

Congrès – ADA

Diabète et ADA 2017 : le congrès du changement de paradigme

RÉSUMÉ : Depuis que l'agence d'enregistrement américaine, la FDA, a demandé en 2008 que les nouveaux traitements hypoglycémisants en demande d'enregistrement soient évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés destinés à juger de leur sécurité cardiovasculaire, les résultats d'une dizaine d'essais de ce type sont disponibles. Ces résultats ont profondément changé l'abord du traitement du diabète puisqu'à diminution sensiblement équivalente de la glycémie, certaines molécules ont des effets cliniques délétères, d'autres n'apportent aucun bénéfice clinique et, enfin, quelques rares molécules diminuent le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Une grande partie des communications faites lors du congrès 2017 de l'*American Diabetes Association* a consisté à analyser et évaluer les implications des divers résultats de ces essais thérapeutiques contrôlés.



F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Les 77^{es} sessions scientifiques de l'*American Diabetes Association* (ADA) se sont tenues à San Diego (États-Unis) du 09 au 13 juin 2017. Ces sessions démontrent que nous sommes entrés dans une nouvelle ère de réflexions et de pratique pour la prise en charge des patients ayant un diabète sucré. Ainsi, le fait le plus marquant de ce congrès est que, si le raisonnement physiopathologique et les divers moyens d'atteindre une cible donnée d'HbA1c ont encore tenu une place notable, une place importante, sinon majoritaire dans les grandes sessions, a été dévolue aux résultats, aux analyses complémentaires et aux implications d'essais thérapeutiques contrôlés de grande ampleur. Et là, les changements sont profonds, faisant comprendre que la diabétologie est maintenant entrée dans le monde de la médecine reposant sur des preuves.

L'histoire de ce qui vient de se passer en diabétologie, et qui a débuté en 2007, a été racontée le dimanche 11 juin 2017, au matin, par Steven Nissen. Le sous-titre de sa présentation était : le triomphe de la médecine reposant sur les preuves.

L'histoire d'une évolution, selon Steven Nissen

1. Le coup de tonnerre de 2007

Certes, l'histoire telle que racontée par Steven Nissen est rétrospective et elle est centrée sur un acteur qui est l'orateur. Elle illustre cependant comment tout a débuté, initialement aux dépens de Steven Nissen lui-même, en 2007.

Ainsi, pour la petite, voire désormais la grande histoire, du diabète, Steven Nissen a été, en 2007, le premier auteur d'une méta-analyse publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), indiquant qu'un hypoglycémiant commercialisé et largement utilisé, la rosiglitazone, pouvait augmenter significativement le risque d'infarctus du myocarde (IDM). Cela provoqua un large émoi tant chez les médecins qu'à l'agence d'enregistrement des médicaments aux États-Unis (la FDA) et qu'au sein du laboratoire développant la molécule, dont les ventes aux États-Unis chutèrent de 75 % dans les mois qui suivirent.

De nombreuses controverses furent ensuite publiées dont certaines allaient jusqu'à mettre en doute les compétences scientifiques (voir par exemple : *Ann Intern Med*, 2007;147:578-581) et l'intégrité de S. Nissen, certains commentateurs l'accusant d'être un "croisé anti-industrie pharmaceutique" (voir par exemple : <https://www.medpagetoday.com/cardiology/coronaryartery-disease/5776>). Et, en 2009, lorsque furent publiés les résultats d'une étude conduite en ouvert (et de qualité moyenne), l'étude RECORD, ne montrant pas d'augmentation du risque d'IDM avec la rosiglitazone, de nombreux auteurs signalèrent de nouveau que ce résultat était attendu et que S. Nissen s'était probablement égaré avec des données et des méthodes "douteuses". En d'autres termes, il fallait rester confiant envers les traitements diminuant la glycémie.

Mais entretemps, en 2008, dans les suites de cette controverse, la FDA avait changé le logiciel concernant les possibilités d'accès au marché des traitements hypoglycémiant. Et, devant l'ADA, Steven Nissen a expliqué sa démarche de 2007. Pour Nissen, il y avait un paradoxe : avant 2008, les traitements du diabète étaient commercialisés depuis plus de 60 ans alors que leur effet sur le pronostic de la maladie n'était pas connu et que le critère principal permettant leur commercialisation était qu'ils faisaient baisser la glycémie. Son analyse postulait que l'absence de connaissance des effets cliniques des hypoglycémiant était liée à une mauvaise régulation du développement et de l'enregistrement de ces molécules conduisant à privilégier, comme critère d'accès au marché, la baisse de la glycémie plutôt que le bénéfice clinique connu des molécules. Son article provocateur avait donc comme objectif de montrer que des hypoglycémiant pouvaient être potentiellement nocifs afin, en quelque sorte, de forcer la main des agences de régulation pour que l'on puisse dispo-

ser d'essais thérapeutiques contrôlés évaluant ces molécules.

Et, c'est donc à la suite de cette importante controverse la mettant implicitement en cause, qu'en décembre 2008, la FDA demanda à ce que les nouveaux hypoglycémiant soient soumis à des études évaluant leur sécurité cardiovasculaire (CV). Deux remarques sont nécessaires à ce stade :

- la première est que la FDA a alors considéré qu'il n'était pas raisonnable que ces études soient conduites avant commercialisation, ce qui aurait retardé celle-ci de 5 à 7 ans. Dès lors, une molécule permettant de diminuer la glycémie et ayant un profil de sécurité acceptable pouvait être commercialisée mais son développeur devait faire en parallèle une étude évaluant à grande échelle la sécurité CV de cette molécule ;
- la seconde est que le bénéfice microvasculaire des traitements hypoglycémiant était admis et le fait que la controverse portât sur le risque CV potentiel de ces molécules conduisit à faire que les études devaient principalement évaluer les effets CV de ces traitements.

2. Les retombées de la décision de la FDA

Et ainsi, depuis 2009, une vingtaine d'études de ce type ont été mises en route, devant, à terme, enrôler plus de 150 000 patients (*fig. 1*). Ces études ont été conduites en double aveugle contre placebo, chez des patients à risque élevé d'événements CV, la plupart étant en prévention CV secondaire. Les résultats de plusieurs de ces études sont maintenant disponibles (*tableau I*). Ils ont profondément changé les réflexions et concepts concernant la prise en charge du diabète de type 2, la faisant entrer dans un nouveau paradigme : celui de la médecine fondée sur les preuves.

