

L'année cardiologique

Quoi de neuf pour le cardiologue en diabétologie ?



F. DIÉVART

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Le cardiologue n'a pas vocation à devenir diabétologue et ce qui peut le préoccuper en diabétologie est de savoir si des stratégies thérapeutiques spécifiques de la maladie diabétique peuvent améliorer le pronostic de patients ayant à la fois un diabète de type 2 et une maladie vasculaire et/ou peuvent prévenir la survenue de complications cardiovasculaires (CV) chez des patients ayant un diabète de type 2 sans maladie vasculaire.

Les éléments importants à prendre en compte dans cette approche sont les suivants :

- 25 % des patients ayant une maladie vasculaire stable sont diabétiques de type 2 ;
- 80 % des diabétiques de type 2 sont en prévention CV primaire et le risque d'événements CV est multiplié par 2 à 4 chez ces patients par rapport à des non-diabétiques, toutes choses étant égales par ailleurs ;
- il n'y a pas de valeur d'HbA1c pour laquelle il a été démontré que le pronostic CV est meilleur en deçà qu'au-delà ;
- certains traitements peuvent diminuer la glycémie et majorer le risque d'événements CV majeurs : c'est le cas de certains sulfamides comme le tolbutamide, mais aussi d'un agoniste PPAR, le muraglitazar ; c'est probablement le cas de la rosiglitazone et, enfin, c'est le cas de la saxagliptine qui augmente le risque d'insuffisance cardiaque [1].

En l'état actuel des connaissances et en matière de prise en charge des diabétiques, le cardiologue doit donc raisonner principalement en prenant en compte l'effet, connu ou non, des traitements hypoglycémiant sur le pronostic

de la maladie cardiovasculaire. Pour cela, il a un guide simple : les essais thérapeutiques contrôlés. Il est aidé dans sa démarche car, depuis 2008, tout nouveau traitement hypoglycémiant doit être soumis pour son approbation ou la perpétuation de celle-ci à un essai thérapeutique contrôlé conduit contre placebo permettant de juger s'il est nocif ou non sur le plan cardiovasculaire, voire parfois s'il est supérieur au placebo [2, 3]. Cela permet donc de savoir si des traitements (molécules ou classes thérapeutiques) doivent être utilisés préférentiellement et si certains traitements doivent être évités chez les diabétiques de type 2.

■ Ce que l'on savait avant 2017

Avant que ne soit instituée la nécessité d'essais thérapeutiques contrôlés évaluant la sécurité CV des hypoglycémiant, deux essais thérapeutiques contrôlés seulement avaient évalué des traitements du diabète de type 2 sans avoir pour objectif d'évaluer en parallèle une cible d'HbA1c, ce qui introduit un biais de suivi : les patients affectés au groupe devant avoir la valeur la plus basse étaient suivis de façon plus fréquente que ceux devant avoir une valeur plus usuelle. Ces deux essais sont l'étude PROactive ayant évalué la pioglitazone en prévention CV secondaire et l'étude ORIGIN ayant évalué l'insuline. Dans aucun de ces deux essais, le traitement évalué n'a démontré une diminution significative des événements CV majeurs du critère primaire. L'effet sur le pronostic CV de l'ensemble des autres molécules anciennes et utilisables dans le diabète de type 2 n'est donc pas connu faute d'évaluation de qualité et de puissance suffisantes.

Les essais thérapeutiques conduits depuis 2008 pour évaluer spécifiquement la sécurité CV des nouveaux traitements (incrétines comprenant les inhibiteurs des DPP-4 et les agonistes des récepteurs au GLP-1, et les inhibiteurs de la réabsorption rénale du glucose ou inhibiteurs de le SGLT-2) ont eu des résultats divergents :

>>> Les trois inhibiteurs de la DPP-4 évalués (saxagliptine, sitagliptine et alogliptine) ont un effet neutre sur le pronostic cardiovasculaire (en matière de décès CV, infarctus du myocarde et AVC), mais la saxagliptine augmente significativement le risque d'insuffisance cardiaque : il ne semble donc pas y avoir d'effet classe.

>>> Les études ayant évalué trois agonistes différents des récepteurs au GLP-1 ont eu des résultats divergents : effet neutre du lixisénatide, effet significativement favorable du liraglutide dans l'étude LEADER [4] (avec même une diminution de la mortalité totale) et effet significativement favorable du sémaglutide (mais dans un essai de faible puissance partant d'une hypothèse de non-infériorité avec une valeur supérieure très haute de l'intervalle de confiance à 95 % : 1,8).

