

L'année cardiologique

Quoi de neuf pour le cardiologue dans le diabète ?



F. DIÉVERT

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Des recommandations et des essais

Depuis décembre 2008, l'agence d'enregistrement américaine des médicaments, la FDA, exige que les nouveaux traitements destinés aux patients ayant un diabète de type 2 soient évalués quant à leur sécurité cardiovasculaire (CV) dans des essais thérapeutiques pertinents. L'évaluation de ces molécules doit être conduite contre placebo dans des essais de non-infériorité ayant comme marge supérieure de non-infériorité une valeur de 1,30 : en d'autres termes, ces molécules doivent être éva-

luées dans des essais thérapeutiques contrôlés, conduits en double aveugle contre placebo, afin de démontrer qu'ils n'augmenteraient pas de plus de 30 % le risque d'événements CV majeurs. Les trois grandes classes thérapeutiques récemment développées sont donc évaluées selon ces critères : les inhibiteurs du sodium-glucose cotransporter 2 ou inhibiteurs du SGLT-2 ou gliflozines, et les incrétines comprenant les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase de type 4 ou iDDP-4 et les agonistes des récepteurs au glucagon-like peptide-1 ou AR-GLP-1 (voir **tableau I** concernant ces molécules et les noms des essais d'évaluation).

Depuis 2013, une dizaine d'essais thérapeutiques de ce type sont terminés et ils ont eu des résultats discordants en matière de bénéfice et/ou de risque. Les résultats de ces essais peuvent être résumés comme suit :

– concernant les gliflozines, 2 essais thérapeutiques – EMPA-REG OUTCOME et le programme CANVAS – ont démontré que les molécules évaluées, respecti-

Dénomination commune internationale	Nom commercial en France	Nom de l'étude d'évaluation de sécurité CV
Gliflozines		
Empagliflozine	Non commercialisée en France	EMPA-REG OUTCOME
Canagliflozine	Non commercialisée en France	Programme CANVAS
Dapagliflozine	Non commercialisée en France	DECLARE
Ertugliflozine	Non commercialisée en France	VERTIS-CV
Inhibiteurs de la DDP-4		
Saxagliptine	Ongliza®	SAVOR
Sitagliptine	Januvia®, Xeluvia®	TECOS
Alogliptine	Non commercialisée en France	EXAMINE
Linagliptine	Non commercialisée en France	CARMELINA (vs placebo) CAROLINE (vs glimépiride)
Vildagliptine	Galvus®	Pas d'essai de ce type trouvé dans clinicaltrials.gov
Omarigliptine	Non commercialisée en France	OMNEON
Agonistes des récepteurs au GLP-1		
Liraglutide	Victoza®	LEADER
Lixisenatide	Byetta®	ELIXA
Semaglutide	Non commercialisée en France	SUSTAIN-6
Exénatide	Bydureon®	EXSCEL
Albiglutide	Non commercialisée en France	HARMONY
Dulaglutide	Trulicity®	REWIND

Tableau I : Les molécules évaluées dans des essais de sécurité cardiovasculaire.

vement l'empagliflozine et la canagliflozine, réduisent significativement par rapport au placebo le risque d'événements CV majeurs et cela essentiellement par une réduction du risque d'insuffisance cardiaque (hospitalisation et/ou décès par insuffisance cardiaque). Toutefois, la canagliflozine augmente significativement le risque d'amputation des membres inférieurs et de fractures osseuses, effets non constatés avec l'empagliflozine;

– concernant les iDPP-4, 3 essais thérapeutiques – SAVOR, EXAMINE et TECOS – ont permis de conclure à la non-infériorité CV des molécules évaluées, respectivement, la saxagliptine, l'alogliptine et la sitagliptine. Toutefois, la saxagliptine augmente significativement le risque d'insuffisance cardiaque;

– concernant les AR-GLP-1, les 4 essais aboutis – ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6 et EXSCEL – évaluant respectivement

le lixisénatide, le liraglutide, le sémaglutide et l'exénatide, ont des résultats discordants. Deux essais, LEADER et SUSTAIN-6, montrent un bénéfice des molécules évaluées, en matière de réduction des événements CV majeurs, essentiellement des événements athérombotiques, sans réduction du risque d'insuffisance cardiaque, alors que les 2 autres essais, s'ils démontrent la non-infériorité des molécules évaluées, ne rapportent pas leur supériorité sur le risque d'événements CV majeurs.

De ce fait, au terme de ces essais, les données qui étaient attendues dans le domaine de la prise en charge du diabète de type 2 en 2018 concernaient 3 interrogations :

– comment expliquer les différences de résultats des essais thérapeutiques contrôlés ?

– comment appliquer ces résultats à la

pratique : en d'autres termes, comment ces nouvelles données seront interprétées et prises en compte dans les recommandations pour la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 ?

– de nouveaux essais thérapeutiques contrôlés permettront-ils de mieux comprendre les différences potentielles entre les molécules ? Permettront-ils de mieux comprendre quels patients doivent être traités, et ce, plutôt avec une molécule qu'avec une autre ?

Pourquoi des différences de résultats entre les essais thérapeutiques contrôlés ?