Dans sa présentation, S. Nissen a par ailleurs indiqué qu'en poussant vers une telle démarche, il avait comme arrière-pensée que les résultats de ces

études apporteraient des connaissances nouvelles et majeures, potentiellement surprenantes, et qu'il pensait notamment qu'ils montreraient qu'il n'y a pas de corrélation entre les résultats obtenus sur la glycémie et les résultats cliniques. Puis il a fait le point sur les résultats disponibles concernant trois classes thérapeutiques : les inhibiteurs des DPP-4, les gliflozines (ou inhibiteurs du SGLT-2) et les agonistes du GLP-1. Lorsqu'il fait sa présentation, les résultats de l'étude CANVAS n'ont pas encore été divulgués.

>>> Concernant les inhibiteurs des DPP-4, pour S. Nissen, la surprise a été grande. En effet, des bénéfices cliniques étaient attendus concernant cette classe thérapeutique car les molécules de cette classe ont de multiples effets physiologiques jugés potentiellement bénéfiques et car, en 2013, une méta-analyse d'essais de faible ampleur avait indiqué que ces molécules, et en particulier la saxagliptine, pouvaient grandement réduire le risque d'événements CV. Or les études conduites à grande échelle, disponibles depuis 2013, n'ont montré aucun bénéfice de cette classe thérapeutique, mais, de plus, une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque avec la saxagliptine contribuant à montrer qu'il n'y a pas d'effet classe.

>>> Concernant les gliflozines, un bénéfice majeur et précoce a été obtenu avec l'empagliflozine en termes de réduction de la mortalité totale, de réduction de la mortalité CV et de réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'essai EMPA-REG Outcome. Le bénéfice précoce exclut un effet médié par la diminution de la glycémie. En revanche, le risque d'amputation des orteils et du pied est augmenté avec une autre molécule de la classe, la canagliflozine, indiquant donc que, là aussi, il n'y a pas d'effet classe, au moins sur certains critères.

>>> Enfin, concernant les agonistes du GLP-1, deux succès majeurs ont été enregistrés en 2016, l'un avec le liraglutide

Congrès – ADA

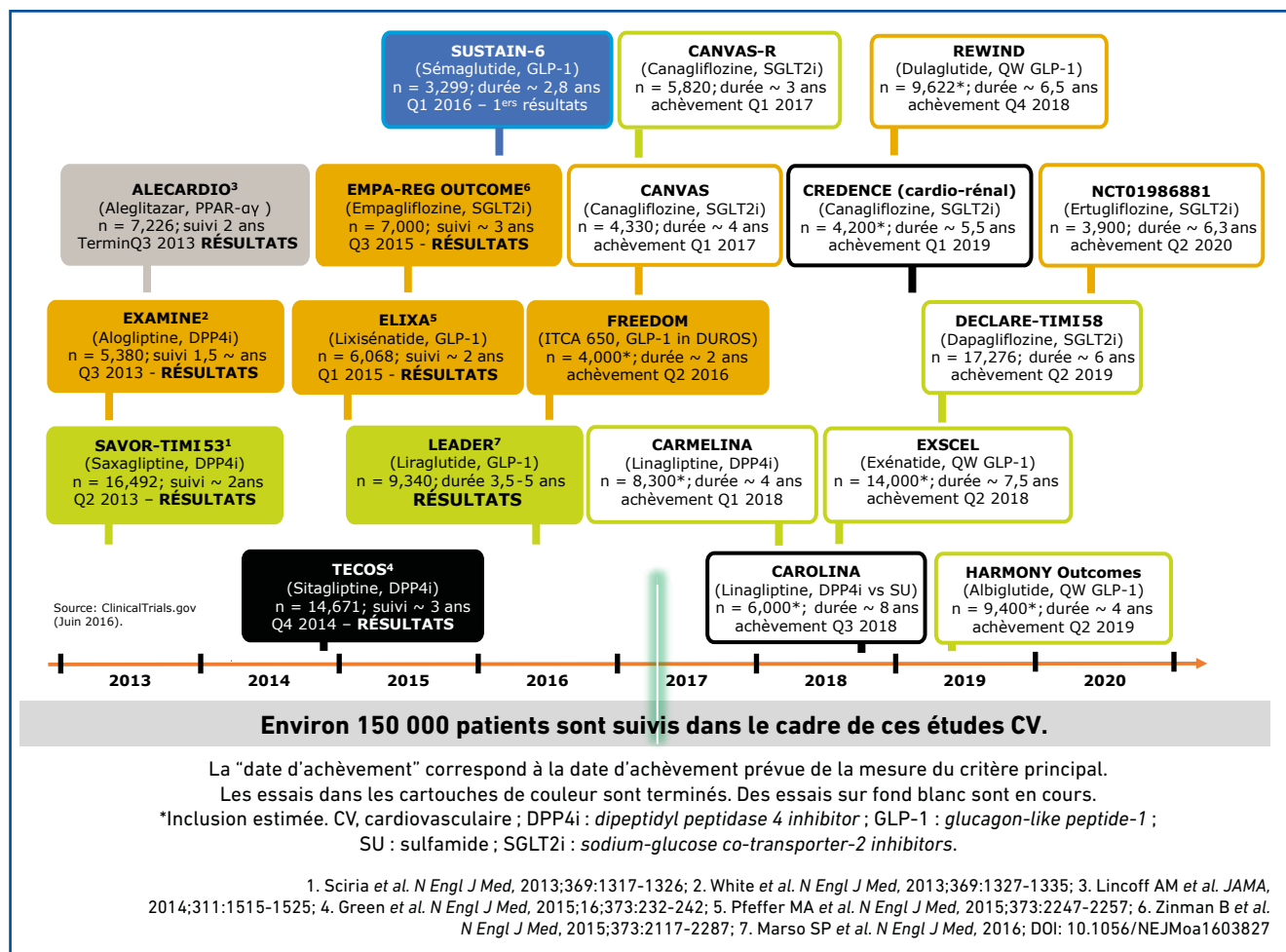


Fig. 1 : Études évaluant la sécurité CV des hypoglycémifiants.