>>> Un seul inhibiteur du SGLT-2, l'empagliflozine, a été évalué dans l'étude

L'année cardiologique

EMPA-REG Outcome [5] qui a démontré que cette molécule réduit la mortalité totale, essentiellement par une diminution des décès CV due à la réduction du risque d'insuffisance cardiaque.

Ce qu'a apporté 2017

En 2017, les deux principaux essais thérapeutiques publiés ayant une portée pratique pour les cardiologues ont été les études CANVAS [6] et EXSCEL [7].

Une étude de faible portée pratique pour le cardiologue, l'étude DEVOTE [8] a, quant à elle, démontré que l'insuline degludec n'est pas inférieure à l'insuline glargine en termes d'effets cliniques, mais avec toutefois une diminution du risque d'hypoglycémies sous insuline degludec par rapport à l'insuline glargine.

>>> L'étude CANVAS (**encadré 1**) évaluait un autre inhibiteur du SGLT-2, la canagliflozine, et devait donc permettre de juger si l'effet constaté avec l'em-pagliflozine dans l'étude EMPA-REG Outcome était reproductible et donc était un effet classe.

>>> L'étude EXSCEL devait répondre à la même question concernant les agonistes des récepteurs au GLP-1 avec une question subsidiaire : l'effet observé avec le liraglutide, utilisable en une injection sous-cutanée par jour, peut-il être reproduit avec un autre agoniste des récepteurs au GLP-1, l'exénatide, administrée en une injection sous-cutanée par semaine ? En effet, les différents agonistes des récepteurs au GLP-1 ont des caractéristiques différentes et, parmi celles-ci, leur durée d'action. Certains sont utilisables en une injection par jour, le liraglutide et le lixisénatide, et le résultat neutre enregistré dans l'évaluation du lixisénatide, en contraste de ce qui a été enregistré avec le liraglutide avait, par hypothèse, était attribué à une durée d'action trop courte. D'autres agonistes des récepteurs au GLP-1 sont utilisables en une injection sous-cutanée

L'étude CANVAS : principes et chiffres en bref

- Canagliflozine (5 795 patients) contre placebo (4 347 patients)
- Âge moyen : 63 ans ; prévention CV secondaire : 66 %
- Critère primaire : décès CV, infarctus du myocarde, AVC
- Hypothèse de non-infériorité avec marge supérieure à 1,30
- Suivi moyen : 188 semaines
- Différence moyenne d'HbA1c pendant l'étude entre les groupes : -0,58 % dans le groupe sous canagliflozine
- Différence moyenne de pression artérielle systolique pendant l'étude entre les groupes : -3,93 mmHg dans le groupe sous canagliflozine
- Différence moyenne de poids pendant l'étude entre les groupes : -1,60 kg sous canagliflozine

Encadré 1.

par semaine, et l'effet positif enregistré avec le sémaglutide a contribué à renforcer la valeur de deux hypothèses : celle d'un effet classe parmi les agonistes des récepteurs au GLP-1 et celle de la nécessité d'une durée d'action prolongée pour observer un effet. L'étude EXSCEL allait-elle renforcer la valeur de ces hypothèses ?

1. L'étude CANVAS

Le résultat principal de l'étude CANVAS (**fig. 1**) est de conforter celui de l'étude EMPA-REG Outcome : tous les principaux critères d'efficacité évalués dans les études EMPA-REG Outcome et CANVAS

évoluent dans le même sens sous traitement par rapport au placebo (**fig. 2**).

Dans l'étude CANVAS, sur certains critères comme le critère primaire, l'effet favorable est parfois significatif ; sur d'autres comme la mortalité totale, il n'est pas significatif mais est d'une ampleur approchant à ce qui a été observé dans EMPA-REG Outcome permettant d'envisager que les différences de résultats entre EMPA-REG Outcome et CANVAS sont le fait de différences de puissance.