En 2018, la littérature a été abondante en matière de commentaires des essais thérapeutiques contrôlés récemment aboutis dans le diabète de type 2 ou de travaux de recherche fondamentale

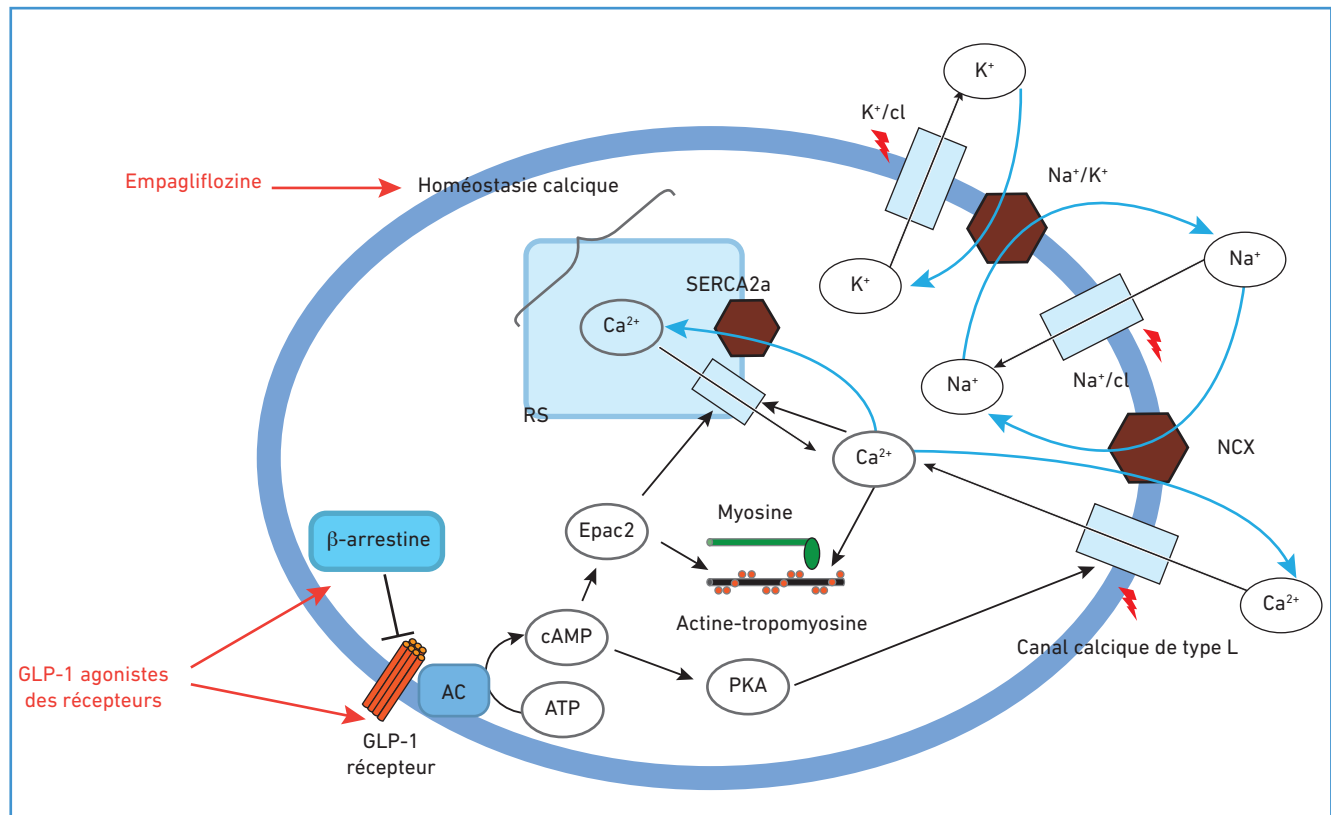


Fig. 1: Actions de l'empagliflozine et des agonistes des récepteurs au GLP-1 sur le cardiomyocyte (d'après: *BioMed Research International*; <https://doi.org/10.1155/2017/1253425>).

L'année cardiologique

tendant à expliquer les raisons des différences entre les résultats des divers essais thérapeutiques contrôlés.

Aucune de ces publications ne permet de conclure, malgré la présentation de grands schémas physiopathologiques potentiellement explicatifs (**fig. 1**). Ainsi, 3 pistes continuent d'être envisagées : une différence dans les caractéristiques des essais et/ou des patients inclus dans ces essais, un effet métabolique spécifique des molécules (**fig. 1**) et, enfin, une résultante des divers effets non glycémiques des molécules (baisse de la pression artérielle ou non, diminution du poids ou non, diminution du volume plasmatique ou non...).

Les effets constatés notamment avec les gliflozines en matière de réduction du risque d'insuffisance cardiaque, bien que non expliqués, ont toutefois conduit à débiter des essais thérapeutiques contrôlés contre placebo, spécifiquement chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, qu'ils aient ou non un diabète, et que l'insuffisance cardiaque soit à fraction d'éjection préservée ou non comme dans les études DAPA-HF et DELIVER avec la dapagliflozine et EMPEROR (*Reduced* et *Preserved*) avec l'empagliflozine.

En matière d'évaluation des effets des traitements du diabète de type 2, un intéressant article de commentaire est paru dans la revue *Circulation* en janvier 2018. Il rend compte des effets non glycémiques de la metformine, notamment de ses effets anti-inflammatoires. Cet article fait la synthèse des essais thérapeutiques ayant évalué la metformine chez des patients n'ayant pas de diabète de type 2 (5 essais ayant enrôlé au total 1 076 patients) et qui, globalement, n'ont pas montré de bénéfice de la molécule sur les divers critères primaires évalués : pic de VO₂ dans l'insuffisance cardiaque, épaisseur intima-média carotidienne, fraction d'éjection ventriculaire gauche... Il nous informe également de l'existence d'un grand essai thérapeu-

tique conduit en double aveugle contre placebo, évaluant la metformine chez 7 868 patients ayant une hyperglycémie à jeun, sans diabète toutefois, en prévention CV secondaire avec comme critère primaire les événements CV majeurs. Il s'agit de l'étude VA-IMPACT qui a débuté en 2018 et dont les résultats sont attendus pour 2024.