	Inhibiteurs SGLT-2		Agonistes GLP-1			Inhibiteurs DPP-4		
Essais	EMPA-REG	CANVAS	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	SAVOR	EXAMINE	TECOS
Molécules	Empagliflozine	Canagliflozine	Lixisénatide	Liraglutide	Sémaglutide	Saxagliptine	Alogliptine	Sitagliptine
Décès CV, IDM, AVC	0,86 0,74-0,99	0,86 0,75-0,97	1,02 0,89-1,17	0,87 0,78-0,97	0,74 0,58-0,95	1,0 0,89-1,08	0,96 < 1,16	0,98 0,89-1,08
Décès CV	0,62 0,49-0,77	0,87 0,72-1,06	0,98 0,78-1,22	0,78 0,66-0,93	0,98 0,65-1,48	1,03 0,87-1,22	0,79 0,60-1,04	1,03 0,89-1,19
IDM non fatals	0,67 0,70-1,09	0,85 0,69-1,05	1,03 0,87-1,22	0,88 0,75-1,03	0,74 0,51-1,08	1,95 0,80-1,12	1,08 0,88-1,33	0,95 0,81-1,11
AVC non fatals	1,24 0,92-1,67	0,90 0,71-1,15	1,12 0,74-0,99	0,89 0,72-1,11	0,61 0,38-0,99	1,11 0,88-1,39	0,91 0,55-1,50	0,97 0,89-1,08
Hosp. pour insuff. cardiaque	9,65 0,50-0,85	0,67 0,52-0,87	0,96 0,75-1,23	0,87 0,73-1,05	1,11 0,77-1,61	1,27 1,07-1,51	1,07 0,78-1,15	1,00 0,83-1,20
Décès toutes causes	0,68 0,57-0,82	0,87 0,74-1,01	0,94 0,78-1,13	0,85 0,74-0,97	1,05 0,74-1,50	1,11 0,96-1,27	0,88 0,71-1,09	1,01 0,90-1,14

Tableau I : Résultats des essais thérapeutiques évaluant la sécurité CV des hypoglycémifiants (juin 2017) (résultats en hazard ratio et intervalle de confiance à 95 %).

Molécule	Demi-vie	Homologie avec le GLP-1 natif	Poids moléculaire
Exénatide BID ¹	2,4 heures	53 %	4,200 kDa
Lixisénatide OD ²	3 heures	50 %	4,900 kDa
Liraglutide OD ³	13 heures	97 %	3,800 kDa
Sémaglutide OW ⁴	~ 1 semaine	94 %	4,100 kDa
Dulaglutide OW ⁵	90 heures (3,75 jours)	90 %	63,000 kDa
Exénatide OW ⁶	7-14 jours	53 %	4,200 kDa

BID : deux fois par jour ; GLP-1RA : *glucagon-like peptide-1 receptor agonist* ; OD : une fois pas jour ; OW : une fois par semaine.

¹ Byetta : résumé des caractéristiques du produit ; ² Lyxumia : résumé des caractéristiques du produit ; ³ Victoza : résumé des caractéristiques du produit ;

⁴ Kapitza C et al. *J Clin Pharm*, 2015;55:497-504 ; ⁵ Barrington et al. *Diabetes Obes Metab*, 2011;13:434-438 ; ⁶ Fineman M et al. *Clin Pharmacokinet*, 2011;50:65-74.

Tableau II : Homologie, profil pharmacocinétique et poids moléculaire des agonistes du GLP-1.

dans l'étude LEADER, l'autre avec le sémaglutide dans l'étude SUSTAIN-6, études démontrant que ces molécules réduisent le risque d'IDM et d'AVC. Il s'agit d'une première concernant les traitements hypoglycémiant. Deux remarques sont là aussi utiles :

– la première est que dans les deux présentations précédant celle de S. Nissen et ayant rapporté des analyses complémentaires de l'étude LEADER, il semble que le bénéfice clinique enregistré soit indépendant de la diminution de la glycémie ;

– la seconde est relative, là encore, à l'absence d'effet classe parmi les agonistes du GLP-1 : en effet, dans l'étude ELIXA, une autre molécule de cette classe, le lixisénatide n'a montré aucun bénéfice clinique. Il avait alors été admis que ce résultat était expliqué par la durée d'action de la molécule, trop courte pour couvrir le nyctémère. Mais, pendant le congrès, il a été dévoilé qu'un essai thérapeutique, l'étude EXSCCEL, évaluant une forme d'action prolongée d'un autre agoniste du GLP-1, l'exénatide, n'a pas montré de bénéfice CV (**tableau II**). De ce fait, là encore, il faut admettre qu'il n'y a pas d'effet classe.

Steven Nissen a conclu sa présentation en reconnaissant qu'après 60 ans de stagnation dans le développement des hypoglycémiant, nous sommes dans une nouvelle ère du traitement du diabète de type 2 avec des choix maintenant guidés par la médecine reposant sur des preuves.

Toutefois, si les implications des résultats des essais cliniques récents sont déjà pris en compte dans plusieurs recommandations, les évolutions en termes de modifications des pratiques et des prescriptions ne sont pas encore sensibles. Cette situation a déjà été constatée : ce fut ainsi le cas avec les statines dont l'augmentation de prescription a été décalée dans le temps, plusieurs années après la publication des premiers essais thérapeutiques discriminants. Steven Nissen souhaite qu'il n'y ait pas une telle inertie dans le domaine du diabète et a terminé en souhaitant une étroite collaboration entre cardiologues et diabétologues.

Actualités concernant l'étude LEADER

Pour rappel, l'étude LEADER est la première à avoir démontré, dans une évaluation contre placebo, en passant d'une hypothèse de non-infériorité à une hypothèse de supériorité, qu'un hypoglycémiant, le liraglutide, peut réduire le risque d'événements CV (décès CV, IDM et AVC), la mortalité CV et la mortalité totale chez des diabétiques de type 2 essentiellement en prévention CV secondaire. Pour mémoire, si l'étude EMPA-REG avait démontré un bénéfice du même ordre peu avant, ce bénéfice était lié à une réduction du risque d'insuffisance cardiaque, sans effet qui puisse être attribué à une diminution des IDM et AVC

Le liraglutide est un agoniste du récepteur au GLP-1, utilisable en une injection sous-cutanée quotidienne.