En revanche, il y a des différences majeures constatées entre la canagli-

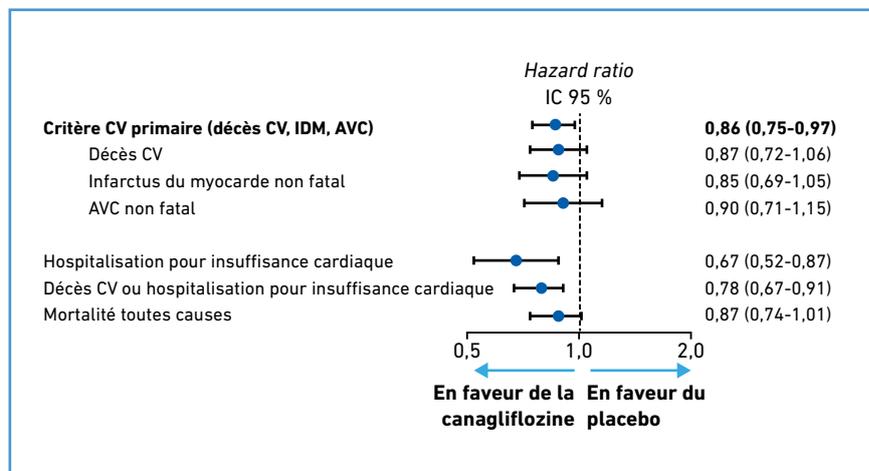


Fig. 1 : Résultats principaux de l'étude CANVAS.

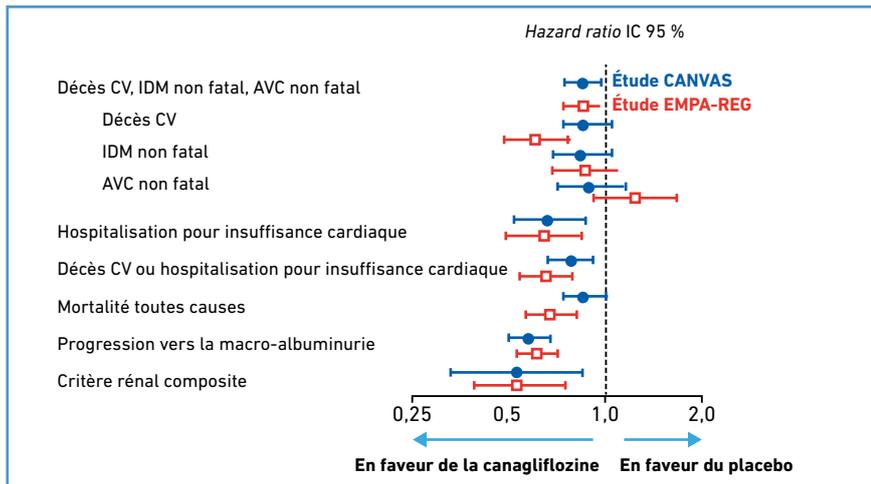


Fig. 2 : Résultats comparés des études EMPA-REG Outcome et CANVAS sur les principaux critères de sécurité.

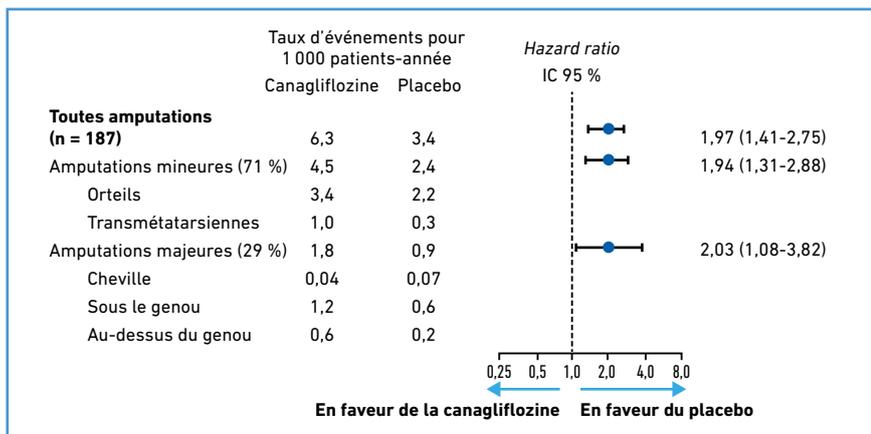


Fig. 3 : Résultats de l'étude CANVAS sur le critère amputation des membres inférieurs.