■ Les recommandations

1. Ce qui a fait controverse : la bataille de la cible glycémique

● Le pavé dans la mare de l'American College of Physicians

C'est le 6 mars 2018 qu'ont été publiées en ligne les recommandations de l'*American college of physicians* (ACP) dans *Annals of Internal Medicine* concernant les objectifs d'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients diabétiques de type 2. Elles ont rapidement fait polémique. Les principales propositions ou grands principes de ces recommandations sont les suivants :

- les médecins qui prennent en charge le diabète de type 2 doivent adopter des objectifs glycémiques personnalisés reposant sur une évaluation des traitements, les préférences des patients, la charge du traitement et le coût des soins ;
- l'objectif est d'atteindre un niveau d'HbA1c entre 7 et 8 % chez la plupart des patients ;
- il faut envisager de diminuer le traitement chez les patients chez lesquels l'HbA1c est inférieure à 6,5 % ;
- une HbA1c inférieure à 7 % peut être dangereuse à long terme chez les patients diabétiques ;
- le principe est de traiter pour minimiser les symptômes en rapport avec la glycémie et d'éviter d'avoir une cible d'HbA1c chez les patients dont l'espérance de vie est de moins de 10 ans, car les dangers dépassent alors les bénéfices.

On aura compris que les éléments qui ont fait controverse sont des cibles relative-

ment élevées d'HbA1c, le fait de proposer de diminuer le traitement si l'HbA1c est en dessous d'une valeur (6,5 %) considérée comme cible dans certaines recommandations d'autres sociétés savantes et, enfin, de ne pas surveiller l'HbA1c chez certains patients, tous éléments allant à l'encontre de nombreuses autres recommandations.

Les auteurs de ces recommandations ACP justifient leurs choix par une phrase simple : *"Aucun essai thérapeutique n'a démontré qu'atteindre une valeur d'HbA1c inférieure à 6,5 % chez les patients diabétiques améliore le pronostic clinique."* Et ils rappellent qu'un des rares essais ayant eu cet objectif a démontré une augmentation de la mortalité totale et de la mortalité cardiovasculaire chez les patients ayant atteint des valeurs d'HbA1c inférieures à 6,5 %.

En mettant ces recommandations en perspective avec ce que proposent d'autres sociétés savantes (**tableau II**), les divergences sont notables alors que toutes prétendent proposer une attitude reposant sur les données validées de la science. Ce qui peut expliquer ces différences est le fait que l'ACP applique strictement les résultats bruts des essais cliniques alors que la plupart des autres sociétés savantes minimisent ces résultats bruts en prenant appui sur des éléments physiopathologiques et des analyses complémentaires ou en sous-groupes ou en sous-critères des essais défavorables à l'hypothèse glycémique. L'hypothèse glycémique postule que c'est l'élévation de la glycémie en elle-même qui est le vecteur des complications au long cours associées à la maladie diabétique et qu'il faut donc réduire la glycémie pour améliorer le pronostic de la maladie. Les membres de l'ACP ne semblent pas du même avis et veulent faire reposer la prise en charge du diabète sur l'évitement de certaines complications comme aux premiers temps du traitement du diabète : éviter les hypoglycémies, la diurèse osmotique, le coma hyperosmolaire et l'acidocétose.

Sociétés/sponsor	Cible d'HbA1c	En cas d'espérance de vie inférieure à 10 ans, risque d'hypoglycémie ou multiples comorbidités
ACP	7-8 %	Traiter pour minimiser les symptômes
AACE/ACE	< 6,5 %	7-8 %
ADA	< 7 %	< 8 %
ISCI	< 7 % à < 8 %	< 8 %
NICE	6,5 %	7 Évaluer la balance bénéfice/risque
SIGN	7 %	Évaluer la balance bénéfice/risque
VA/DoD	6,0-7,0 %	7-8 % si espérance de vie inférieure à 10 ans 8-9 % si espérance de vie inférieure à 5 ans avec des comorbidités

ACP : American college of physicians ;
AACE/ACE : American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinologists ;
ADA : American diabetes association ;
ISCI : Institute for clinical systems improvement ;
NICE : National institute for health and care excellence ;
SIGN : Scottish intercollegiate guidelines network ;
VA/DoD : US department of veterans affairs and Department of Defense.

Tableau II : Cibles d'HbA1C pour la prise en charge du diabète de type 2 chez des adultes non enceintes, dans plusieurs recommandations.

Plus encore, pour “enfoncer le clou” concernant la comparaison entre leurs recommandations et celles d'autres sociétés savantes, 6 membres de l'ACP ont évalué ces dernières selon une grille de qualité (AGREE II). Cette évaluation se terminait par une question posée aux 6 membres : “Recommanderiez-vous d'utiliser cette recommandation en pratique?”. Et les réponses ont été 6 “non” pour les recommandations de l'AACE/ACE ; 1 “oui”, 1 “non” et 4 “oui avec modifications” pour celles de l'ADA ; 3 “oui” et 3 “oui avec modifications” pour celles de l'ISCI, du NICE, du SIGN et du VA/DoD.