Deux présentations, faites respectivement par Richard Pratley et Stephen Bain ont fourni des analyses complémentaires de cette étude, la première concernait les événements CV majeurs, la seconde concernait les événements microvasculaires, oculaires et rénaux.

1. Concernant les événements CV majeurs

Il a été montré que :

– les récurrences d'événements CV majeurs sont aussi réduites par le traitement (735 récurrences sous placebo et 694 sous liraglutide ; HR : 0,86 ; IC95 % : 0,78-0,95 ; p = 0,004) ;

– le résultat obtenu sur le critère primaire est indépendant du type de traitement CV que les patients prenaient à l'inclusion, indépendant de l'utilisation d'insuline à l'inclusion, indépendant du fait que de l'insuline soit débutée durant l'étude, indépendant du type d'hypoglycémiant utilisé à l'inclusion (notamment de l'absence d'utilisation de sulfamides ou de glitazones) ;

– il y a moins d'hypoglycémies surveillées sous liraglutide que sous placebo (HR : 0,69 ; IC 95 % : 0,51-0,93 ; p = 0,013), cela pouvant être expliqué par le fait que plus de traitements hypoglycémiant ont été introduits durant l'étude dans le groupe sous placebo ;

Congrès – ADA

– le résultat sur le critère primaire est indépendant de la survenue d'une hypoglycémie;

– et, enfin, que le résultat sur le critère primaire paraît à la fois indépendant de la baisse d'HbA1c obtenue (en divisant la population selon la baisse d'HbA1c obtenue sous traitement et sous placebo) et indépendant aussi de la modification du poids, de la pression artérielle systolique et des valeurs plasmatiques des lipides survenues durant l'étude.

2. Concernant les événements microvasculaires

L'auteur de la communication relative aux complications microvasculaires a précisé que les données relatives à l'étude concernant les différents critères de fonction rénale ont été collectées à l'inclusion puis prospectivement alors que celles relatives aux événements oculaires sont celles rapportées comme événements indésirables lors du suivi.

Les événements rénaux ont été significativement moindres sous liraglutide que sous placebo (HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,67-0,92 ; $p = 0,003$) et le débit de filtration glomérulaire a légèrement diminué dans les deux groupes comparés durant l'étude mais de façon significativement moindre dans le groupe sous liraglutide ($p = 0,013$). La diminution des événements rénaux dans le groupe sous liraglutide est apparue comme indépendante du statut albuminurique et du niveau de débit de filtration glomérulaire à l'inclusion, comme de l'utilisation d'un bloqueur du système rénine-angiotensine à l'inclusion.

Enfin, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant les événements oculaires même si ceux-ci ont été plus nombreux sous liraglutide (HR : 1,15 ; IC 95 % : 0,87-1,52 ; $p = 0,33$).

Ainsi, le liraglutide permet de diminuer le risque d'événements CV majeurs et d'événements rénaux, sans influencer le risque d'événements oculaires.

Actualités concernant l'étude SUSTAIN-6

Pour rappel, l'étude SUSTAIN-6 a démontré, dans une évaluation contre placebo, en passant d'une hypothèse de non-infériorité à une hypothèse de supériorité, qu'un hypoglycémiant, le sémaglutide, peut réduire le risque d'événements CV (décès CV, IDM et AVC) chez des diabétiques de type 2, essentiellement en prévention CV secondaire. Le sémaglutide est un agoniste du récepteur au GLP-1, utilisable en une injection sous-cutanée hebdomadaire.

Malgré un résultat globalement favorable, l'étude SUSTAIN-6 pose deux problèmes qui ont trouvé des réponses lors de ce congrès :

>>> Le premier est que l'étude SUSTAIN-6 n'a pas été faite initialement pour démontrer la supériorité du sémaglutide sur le placebo, mais pour permettre un enregistrement en termes de sécurité. La population incluse était donc relativement faible (3 297 patients) et la marge de non-infériorité par rapport au placebo était large (1,8 alors qu'une marge de non-infériorité de 1,3 est requise pour les études de sécurité CV demandées par la FDA). Si le résultat en termes de supériorité est "rassurant" il est donc faible en termes de niveau de preuve du fait du protocole de l'étude. De ce fait, il est probable qu'un grand essai répondant aux critères requis par la FDA (marge de non-infériorité à 1,3, passage à la supériorité prédéfinie...) puisse débuter prochainement en enrôlant un nombre plus important de patients.

>>> Le deuxième problème est que, si sous traitement, par rapport au placebo, le risque de néphropathie a diminué de façon significative (62 vs 100 événements ; HR : 0,64 ; IC 95 % : 0,46-0,88 ; $p = 0,005$), celui de rétinopathie a augmenté de façon significative (50 vs 29 événements ; HR : 1,76 ; IC 95 % : 1,11-2,78 ; $p = 0,02$).

Tina Vilsbøll (Copenhague, Danemark) a présenté une analyse complémentaire très détaillée des déterminants de la survenue d'une rétinopathie, critère comprenant les hémorragies vitréales, le développement d'une cécité, ou la nécessité d'un traitement intravitréen ou d'une photocoagulation.

Un des premiers éléments concerne l'ampleur et la rapidité de diminution de l'HbA1c. En moyenne, durant l'étude et par rapport au placebo, la diminution d'HbA1c a été de 0,66 % pour les patients sous sémaglutide 0,5 mg et de 1,05 % chez ceux sous la dose de 1,0 mg. Cette diminution d'HbA1c a été rapide puisque les diminutions étaient à 16 semaines de 1,2 % et 1,4 % respectivement aux doses précitées. L'ampleur de la réduction de l'HbA1c a été en moyenne plus importante à 16 semaines chez les patients ayant développé une rétinopathie que dans l'ensemble de la population traitée.

Un deuxième élément est, qu'à l'inclusion, par rapport à l'ensemble des patients inclus, ceux ayant développé une rétinopathie avaient une HbA1c plus élevée (plus de 9,0 % vs moins de 9,0 %), avaient une ancienneté du diabète plus importante et avaient plus souvent un antécédent de rétinopathie. Chez les patients sans antécédents de rétinopathie, l'incidence de celle-ci, tant sous placebo que sous sémaglutide, a été presque nulle durant l'étude.