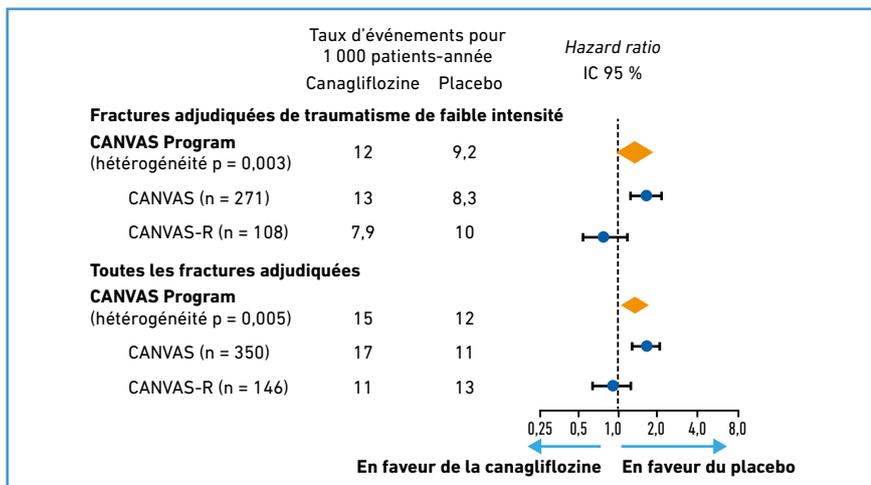


Fig. 4 : Résultats de l'étude CANVAS sur le critère fractures.

flozine et l'empagliflozine que l'on peut, selon son penchant intellectuel, qualifier de différence dans l'efficacité clinique ou de différence dans la sécurité. En effet, dans l'étude CANVAS, les patients traités par la canagliflozine ont eu, comparativement aux patients traités par le placebo, significativement plus d'amputations des membres inférieurs (fig. 3) et plus de fractures (fig. 4).

2. L'étude EXSCEL

Avec une certaine surprise, après les résultats favorables enregistrés avec le liraglutide et le sémaglutide [9], l'étude EXSCEL (**encadré 2**), si elle démontre que l'exénatide n'est pas inférieure au placebo (avec une marge supérieure de non-infériorité à 1,3) en matière d'événements CV majeurs (décès CV, infarctus du myocarde et AVC), ne démontre pas que le traitement est supérieur au placebo (**tableau I**).

Le seul résultat potentiellement significatif constaté dans cette étude est une diminution de la mortalité totale, mais qui peut tout aussi bien être un effet hasard dans une étude où le critère pri-

L'étude EXSCEL : principes et chiffres en bref

- Exénatide (7 356 patients) contre placebo (7 396 patients)
- Âge moyen : 62 ans ; prévention CV secondaire : 73,1 %
- Critère primaire : décès CV, infarctus du myocarde, AVC
- Hypothèse de non-infériorité avec marge supérieure à 1,30
- Suivi moyen : 3,2 ans
- Différence moyenne de HbA1c pendant l'étude entre les groupes : -0,53 % dans le groupe sous exénatide
- Différence moyenne de pression artérielle systolique pendant l'étude entre les groupes : -1,57 mmHg dans le groupe sous exénatide
- Différence moyenne de poids pendant l'étude entre les groupes : -1,27 kg sous exénatide

Encadré 2.

L'année cardiologique

Essais	ELIXA [10]	LEADER [4]	SUSTAIN-6 [9]	EXSCEL [7]
Molécules	Lixisénatide	Liraglutide	Sémaglutide (marge NI: 1,8)	Exénatide
Décès CV, IDM, AVC	1,02 0,89-1,17	0,87 0,78-0,97	0,74 0,58-0,95	0,91 0,83-1,00
Décès CV	0,98 0,78-1,22	0,78 0,66-0,93	0,98 0,65-1,48	0,88 0,76-1,02
IDM non fatals	1,03 0,87-1,22	0,88 0,75-1,03	0,74 0,51-1,08	(+ fatals) 0,97 0,85-1,10
AVC non fatals	1,12 0,74-1,99	0,89 0,72-1,11	0,61 0,38-0,99	(+ fatals) 0,85 0,70-1,03
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,96 0,75-1,23	0,87 0,73-1,05	1,11 0,77-1,61	0,94 0,78-1,13
Décès toutes causes	0,94 0,78-1,13	0,85 0,74-0,97	1,05 0,74-1,50	0,86 0,77-0,97

Tableau I : Résultats comparés des études ayant évalué les agonistes des récepteurs au GLP-1 (en gras, les résultats significatifs ; HR et IC 95 %).

maire n'est pas significativement différent sous traitement et sous placebo.