● Problèmes posés et remises en cause

Les recommandations de l'ACP soulèvent donc ouvertement plusieurs problèmes et remettent en cause certaines pratiques, allant même jusqu'à indiquer que plusieurs des recommandations jusqu'alors disponibles sur le sujet sont de mauvaise qualité.

>>> Le premier problème posé est que le socle de la prise en charge du diabète est fondé sur le contrôle de la glycémie, donc sur l'hypothèse glycémique. En relevant les cibles glycémiques, ces recommandations indiquent que cette hypothèse n'est

donc pas validée, ce qui va à l'encontre du paradigme actuel. Elles remettent en cause l'objectif glycémique comme élément majeur de la prise en charge du diabète de type 2. Dans une interprétation reposant sur une analyse brute des données disponibles, ces recommandations sont fidèles aux données validées de la science car, comme elles l'indiquent, aucune étude n'a jamais validé de façon indiscutable l'effet clinique bénéfique d'une cible d'HbA1c basse.

>>> Le deuxième problème est que ces recommandations induisent maintenant ouvertement une perplexité chez les médecins. Alors que le langage dominant proposait que tous les diabétiques aient une HbA1c inférieure à 7 % (voire, pour les plus rigoristes, une HbA1c inférieure à 6,5 %), il existe désormais pratiquement autant de cibles d'HbA1c que de recommandations (**tableau II**). Il y a donc tout autant de points de vue différents sur les données acquises de la science en ce qui concerne la prise en charge du diabète de type 2 que de façons de les interpréter. Ce simple constat traduit de nouveau le fait qu'aucune étude n'a jamais validé de façon indiscutable l'effet bénéfique d'une cible basse d'HbA1c.

Et que, donc, toute cible d'HbA1c n'est qu'une interprétation de ces données, une valeur arbitraire.

>>> La troisième remise en cause est celle de messages relayés par une industrie fonctionnant autour du contrôle de la glycémie par les dosages réguliers de l'HbA1c (tels qu'encouragés en France par la Haute Autorité de santé mais aussi par les caisses d'assurance maladie dans le cadre du programme SOPHIA) et de la glycémie, et reposant sur les nombreux dispositifs de dosage de la glycémie commercialisés pour les patients. Ce dernier marché concerne les autotapeurs (dont il existe au moins 35 modèles différents avec des prix oscillant entre 7 et 50 euros), les lancettes et surtout les lecteurs de glycémie (dont il existe au moins 47 modèles différents avec des prix oscillant entre 13 et 90 euros).

2. Ce qui tend à faire consensus : les nouveaux traitements bénéfiques en prévention secondaire

● Vers l'utilisation préférentielle de nouveaux traitements

Depuis 2013, date des résultats des premières études ayant évalué la sécu-

L'année cardiologique

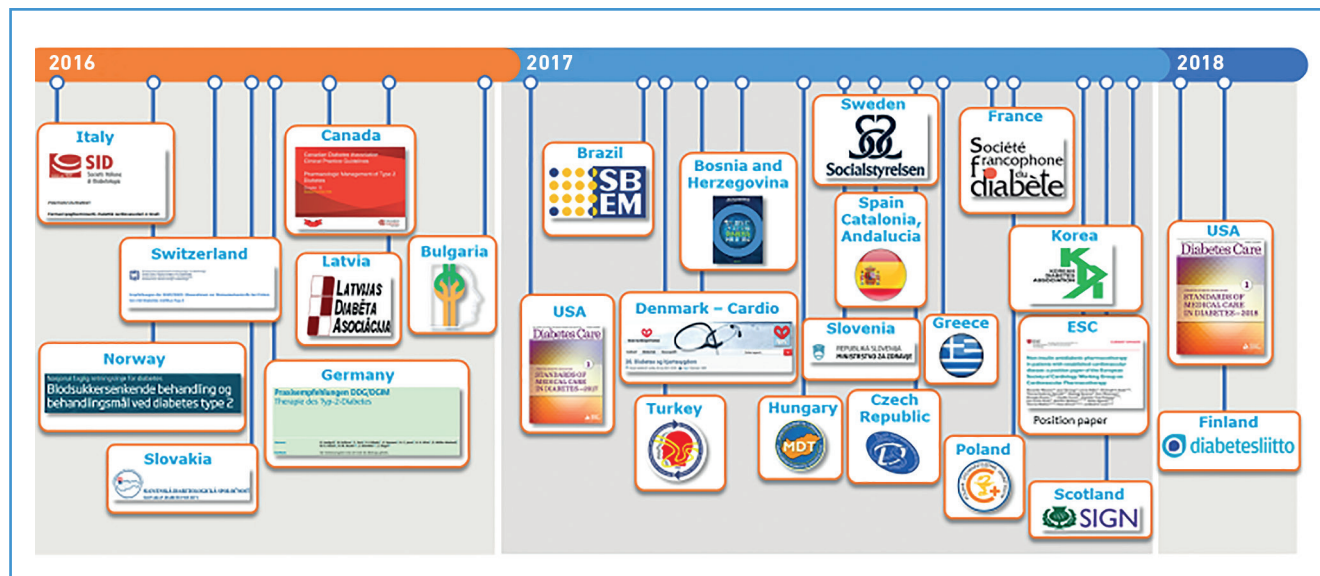


Fig. 2 : Date d'actualisation des recommandations de pratique clinique pour la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 ayant pris acte des résultats des essais thérapeutiques d'évaluation de la sécurité CV des hypoglycémifiants.

rité CV des hypoglycémifiants, il est apparu qu'à diminution sensiblement équivalente d'HbA1c et comparative-ment au placebo, certains traitements sont neutres en matière d'effet CV, d'autres sont délétères (comme la saxagliptine qui augmente le risque d'insuffisance cardiaque et la canagliflozine qui augmente le risque d'amputation des membres inférieurs) et d'autres encore diminuent le risque d'événements CV majeurs. Ces études ont été effectuées chez des patients soit majoritairement, voire exclusivement, en prévention CV secondaire, soit ayant une altération de la fonction rénale.