De ce fait, l'apparition ou l'aggravation d'une rétinopathie est un événement compatible avec une aggravation d'une rétinopathie préexistante associée à une diminution rapide et intense de la glycémie. Les critères corrélés à l'incidence de rétinopathies dans SUSTAIN-6 sont les mêmes que ceux qui avaient été mis en évidence dès 1998, dans l'étude DCCT évaluant l'insuline chez les diabétiques de type 1. Ce fait est d'ailleurs signalé sur les caractéristiques de l'insuline aux États-Unis : "*l'intensification ou l'amélioration rapide du contrôle glycémique*".

ont été associés avec des anomalies de réfraction, des aggravations de rétinopathie diabétique et des douleurs aiguës de neuropathie périphérique, transitoire et réversible.” Cette augmentation de l’incidence de la rétinopathie avait aussi été notée dans le diabète de type 2, lors du passage des hypoglycémiant oraux à l’insuline et plus récemment au décours de la chirurgie bariatrique (*Diabetes Metab J*, 2016;40:354-364).

Quelles en seront les implications en pratique ? Faudra-t-il dépister une rétinopathie avant de débuter ce traitement ? Faudra-t-il le réserver au patient sans rétinopathie connue ? Faudra-t-il débuter le traitement à faible dose ?

S’il est difficile de répondre à cette question, cette observation a une implication simple : si l’aggravation d’une rétinopathie est un événement transitoire, réversible et qu’elle peut être induite par un traitement hypoglycémiant d’action intense et rapide, et ce alors qu’après un certain délai, ce traitement est associé à une diminution du risque de rétinopathie, il est indispensable que dans un essai thérapeutique contrôlé, le critère rétinopathie ne soit pas pris en compte comme événement indésirable mais comme un événement évalué prospectivement, avec des examens oculaires dès l’inclusion puis de façon prospective et périodique.

■ Actualités des gliflozines

1. Le programme CANVAS

Le programme CANVAS regroupe deux études faisant partie des études d’évaluation de la sécurité cardiovasculaire demandées par la FDA pour évaluer l’existence d’un risque CV potentiel associé à un nouveau traitement hypoglycémiant : étude contre placebo, marge de non-infériorité à 1,30 avec possibilité de passer à une évaluation de la supériorité, critère primaire CV triple (décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal). L’étude été

conduite par les événements : elle devait se terminer lorsque 688 événements du critère primaire seraient survenus et jusqu’à ce que le dernier patient inclus ait été suivi au moins 78 semaines.

Ce qui est dénommé “étude CANVAS” regroupe les résultats de deux études similaires, conduites en parallèle, dont l’une a débuté plus tardivement que l’autre. L’une, l’étude CANVAS-R avait une randomisation contre placebo en 1:1, la canagliflozine initialement prescrite à 100 mg/j pouvait être augmentée à 300 mg/j ; l’autre, l’étude CANVAS, avait une randomisation contre placebo en 1/1/1 afin d’évaluer la canagliflozine à 100 mg/j et à 300 mg/j. Dans l’expression des résultats, tous les groupes ayant reçu de la canagliflozine, quelle que soit la dose, ont été comparés aux groupes ayant reçu le placebo.

La molécule évaluée est donc un inhibiteur de la SGLT-2, une gliflozine, la canagliflozine, non disponible en France mais déjà largement prescrite aux États-Unis et dans certains pays européens. La seule étude de référence dans l’évaluation des gliflozines est l’étude EMPA-REG Outcome dont les résultats, publiés en octobre 2015, avaient montré que l’empagliflozine peut réduire la mortalité CV, la mortalité totale et le risque d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque et peut diminuer le risque de maladie rénale, sans exercer d’effet sur le risque d’IDM et/ou d’AVC.

L’étude CANVAS a inclus 10 142 diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 63,3 ans et dont 65,6 % avaient une maladie CV. Le suivi moyen a été de 188,2 semaines, soit 108,0 semaines dans CANVAS-R et 295,9 semaines dans CANVAS. Les données des patients de CANVAS-R ont été censurées au terme de leur suivi, ce qui peut contribuer à diminuer la précision de la mesure des incidences des événements au terme du suivi moyen du fait d’une population de référence plus faible au terme de l’étude.

Par rapport aux patients du groupe placebo, chez les patients ayant reçu de la canagliflozine, l’HbA1c a diminué en moyenne de 0,58 %, le poids de 1,60 kg, la pression artérielle systolique de 3,93 mmHg et la pression artérielle diastolique en moyenne de 1,39 mmHg.

Le résultat sur le critère primaire a été significatif en termes de non-infériorité permettant une analyse en supériorité démontrant aussi celle-ci : il peut donc être conclu que la canagliflozine réduit le risque combiné de décès CV, IDM et AVC (26,9 événements pour 1 000 patients par an dans le groupe canagliflozine *versus* 31,5 dans le groupe placebo ; HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,75-0,97 ; $p < 0,001$ pour la non infériorité ; $p = 0,02$ pour la supériorité).

Le résultat a été évalué comme homogène dans tous les sous-groupes évalués, notamment que le patient soit ou non en prévention CV secondaire, sauf dans deux sous-groupes où une hétérogénéité est mise en évidence : un bénéfice est observé chez les patients recevant un bêtabloquant et chez ceux recevant un diurétique, mais pas chez ceux n’en recevant pas.

Aucun des composants du critère primaire pris individuellement n’est réduit de façon significative de même que n’est pas réduite la mortalité totale (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,74-1,01). Ce dernier critère servait de deuxième critère dans une analyse hiérarchisée des résultats rendant donc compte que, dans l’absolu, aucun des autres résultats fournis, même évalué comme “significatif”, ne peut être réellement considéré comme tel, la significativité n’étant à considérer que comme potentiellement indicative pour ces critères. Ces critères cependant jugés “significativement réduits” sont : le risque d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,67-0,91), la progression de la protéinurie (HR : 0,73 ; IC 95 % : 0,67-0,79) et l’altération de la fonction rénale (HR : 0,60 ; IC 95 % : 0,47-0,77).

Congrès – ADA

La mortalité CV a représenté 66 % des causes de décès.