Conclusions

Depuis 2008, nous avons donc pu disposer, dans une période courte et récente, de l'évaluation contre placebo d'une dizaine de molécules hypoglycémiantes nouvellement commercialisées ou en voie de commercialisation. Au terme de l'année 2017, les conclusions acceptables préalablement aux données acquises en 2017 restent recevables. Nous en rappellerons quelques-unes d'intérêt pour la pratique cardiologique.

>>> La première est que, dans des essais thérapeutiques contrôlés où ils produisent des variations d'HbA1c faibles et sensiblement équivalentes (entre 0,3 et 0,5 % avec des écarts allant de 0,2 à 0,6 %), les traitements hypoglycémiantes exercent des effets cardiovasculaires très différents : certains sont purement neutres, d'autres sont neutres mais ont des effets délétères sur des événements cliniques particuliers devant contri-

buer à ne pas les proposer aux patients diabétiques, et enfin peu ont des effets cliniques clairement favorables. **Il n'y a donc pas d'effet groupe thérapeutique, c'est-à-dire que l'effet sur l'HbA1c ne permet pas de prédire l'effet cardiovasculaire d'un traitement.**

>>> La deuxième est que, considérant le profil d'effet sur les événements cardiovasculaires, principalement ou accessoirement évalués dans les essais cliniques, et compte tenu des différences observées, **il n'y a pas d'effet classe des hypoglycémiantes.**

>>> La troisième est la limite des conclusions précédentes, qui tient au mode d'évaluation des traitements : essais de durée relativement courte, essais conduits dans des populations principalement en prévention cardiovasculaire secondaire, essais manquant potentiellement de puissance, essais contre placebo certes, mais dans lesquels l'HbA1c devait être prise en compte chez les patients du groupe placebo, ce qui a conduit à ajouter des traitements hypoglycémiantes dans les groupes placebos... **Toutes les conclu-**

sions formulées jusqu'à présent doivent donc être envisagées comme transitoires et pourraient être remises en cause par des évaluations plus pertinentes.

>>> La quatrième est que force est de constater que **l'effet d'un traitement proposé pour diminuer la glycémie** ne peut se résumer à l'effet qu'il exerce sur la glycémie et pour au moins deux raisons : l'absence d'effet groupe thérapeutique et d'effet classe d'une part, et d'autre part, le fait que d'autres critères intermédiaires majeurs sont diversement modifiés par ces traitements comme le poids et la pression artérielle systolique par exemple.

Implications pratiques

Si ces conclusions ont des limites, elles n'en constituent pas moins l'état actuel de la science et le meilleur niveau de connaissance disponible : elles ont donc des implications pour la pratique.

La principale implication est qu'en prévention cardiovasculaire secondaire chez le diabétique de type 2, certains traitements doivent devenir des priorités : le liraglutide actuellement, puis l'empagliflozine lorsqu'elle sera enfin disponible. D'autres traitements peuvent être envisagés du fait de leur profil de sécurité CV tout en sachant qu'il n'est pas utile d'associer un inhibiteur des DPP-4 et un agoniste des récepteurs au GLP-1. Enfin, d'autres traitements doivent être évités, voire arrêtés.

En prévention cardiovasculaire primaire, chez le diabétique de type 2, nous ne disposons pas encore de données permettant d'être certain qu'une stratégie hypoglycémiante en elle-même, ou qu'une stratégie hypoglycémiante plutôt qu'une autre, ou qu'une molécule hypoglycémiante plutôt qu'une autre apporte un bénéfice cardiovasculaire avéré et fiable. Les attitudes thérapeutiques proposées restent donc des attitudes consensuelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. SCIRICA BM *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013;369:1317-1326.
2. Food and Drug Administration. Guidance for industry diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/UCM071627.pdf>
3. ZANNAD F *et al.* Assessment of cardiovascular risk of newdrugs for the treatment of diabetes mellitus: risk assessment vs. risk aversion. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016;2:200-205.
4. MARSO SP *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
5. ZINMAN B *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:2117-2128.
6. NEAL B *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017;377:644-657.
7. HOLMAN RR *et al.* Effects of Once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017;377:1228-1239.
8. MARSO SP *et al.* Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017;377:723-732.
9. MARSO SP *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:1834-1844.
10. PFEFFER MA *et al.* Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2015;373:2247-2257.

Conflits d'intérêts de l'auteur : 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.