Dès lors, et depuis 2016 (**fig. 2**), plusieurs recommandations de pratique clinique pour la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 ont été mises à jour.

Les dernières recommandations en date ont été publiées le 4 octobre 2018, conjointement par l'ADA (*American diabetes association*) et l'EASD (*European association for the study of diabetes*). Les principaux éléments de ces recommandations sont les suivants :

– la métformine reste le traitement de première intention ;

– en deuxième intention, si le patient n'est pas à la cible glycémique sous métformine, le médecin doit se poser une question : *“Le patient est-il en prévention CV secondaire ou a-t-il une altération de la fonction rénale ?”* Le choix du traitement de deuxième intention dépend alors de la réponse à cette question ;

– dans l'affirmative, le traitement à utiliser est une molécule ayant démontré qu'elle apporte un bénéfice clinique en prévention CV secondaire ou en cas d'altération de la fonction rénale. Et les traitements à utiliser prioritairement sont alors clairement précisés non pas en matière de classe thérapeutique mais en matière de molécule.

Par conséquent, si le patient est en prévention CV secondaire, il est proposé d'utiliser un AR-GLP-1 avec, par ordre de préférence, le liraglutide dont les preuves du bénéfice sont supérieures à celles obtenues avec le sémaglutide, dont les preuves du bénéfice sont elles-mêmes supérieures à celles obtenues avec l'exénatide à libération prolongée. En matière de gliflozines, la préférence, selon les mêmes critères, devra aller à l'empagliflozine par rapport à la canagliflozine.

Si le patient a une altération de la fonction rénale, il faudra utiliser prioritairement une gliflozine pour laquelle on possède la preuve qu'elle réduit la progression de la maladie rénale, ou, si elle est contre-indiquée ou non préférée, un AR-GLP-1 dont le bénéfice sur la fonction rénale est démontré.

Ces recommandations sont concordantes avec les actualisations des nombreuses autres recommandations depuis 2 ans, mais elles sont aussi plus précises, en ce sens qu'elles indiquent clairement les molécules à utiliser.

Concernant les patients qui ne sont pas en prévention CV secondaire ou qui n'ont pas d'altération de la fonction rénale, les schémas thérapeutiques de deuxième intention sont beaucoup plus diversifiés.

Et, ainsi, en 2018, la prise en charge thérapeutique du diabète est clairement devenue une affaire de choix entre diverses molécules dont certaines doivent être utilisées en priorité (sinon exclusivement ?) lorsqu'un patient est en prévention CV secondaire ou s'il a une altération de la fonction rénale.

Les nouveaux essais thérapeutiques contrôlés contre placebo

1. L'étude HARMONY : évaluation d'un agoniste des récepteurs au GLP-1

● Méthode et résultats

Les résultats de l'étude HARMONY ont été présentés lors des sessions scientifiques de l'EASD concomitamment à leur publication dans le *Lancet* le 2 octobre 2018. La molécule évaluée en double aveugle contre placebo est l'albiglutide, un AR-GLP-1 actif en 1 injection sous-cutanée par semaine. Dans cet essai multicentrique international, 9463 patients, âgés d'au moins 40 ans, ont été inclus, tous étaient en prévention CV secondaire.

Après la survenue d'au moins 611 événements du critère primaire (décès CV, infarctus du myocarde ou AVC), l'étude a été arrêtée au terme d'un suivi moyen de 1,6 ans : 338 événements étaient survenus dans le groupe albiglutide et 428 dans le groupe placebo (7 % vs 9 % ; HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,68-0,90) satisfaisant donc à la fois aux critères de non-infériorité ($p < 0,0001$) et de supériorité ($p = 0,0006$).

Les résultats sur les critères secondaires sont rapportés dans le **tableau III** qui les met en perspective avec ceux des

autres études abouties ayant évalué des AR-GLP-1. Cette comparaison doit être nuancée de deux remarques :

- la première est que l'étude SUSTAIN-6 n'était pas *stricto sensu* une étude de grande ampleur d'évaluation de la sécurité CV du sémaglutide, il s'agissait d'une étude de pré-enregistrement avec une marge de non-infériorité préétablie à 1,80 (et non à 1,30 comme il est demandé pour les études d'évaluation de sécurité CV) ;
- la seconde est que, dans l'étude HARMONY, les résultats concernant les infarctus du myocarde et les AVC prennent en compte tous les événements, fatals ou non, alors que dans les autres essais les résultats ne comptabilisent que les infarctus du myocarde et les AVC non fatals.

