance cardiaque

Priorité donnée à l'association metformine + SGLT2-i
Tous ayant montré une réduction des hospitalisations pour IC lors d'étude de sécurité CV, en tenant compte des autres critères de choix sus-décrits.

Maladie rénale

Priorité est donnée à l'association metformine + SGLT2-i

En cas d'intolérance ou contre-indication des SGLT2-i ou si DFG incompatible :

Association metformine + GLP1-AR (en France liraglutide 1,8 mg/j). Toutefois cette classe n'a pas d'effet démontré sur l'IC.

Lorsqu'un nouveau renforcement du contrôle glycémique est requis

Sous l'une de ces bithérapies ou si les GLP1-AR ou les SGLT2-i ne sont pas tolérés :

- ⇒ Ajouter l'autre classe : GLP1-AR avec bénéfice CV démontré ou SGLT2-i
- ⇒ Un antidiabétique ayant une neutralité CV démontrée : iDPP-4 (sauf saxagliptine si IC démontrée)
- ⇒ Insuline
- ⇒ Sulfamide hypoglycémiant (nouvelle génération)

Deux remarques avant de conclure

S'assurer que les facteurs de risque CV et rénaux sont traités de façon optimum

* Les grands essais menés avec les GLP1-AR et les SGLT2-i, à partir desquels ces consensus ont été établis, ont été menés chez des DT2 préalablement parfaitement traités par les

médicaments cardioprotecteurs et néphroprotecteurs traditionnels : IEC/sartans, bêta-bloquants, statines et aspirine pour un contrôle tensionnel comme lipidique optimum. Les niveaux de preuve de ces classes thérapeutiques sont forts et établis, et leur non-prescription pourrait grandement altérer, voire annuler, les bénéfices des nouvelles classes d'antidiabétiques. Il convient donc de s'assurer qu'ils sont prescrits et de leur observance.

Dépister l'insuffisance cardiaque : la complication trop ignorée

* Si le haut risque CV (scores de risque) ou les complications liées à l'athérome (insuffisance coronaire, AVC, artériopathie de membre) sont aujourd'hui largement et aisément dépistés, en revanche, l'IC liée au DT2 est une entité souvent méconnue dont on ne se préoccupe véritablement que depuis peu.

* Elle peut être la conséquence de l'athérosclérose, surtout coronaire, d'une hypertension artérielle associée et/ou d'une myocardiopathie spécifique du diabète [28]. Cette dernière est de diagnostic clinique difficile et parfois délicat en échocardiographie (IC majoritairement diastolique avec fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] conservée). Elle passe souvent inaperçue, comme ce fut constaté dans les études de sécurité CV des nouveaux antidiabétiques. Dans ces études, l'IC concernait 10 à 23 % des sujets avec DT2 à l'inclusion alors que la réduction du risque des hospitalisations pour décompensation d'IC a concerné bien plus de sujets (IC probablement méconnue à l'inclusion) [12,13,15], un surrisque d'IC pourtant clairement établi chez le DT2 [29].

* Dans la population générale, l'incidence de l'IC serait stable dans les pays industrialisés mais sa prévalence ne cesse d'augmenter, d'abord de par l'importance numérique de la population âgée, et, peut-être, de par l'incidence croissante du DT2. Dans la population générale en France, l'IC touche chez les hommes 13 % des sujets > 65 ans, et 16 % des sujets > 75 ans. Chez les femmes 4 % des sujets > 65 ans et 9 % des sujets entre 75 et 85 ans [30-31]. Une large étude mesurant les comorbidités retrouvées chez les sujets ayant une IC retient 30 % de diabète, autant de coronaropathie, plus de 40 % d'insuffisance rénale, et 80 % d'hypertension artérielle [32,33]. Une récente étude française sur plus de 66 000 sujets hospitalisés pour IC trouve de 20 à 27 % de diabétiques chez les hommes et 20 % chez les femmes [30,31]. Ce surrisque concerne aussi les sujets DT2 jeunes, âgés de 55 ans à 70 ans, plus encore au-delà cet âge [32-34]. En somme l'existence d'un diabète multiplie par 2 le risque d'IC chez l'homme et par 5 chez la femme par rapport à des sujets appariés non diabétiques selon une large étude [34]. En France, on compterait chaque année plus de 400 000 nouveaux cas de sujets ayant une IC, chiffre multiplié par 2 en 10 ans. On observe 23 000 décès et 150 000 hospitalisations/an (600/jour) pour IC et l'on estime que 65 % des dépenses de santé sont en lien avec l'IC. Celle-ci concerne 1,4 million de sujets en France et 12 à 15 millions en Europe. Le coût économique de l'IC est considérable, en 2012 il était estimé à près de 3 milliards US\$/an pour la France (des chiffres très largement dépassés depuis) [35]. De 20 à 33 % des patients avec IC seraient des DT2.