Il y a eu significativement plus d'amputations des membres inférieurs sous canagliflozine que sous placebo (6,3 événements pour 1 000 patients par an dans le groupe canagliflozine *versus* 3,4 dans le groupe sous placebo ; $p < 0,001$) et l'augmentation du risque d'amputation a concerné tant les amputations distales que les amputations majeures, c'est-à-dire au-dessus de la cheville (1,82 événements pour 1 000 patients par an dans le groupe canagliflozine *versus* 0,93 dans le groupe sous placebo pour les amputations majeures ; HR : 2,03 ; IC 95 % : 1,08-3,82).

Il y a eu également plus de fractures osseuses chez les patients ayant reçu la canagliflozine que chez ceux ayant reçu le placebo (15,4 événements pour 1 000 patients par an dans le groupe canagliflozine *versus* 11,9 dans le groupe sous placebo ; $p = 0,02$).

Il y a eu aussi plus d'infections génitales mycotiques chez les hommes sous canagliflozine (34,9 événements pour 1 000 patients par an dans le groupe canagliflozine *versus* 10,8 dans le groupe sous placebo ; $p < 0,001$) et plus d'infections génitales mycotiques chez les femmes

sous canagliflozine (68,8 événements pour 1 000 patients par an dans le groupe canagliflozine *versus* 17,5 dans le groupe sous placebo ; $p < 0,001$).

2. Les gliflozines après CANVAS

Au terme de cet essai, il apparaît donc qu'une deuxième gliflozine, après l'empagliflozine, peut réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque – et ce dans une étude où le taux de patients en prévention CV secondaire était moindre que celui de l'étude EMPA-REG Outcome – et exerce un effet de protection rénale. Sur ces deux critères, il est donc actuellement possible d'envisager qu'il puisse y avoir un effet classe des gliflozines (fig. 2).

Mais, le résultat de l'étude CANVAS est d'interprétation difficile sur les autres critères, relativement aux résultats de l'étude EMPA-REG Outcome. Ni l'empagliflozine, ni la canagliflozine ne réduisent significativement le risque d'IDM ou d'AVC. Dans EMPA-REG Outcome, le bénéfice enregistré sur le critère primaire à 3 composantes est l'effet d'une réduction nette de la mortalité CV due pour partie à une réduction de la mortalité par insuffisance cardiaque et pour partie à une réduction

de la mortalité subite. Dans l'étude CANVAS, les causes de la mortalité totale n'ont pas été fournies, ni lors de la présentation de ses résultats, ni dans la publication simultanée dans le *NEJM*. Il n'est donc pas possible de juger si le résultat bénéfique sur le critère primaire est lié à un effet de diminution homogène des IDM et des AVC influençant la mortalité CV, chacun n'étant pas toutefois significativement diminué lorsqu'ils sont pris individuellement, ou si l'effet sur le critère primaire peut être attribué à un effet de réduction de la mortalité par insuffisance cardiaque, qui pourrait peser d'un poids important dans la mortalité CV et tirant donc l'effet clinique vers un bénéfice, sans effet de protection vasculaire spécifique.

Si, par ailleurs, la canagliflozine réduisait réellement le risque d'événements vasculaires (IDM et AVC), ce résultat est à mettre en balance avec une augmentation paradoxale des amputations des membres inférieurs, notamment des amputations majeures, élément relativisant la portée du résultat bénéfique, et ce comparativement à d'autres molécules évaluées selon des modalités similaires et n'ayant pas cet effet indésirable.

Quel sera l'avis porté par les agences d'enregistrement et par les médecins sur ces éléments ? On ne peut encore en juger. Nul doute cependant que, pour des raisons médico-légales, les patients auxquels sera prescrite la canagliflozine devront être dûment informés du risque d'amputation et du rapport bénéfice/risque de cette molécule afin qu'ils précisent leur choix spécifique quant au fait de la recevoir ou non.

Le rapport bénéfice/risque de la canagliflozine a été exprimé comme suit lors de la présentation des résultats par David Matthews : pour 1 000 patients traités pendant 5 ans par de la canagliflozine, par rapport au placebo, patients ayant les critères de ceux de l'étude CANVAS, le traitement évite 23 événements CV majeurs (décès CV, IDM ou AVC), 16 hos-

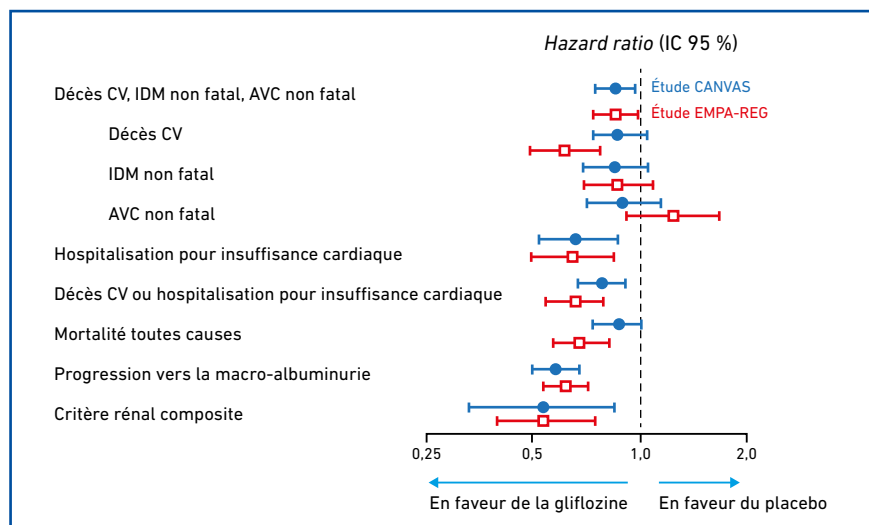


Fig. 2 : Comparaison des résultats principaux des études CANVAS et EMPA-REG Outcome.

pitalisations pour insuffisance cardiaque, 17 aggravations de la fonction rénale et induit 15 amputations, dont 10 au niveau des orteils ou des métatarses et 5 au-dessus de la cheville.

3. Les effets indésirables des gliflozines

Une session entière a été consacrée aux effets des gliflozines ou inhibiteurs des SGLT-2, en essayant de comprendre le mécanisme du bénéfice enregistré dans l'étude EMPA-REG Outcome en termes de réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque observé avec l'empagliflozine et en rapportant les données concernant certains effets secondaires particuliers, l'acidocétose euglycémique et le risque de fractures osseuses, par lequel nous commencerons.