● Commentaires

>>> Un élément remarquable de cette étude est que le bénéfice clinique, qui s'exprime par la réduction des événements athérothrombotiques, apparaît rapidement, en 1,5 an, alors qu'il avait été envisagé qu'il fallait au moins une décennie pour obtenir un bénéfice CV dans la prise en charge du diabète par une stratégie de baisse de la glycémie. La baisse de la glycémie a été relativement modique dans cette étude, mais dans la limite supérieure de la fourchette des baisses d'HbA1c des autres essais de

ce type : fourchette moyenne de 0,3 à 0,5 point de différence d'HbA1c, fourchette large de 0,2 à 0,6 point et, dans HARMONY, différence d'HbA1c entre les groupes de 0,63 point à 8 mois et de 0,52 point à 16 mois.

>>> Un deuxième élément remarquable de cette étude est que, contrairement à ce qui avait été constaté dans les autres essais évaluant des AR-GLP-1, il n'a pas été mis en évidence de diminution du poids et/ou de la pression artérielle systolique (PAS) sous albiglutide par rapport au placebo. Cet élément est très important car, dès lors que l'étude démontre que la molécule apporte un bénéfice clinique et que ces deux paramètres ne sont pas différents entre les groupes, un effet clinique médié par le poids ou la PAS peut être exclu. L'effet clinique de l'albiglutide, et par là-même des AR-GLP-1, est-il médié par la baisse de la glycémie ou par un mécanisme spécifique indépendant de la baisse de la glycémie ?

>>> Un troisième élément est aussi à remarquer : en 2017, le laboratoire développant la molécule a pris la décision de ne plus la commercialiser dans les pays où elle était disponible tout en poursuivant l'étude HARMONY. La raison invoquée a été d'ordre économique, la molécule n'ayant pas satisfait aux retours sur investissements envisagés.

Essais	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY
Molécules	Lixisénatide	Liraglutide	Sémaglutide (marge NI:1,8)	Exénatide	Albiglutide
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	0,78 (0,68-0,90)
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	0,93 (0,73-1,19)
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	0,75 (0,61-0,90) (IDM fatals ou non)
AVC non fatals	1,12 0,74-1,99	0,89 0,72-1,11	0,61 0,38-0,99	(+ fatal) 0,85 0,70-1,03	0,86 (0,66-1,14) AVC fatals ou non
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	NP
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	0,95 (0,79-1,16)

Tableau III : Résultats des essais thérapeutiques évaluant la sécurité CV des agonistes des récepteurs du GLP-1.

L'année cardiologique

Le laboratoire va-t-il changer d'avis après les résultats de l'étude HARMONY ?

2. L'étude CARMELINA : évaluation d'un inhibiteur des DPP-4

Les principaux résultats de l'étude CARMELINA ont été présentés le 4 octobre 2018 lors des sessions scientifiques de l'EASD et publiés le 9 novembre 2018 dans le JAMA. Cette étude évaluait la sécurité CV de la linagliptine, un iDDP-4, par rapport au placebo chez 6 979 diabétiques de type 2 à haut risque CV et ayant pour 74 % d'entre eux une altération de la fonction rénale, 57 % des patients étaient en prévention CV secondaire. Dans cette étude, 43 % des patients avaient un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 45 mL/min/1,73 m² et 15,2 % un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m².

Au terme d'un suivi médian de 2,2 ans et comparativement au placebo, l'étude a démontré la non-infériorité de la linagliptine concernant le critère primaire (décès CV, infarctus du myocarde et AVC), mais pas la supériorité (854 événements totalisés; HR: 1,02; IC 95 % : 0,89-1,17; p = 0,0002 pour la non-infériorité; p = 0,74 pour la supériorité). Il n'y a eu aucune différence significative entre la molécule et le placebo en matière de risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR: 0,90; IC 95 % :

0,74-1,08; p = 0,26) et d'événements rénaux (décès dû à l'insuffisance rénale, évolution vers l'insuffisance rénale terminale ou diminution de plus de 40 % du DFG par rapport à l'état de base: 9,4 % sous linagliptine et 8,8 % sous placebo; HR: 1,04; IC 95 % : 0,89-1,22; p = 0,62). La différence d'HbA1c a été en moyenne de 0,36 point entre les groupes comparés durant l'étude.

Cette étude peut donc être interprétée de deux façons: lorsqu'elle est utilisée dans le traitement du diabète de type 2, la linagliptine n'augmente pas le risque d'événements CV majeurs, ou bien la linagliptine ne réduit pas le risque d'événements CV majeurs. En d'autres termes, elle peut être utilisée avec une sécurité suffisante ou quelle est son utilité clinique dans le traitement du diabète de type 2 ?

Son apport majeur est toutefois d'avoir inclus des patients, ayant dans près de la moitié des cas une insuffisance rénale chronique modérée à sévère, et d'avoir montré la sécurité d'emploi de la linagliptine chez ces patients. Par ailleurs, cette population particulière est celle dont le risque CV est le plus élevé parmi les patients enrôlés dans des essais d'évaluation des hypoglycémiant: taux d'événements du critère primaire de 5,63 % par an et mortalité CV de 3,4 % par an dans le groupe placebo.

Dernier élément, elle suggère la possibilité de certains effets indésirables sérieux de la molécule. Elle n'avait cependant pas la puissance permettant d'évaluer l'imputabilité du traitement dans leur survenue, ce qui justifiera des analyses de larges cohortes post-commercialisation. Dans le groupe traité par rapport au groupe placebo, il y a eu ainsi 7 pemphigoïdes bulleuses vs 0, 9 pancréatites vs 5 et 11 cancers pancréatiques vs 4.