* Le pronostic de l'IC est très défavorable, plus mauvais que celui de la plupart des cancers [35], mais il le serait encore plus chez le diabétique surtout atteint d'une maladie rénale [36-38]. En somme, l'IC est une complication majeure du diabète qui ne peut plus être ignorée et pour laquelle le dépistage et la prise en charge doivent être dans tous les esprits [39]. La contribution thérapeutique de la classe des SGLT2-i est sans nul doute ici essentielle, en témoignent les études RCT comme de vraie vie.

Conclusion

Aujourd'hui, deux classes d'antidiabétiques ont montré des effets favorables CV et/ou rénaux chez des sujets porteurs d'un DT2 : SGLT2-i et certains GLP1-AR. D'autres ont montré une sécurité et neutralité CV : iDPP-4 et certains GLP1-AR. Ceci a enrichi et bouleversé les stratégies thérapeutiques antihyperglycémiques du DT2. Des essais sont en cours, ciblant cette fois « précisément » des patients diabétiques ou non diabétiques ayant une IC à FEVG réduite ou conservée (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, DELIVER, SOLOIST-WHF). Et d'autres essais ciblent « spécifiquement » des patients DT2 avec néphropathie à divers stades de la maladie rénale (DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) [40]. Mais, dès à présent, les données des essais déjà disponibles ont ouvert des perspectives thérapeutiques pour les nombreux sujets DT2 menacés de graves complications, des solutions thérapeutiques moins limitées qu'avant leur mise sur le marché. Il semble donc raisonnable de reconsidérer les recommandations françaises de traitement de l'hyperglycémie du sujet avec DT2, qui datent d'avant la parution de tous ces résultats mais aussi de reconsidérer l'accès au marché français d'une classe médicamenteuse, les SGLT2-i, qui permet d'éviter de nombreux décès et hospitalisations « désormais évitables » ! Des médicaments en l'absence desquels on pourrait parler de « perte de chance pour un nombre important de patients ».

Liens d'intérêts

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires pour conseils, conférences, déplacements et/ou hébergements à but professionnel de : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Becton Dickinson (BD), Janssen, Eli Lilly, LifeScan, Merck Sharp & Dohme (MSD), MSD Vaccins, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda.

Cet article fait partie du numéro supplément *Cœur et Diabète : le couple réconcilié* réalisé avec le soutien institutionnel de AstraZeneca.

Références

- [1] Herman WH, Zimmet P. Type 2 diabetes: an epidemic requiring global attention and urgent action. *Diabetes Care* 2012;35:943-4.
- [2] Unnikrishnan R, Pradeepa R, Joshi SR, et al. Type 2 Diabetes: Demystifying the Global Epidemic. *Diabetes* 2017;66:1432-42.
- [3] Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011;378:169-81.
- [4] Kulkarni H, Kos MZ, Neary J, et al. Novel epigenetic determinants of type 2 diabetes in Mexican-American families. *Hum Mol Genet* 2015;24:5330-44.
- [5] Alshaikh MK, Filippidis FT, Al-Omar HA, et al. The ticking time bomb in lifestyle-related diseases among women in the Gulf Cooperation Council countries; review of systematic reviews. *BMC Public Health* 2017;17:536.
- [6] American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S103-3.
- [7] Ward A, Alvarez P, Vo L, et al. Direct medical costs of complications of diabetes in the United States: estimates for event-year and annual state costs (USD 2012). *J Med Econ* 2014;17:176-83.
- [8] 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;393:31-9.
- [9] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *Diabetes Care* 2019;42: S90-102.
- [10] Scheen AJ. Pharmacological management of type 2 diabetes: what's new in 2017? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:1383-94.
- [11] Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012;38:89-101.
- [12] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- [13] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- [14] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
- [15] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- [16] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- [17] Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:691-704.
- [18] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
- [19] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
- [20] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98.
- [21] Girard J. Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). *Médecine des maladies Métaboliques* 2015;9:S10-6.
- [22] Halimi JM. Inhibiteurs du SGLT2 : mécanisme d'action, effets rénaux et effets sur la pression artérielle. *Médecine des maladies Métaboliques* 2015;9:S26-9.

- [23] Scheen AJ. Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques* 2018;12:22-30.
- [24] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136:249-59.
- [25] Scheen AJ. Effects of glucose-lowering agents on surrogate endpoints and hard clinical renal outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2018 oct 25 [Epub ahead of print].
- [26] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Trial Investigators. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:42-9.
- [27] Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2017;43:2520-7.
- [28] Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003;26:2949-51.
- [29] Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30-41.
- [30] Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:570-85.
- [31] Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:158-68.
- [32] De Peretti C, Perel C, Tuppin P, et al. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». *Bull Epidemiol Hebd (BEH)* 2014;9-10:172-81.
- [33] Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614-9.
- [34] Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;27:1879-84.
- [35] Cook C, Cole G, Asaria P, et al. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171:368-76.
- [36] Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22.
- [37] Johansson I, Edner M, Dahlström U, et al. Is the prognosis in patients with diabetes and heart failure a matter of unsatisfactory management? An observational study from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2014;16:409-18.
- [38] Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699-703.
- [39] McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:843-51.
- [40] Scheen AJ. Études cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 à risque : conclusions et impact des essais publiés en 2017-2018. *Médecine des maladies Métaboliques* 2019;13:S10-30.