● *Le risque de fracture osseuse*

La particularité de cette session a été que les effets secondaires en termes de risque de fractures osseuses ont été présentés par une membre de la FDA. Cette oratrice a expliqué pourquoi certaines molécules de cette classe et pas d'autres ont eu des mises en garde concernant un risque augmenté de fracture. Elle a ainsi fourni toutes les données disponibles concernant trois molécules de la classe – la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine – concernant les marqueurs de risque de fracture, les analyses densitométriques et, enfin, les incidences de fractures sous traitement en distinguant les types, selon notamment leur origine (chute de plus de sa hauteur ou de sa hauteur par exemple...).

Au terme de l'analyse des données disponibles, il est apparu qu'il n'y a pas de critère prédictif du risque de fracture osseuse et que ce risque ne semble pas être un effet classe. Toutefois, concernant ce dernier élément, il n'est pas certain que les différences constatées entre les molécules leur soient spécifiques et elles pourraient ainsi être liées aux méthodes de recueil des fractures dans les essais d'évaluation. En l'état actuel

des connaissances, une mise en garde a été formulée uniquement pour la canagliflozine concernant une augmentation du risque de fractures, mais la FDA a demandé à ce que le risque de fracture continue à être évalué pour toutes les molécules de la classe.

● *L'acidocétose euglycémique*

L'orateur traitant du risque d'acidocétose euglycémique a rappelé que l'acidocétose est une complication rare et grave du diabète, essentiellement du diabète de type 1. Elle se développe lorsque les besoins en insuline excèdent l'insuline disponible. Cela peut provenir d'une carence spécifique au diabète de type 1 non diagnostiqué ou chez le diabétique de type 1 n'ayant pas pris son insuline, notamment à dose adaptée, ou quand les besoins en insuline sont augmentés (notamment chez le diabétique de type 2). Cette insuffisance en insuline entraîne une lipolyse dont le taux est supérieur à la capacité du foie à métaboliser les acides gras libres, induisant une céto-genèse puis une acidocétose. L'insuffisance en insuline a une autre caractéristique : une augmentation très importante de la glycémie. De ce fait, l'acidocétose se caractérise par une triade : hyperglycémie marquée ($> 13,9$ mmol/L), élévation des concentrations de cétones urinaires et sériques et trou anionique élevé (pH sanguin $< 7,3$).

La particularité de l'acidocétose pouvant survenir sous gliflozines est qu'elle est relativement euglycémique, c'est-à-dire sans élévation majeure de la glycémie : cela est dû au fait que les gliflozines abaissent la glycémie par un mécanisme indépendant de l'insuline, en éliminant le glucose par une diminution de la réabsorption du glucose filtré par le tube contourné proximal du rein. Les patients sous gliflozines ont donc besoin de moins d'insuline pour contrôler leur glycémie et auront moins d'insuline disponible pour restreindre la lipolyse.

Les facteurs favorisant l'acidocétose euglycémique en cas de prise de gliflo-

zines sont l'existence d'un manque en insuline comme dans le diabète de type 1 d'évolution lente et progressive (diabète auto-immun latent de l'adulte ou LADA) pris à tort pour un diabète de type 2 et donc non traité par insuline, et les situations d'augmentation des besoins en insuline, comme une maladie aiguë, une infection urinaire, un traumatisme, un faible apport alimentaire, une hypovolémie, une insuffisance rénale aiguë et la consommation d'alcool par exemple.

De ce fait, les patients recevant des gliflozines et leur entourage doivent être informés de la nécessité de consulter en urgence en cas de survenue de certains symptômes (nausées, vomissements, douleur abdominale, tachypnée, léthargie...) et, devant ces symptômes, le médecin ne doit pas être faussement rassuré par le fait qu'une glycémie peu augmentée ou normale ne serait pas en faveur d'un diagnostic d'acidocétose qui justifie l'injection rapide d'insuline.

● *La diminution du risque d'insuffisance cardiaque*

Concernant le bénéfice en termes de diminution du risque d'insuffisance cardiaque avec l'empagliflozine, trois grandes hypothèses sont actuellement évoquées :

- la première est celle d'un effet spécifique de la molécule, agissant sur le métabolisme myocardique (avec notamment une augmentation de la production d'ATP) et/ou sur les facteurs neuro-humoraux ou inflammatoires de l'insuffisance cardiaque ;
- la deuxième est celle d'un effet indirect, médié par une action sur la volémie avec hyperfiltration glomérulaire et diminution de la pression artérielle systolique notamment ;
- la troisième est celle d'un effet hasard dû aux modalités de l'essai clinique : erreur de type 1, voire du fait de la prescription de traitements hypoglycémisants augmentant le risque d'insuffisance cardiaque dans le groupe placebo. Le résultat de l'étude CANVAS, allant dans

Congrès – ADA

le même sens que celui de l'étude EMPA-REG Outcome indique que cette hypothèse est peu plausible.

Actualités des insulines : l'étude DEVOTE

L'insuline degludec (non commercialisée seule en France, mais disponible en association fixe avec le liraglutide) a des caractéristiques la différenciant de l'insuline glargine, notamment une demi-vie couvrant la journée *versus* la demi-journée pour la glargine et surtout une variabilité d'action de 20 % *versus* 80 % pour la glargine.

L'étude DEVOTE a eu pour objectif de comparer la sécurité CV de l'insuline degludec à celle de l'insuline glargine. La sécurité CV de l'insuline glargine avait été évaluée dans l'étude ORIGIN dont les résultats ont été publiés en 2012 dans le *NEJM*. L'étude DEVOTE a été conduite en double aveugle chez 7 637 patients diabétiques de type 2 justifiant un traitement par insuline. Le traitement devait être administré en une injection par jour entre le dîner et le coucher.

Le critère primaire évalué comprenait trois événements (décès CV, IDM non fatal et AVC non fatal) avec une hypothèse de non-infériorité (marge à 1,3) et l'étude a été conduite par les événements, devant être arrêtée lorsque 633 événements du critère primaire seraient survenus.

Parmi les patients inclus, 85,2 % étaient en prévention CV secondaire ou avaient une maladie rénale, l'âge moyen était de 65,0 ans, l'HbA1c était en moyenne de 8,4 % et 84 % recevaient de l'insuline.