3. L'étude DECLARE : évaluation d'une gliflozine

L'étude DECLARE est la troisième étude évaluant contre placebo la sécurité CV d'une gliflozine. Ses résultats ont été présentés le 10 novembre 2018, lors des sessions scientifiques de l'*American Heart Association* concomitamment à leur publication dans le *New England Journal of Medicine*.

Le **tableau IV** présente les caractéristiques de base des patients enrôlés dans cette étude comparativement à celles des patients enrôlés dans les autres études évaluant contre placebo la sécurité CV d'une gliflozine. Il permet de remarquer deux éléments: DECLARE est l'étude qui a enrôlé le plus grand nombre de patients (presque 2 fois plus de patients en moyenne que chacune des 3 autres études) et c'est l'étude qui a eu le taux le plus élevé de patients en pré-

Études	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE	VERTIS-CV
Molécules	Empagliflozine	Canagliflozine	Dapagliflozine	Ertugliflozine
N	7 034	10 142	17 160	8 238
Âge moyen (ans)	63,1	63,3	63,8	64,4
Hommes	72 %	64,2 %	62,6 %	70 %
HbA1c initiale	8,1 %	8,2 %	8,3 %	8,3 %
Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73 m ²)	74	76,5	86,1	76
Maladie CV	> 99 %	65,6 %	40,6 %	> 99 %
Infarctus du myocarde	47 %	29,2 %	20,9 %	47,9 %
AVC	23 %	12,8 %	6,5 %	21 %
Artérite des membres inférieurs	21 %	20,8 %	6,0 %	23,1 %
Antécédents d'insuffisance cardiaque	10,1 %	14,4 %	9,9 %	23,1 %

Tableau IV : Caractéristiques de base des patients enrôlés dans les études de sécurité CV évaluant contre placebo des gliflozines.

vention CV primaire (soit près de 60 % des patients) alors qu'une autre étude en avait enrôlé 35 % et les deux autres pratiquement 100 %.

Une des caractéristiques importantes de l'étude DECLARE est d'avoir 2 critères primaires d'évaluation : le premier critère comprend les décès CV, les infarctus du myocarde et les AVC non fatals et le second critère comprend les décès CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. De ce fait, les modalités statistiques de cette étude de non-infériorité ont dû être adaptées pour pouvoir passer à l'évaluation de la supériorité pour chacun des deux critères évalués. Les principes choisis ont été de diminuer la valeur de p des analyses sur le premier critère (d'abord à 0,0231 puisque 2 critères primaires sont évalués, puis ensuite à 0,0115 pour analyser le second critère sous réserve d'une puissance maintenue) afin de garantir la puissance des résultats analysés sur le second critère et donc, si cela peut être le cas, d'affirmer la supériorité pour le second critère primaire, sans que celle-ci soit obligatoirement affirmée sur le premier critère.

Cet élément traduit ainsi une évolution majeure parmi les études de non-infériorité demandées par la FDA et par consé-

quent dans l'évaluation des molécules proposées dans le traitement du diabète de type 2 : l'orientation des évaluations se fait tout à la fois sur la sécurité CV de ces molécules et sur la volonté de démontrer qu'elles apportent des bénéfices cliniques spécifiques.

Les investigateurs de l'étude DECLARE ont enrôlé 17 610 patients dont 10 186 (59,4 %) étaient en prévention CV primaire. Le suivi moyen a été de 4,2 ans. Durant l'étude, sous dapagliflozine et par rapport au placebo, le taux d'HbA1c a été en moyenne inférieur de 0,42 point, le poids inférieur de 1,8 kg et la PAS inférieure de 2,7 mmHg.

Les résultats concernant les 2 critères primaires sont les suivants (fig. 3) :

- les taux d'événements du premier critère primaire (décès CV, infarctus du myocarde et AVC) ont été de 8,8 % dans le groupe sous dapagliflozine et de 9,4 % dans le groupe sous placebo (HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,84-1,03 ; p = 0,17) validant la non-infériorité (p < 0,001) mais pas la supériorité du traitement sur ce critère ;
- les taux d'événements du deuxième critère primaire (décès CV et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) ont été de 4,9 % dans le groupe de patients sous dapagliflozine et de 5,6 % dans

le groupe de patients sous placebo (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,73-0,95 ; p = 0,005) validant tout à la fois la non-infériorité du traitement sur ce critère et sa supériorité. Ce résultat est essentiellement dû à une réduction ample et significative du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,73 ; IC 95 % : 0,61-0,88), sans effet significatif sur le risque de décès CV (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,82-1,17).

L'analyse en sous-groupe a montré que les effets sur les critères primaires sont homogènes que les patients inclus soient en prévention CV secondaire ou primaire :

- pour le premier critère primaire : HR : 0,90 (IC 95 % : 0,79-1,20) en prévention secondaire et 1,01 (IC 95 % : 0,86-1,20) en prévention primaire (p = 0,25 pour l'interaction) ;
- pour le second critère primaire : HR : 0,83 (IC 95 % : 0,71-0,98) en prévention secondaire et 0,84 (IC 95 % : 0,67-1,04) en prévention primaire (p = 0,99 pour l'interaction).