À 24 mois, les niveaux moyens d'HbA1c étaient similaires dans les deux groupes comparés (7,5 %) mais la glycémie à jeun était en moyenne plus basse chez les patients ayant reçu l'insuline degludec par rapport aux patients ayant reçu l'insuline glargine (1,28 g/L *vs* 1,36 g/L ; $p < 0,001$ pour la différence).

POINTS FORTS

- La place des divers traitements du diabète doit maintenant prendre en compte leurs effets connus dans des évaluations à grande échelle et les traitements bénéfiques doivent avoir une place prioritaire.
- Il n'y a probablement pas d'effet classe entre les diverses molécules d'une classe pharmacologique d'hypoglycémiant.
- Lorsqu'il est fait état d'une stratégie thérapeutique à utiliser prioritairement, l'expression en passe d'être consacrée est "utiliser des molécules ayant démontré un bénéfice clinique", ce qui, en d'autres termes, quand cela n'est pas directement formulé, se résume à l'empagliflozine (molécule non encore disponible en France), au liraglutide et au sémaglutide (molécule non encore disponible en France), et peut-être à la canagliflozine dans les suites des résultats présentés de l'étude CANVAS (molécule non encore disponible en France).
- Il n'est pas certain, voire, dans certains cas, il est improbable que le bénéfice clinique enregistré avec ces molécules passe par la diminution de la glycémie.
- Il reste dommageable que ces traitements aient été principalement évalués en prévention CV secondaire et à court ou moyen terme, alors que presque 80 % des diabétiques sont en prévention CV primaire et que les traitements à leur proposer le sont pour une vie entière. En ce sens, il est souhaitable de pouvoir disposer d'essais cliniques conduits chez des diabétiques en prévention CV primaire.

Au terme d'un suivi médian de 1,99 an, un événement du critère primaire est survenu chez 325 (8,5 %) des patients sous degludec et chez 356 (9,3 %) des patients sous glargine permettant de valider la non-infériorité (HR : 0,91 ; IC95 % : 0,78-1,06 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité).

Les hypoglycémies majeures (évaluées selon des critères préspecifiés) ont été significativement plus fréquentes chez les patients ayant reçu l'insuline glargine (252 patients, 6,6 %) que chez les patients ayant reçu l'insuline degludec (187 patients, 4,9 % ; rapport de risque 0,60 ; $p < 0,001$ pour la supériorité ; *odds ratio* : 0,73 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité).

Les taux d'événements indésirables n'ont pas été différents entre les groupes comparés.

Cette étude montre donc que l'insuline degludec n'est pas inférieure à l'insuline glargine en termes d'incidence d'événements CV majeurs chez les diabétiques de type 2 mais expose à un moindre risque d'hypoglycémie.

L'actualisation des recommandations

L'ADA a une particularité : tous les ans, en début d'année, elle actualise ses recommandations pour la prise

en charge du diabète. Cette année les nouvelles recommandations ont été publiées dans un numéro spécial de la revue *Diabetes Care* de 142 pages. Au chapitre de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2, l'objectif principal reste d'obtenir une cible prédéfinie d'HbA1c et (hors HbA1c très élevée, cas où le recours à l'insuline doit être d'emblée envisagé), la metformine reste le traitement de première intention.

Puis deux recommandations principales sont faites :

- chez les patients n'atteignant pas l'objectif glycémique, l'utilisation de l'insuline ne doit pas être retardée ;
- chez les patients ayant un diabète de type 2 non parfaitement contrôlé de longue date et ayant une maladie CV établie, l'empagliflozine ou le liraglutide doivent être envisagés car ils ont démontré qu'ils peuvent réduire la mortalité CV et la mortalité totale quand ils sont ajoutés aux traitements usuels.

Ainsi, l'avancée majeure des nouvelles recommandations est que les traitements qui doivent être prescrits chez le diabétique en prévention CV secondaire

ne le sont plus en fonction de critères physiopathologiques et/ou de synergie pour diminuer l'HbA1c, mais en fonction du fait qu'ils apportent un bénéfice clinique validé. Une telle recommandation en comporte une autre en creux : s'il faut favoriser le liraglutide, agoniste du GLP-1, c'est donc qu'il ne faut pas utiliser d'inhibiteurs des DPP-4.

■ En synthèse

La diabétologie est maintenant entrée dans l'ère de la médecine fondée sur les preuves. Les présentations dans de nombreuses sessions du congrès de l'ADA 2017 ont été constituées par l'analyse de sous-groupes et de divers critères évalués dans des essais cliniques de grande ampleur, vers des tentatives d'explication des effets observés et vers les implications cliniques de ces observations.

Les résultats de plusieurs essais thérapeutiques contrôlés contribuent déjà à modifier les recommandations pour la prise en charge, notamment en prévention CV secondaire, des diabétiques de type 2. Dans ce cas, les traitements au

bénéfice clinique démontré sont promus comme devant être utilisés prioritairement.

Si la base du schéma thérapeutique reste l'obtention d'une cible prédéfinie d'HbA1c, un mouvement est déjà perceptible vers la prise en compte du bénéfice clinique des traitements et ce, au-delà de leur simple effet sur la glycémie. Les études abouties ne permettent pas d'affirmer qu'il y a un lien puissant entre l'effet sur la glycémie et l'effet clinique des traitements. Elles permettent en revanche d'affirmer qu'il y a des différences d'effets cliniques notables entre les diverses molécules d'une classe d'hypoglycémifiants faisant que les choix thérapeutiques doivent s'orienter vers des molécules spécifiques et non vers des classes thérapeutiques.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

www.realites-cardiologiques.com



+ riche + interactif + proche de vous



Entresto™

sacubitril/valsartan

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg, 97 mg/103 mg
comprimés pelliculés



Agit sur
le cœur
Agit sur
la vie

Entresto™ est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.⁽¹⁾

Entresto™ peut être proposé aux patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG $\leq 35\%$, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.⁽²⁾

Entresto™ est non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de janvier 2017 (demande d'admission à l'étude). Prise en charge selon les conditions définies de l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU de cohorte accordée du 21/04/2015 au 03/01/2016.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™. 2. Avis de la commission de transparence Entresto™ 2016.