Sous traitement et par rapport au placebo :

- il y a eu une réduction significative des événements rénaux (incidence respective de 4,3 % et 5,6 % ; HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,67-0,87) ;

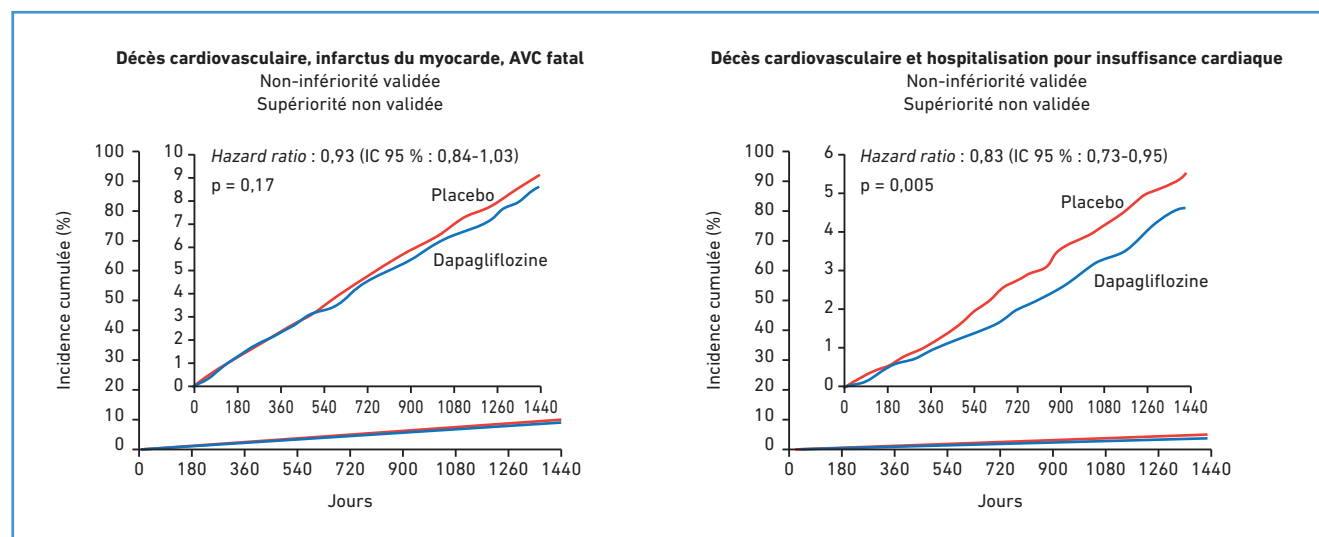


Fig. 3 : Étude DECLARE : résultats sur les 2 critères principaux.

L'année cardiologique

– il n'y a pas eu de différence significative concernant la mortalité totale (incidences respectives de 6,2 et 6,6 % ; HR: 0,95 ; IC 95 % : 0,82-1,04) ;

– il y a eu significativement plus d'acidocétose mais avec un taux absolu faible (0,3 % vs 0,1 % ; $p = 0,02$ pour la différence) ;

– il y a eu significativement plus d'infections génitales conduisant à l'arrêt du traitement ou considérées comme événements indésirables sérieux (0,9 % vs 0,1 % ; $p < 0,001$ pour la différence).

Ce qui fait l'importance de l'étude DECLARE est qu'elle a permis d'enrôler plus de 10 000 patients diabétiques de type 2 en prévention CV primaire et, par là-même, de pouvoir démontrer que la dapaglifozine réduit de façon homogène le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque en prévention CV primaire et secondaire. Cet élément pourrait conduire à faire de cette molécule un traitement à utiliser de façon préférentielle en prévention CV primaire dans le diabète de type 2.

■ En pratique

Au terme de plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué diverses molécules diminuant l'hyperglycémie chez les diabétiques de type 2, et alors que les diminutions d'HbA1c étaient proches dans ces essais, il a été mis en évidence des résultats très dispa-

rates concernant l'effet clinique des molécules : certaines sont globalement bénéfiques, d'autres sont neutres et, enfin, certaines augmentent le risque de certains événements CV majeurs, tels le risque d'insuffisance cardiaque ou le risque d'amputation des membres inférieurs.

Les données acquises de la science permettent en 2018 une conclusion provisoire mais justifiée : dans le traitement du diabète de type 2 par des molécules agissant, entre autres, sur la glycémie, il n'y a tout à la fois **pas "d'effet groupe thérapeutique"** (à baisse similaire de glycémie, la résultante d'effet clinique d'une molécule peut être très différente de celle d'une autre) **et pas "d'effet classe"** (dans chaque classe il a été mis en évidence des divergences de résultats entre les molécules).

Cela est parfaitement illustré par le paradoxe de l'évaluation des molécules agissant sur la voie des incrélines. Dans cette voie, il est actuellement possible d'agir de deux façons :

– la première, en inhibant l'enzyme qui dégrade le GLP-1, c'est-à-dire en inhibant la DPP-4, ce qui augmente la durée de vie et d'action du GLP-1 endogène ;

– et la seconde, en apportant par injection du GLP-1 exogène. Dans les deux cas, l'effet clinique attendu est celui résultant d'une potentialisation de l'action du GLP-1. Or, en utilisant des inhibiteurs des DPP-4, il n'y a aucun effet clinique CV

favorable et même, avec une des molécules inhibant la DPP-4, il y a une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque. De plus, en utilisant certains agonistes des récepteurs au GLP-1 exogènes, il y a un bénéfice clinique majeur (traduit notamment par une diminution de la mortalité totale avec le liraglutide) et relativement précoce (36 mois de suivi moyen dans l'étude LEADER et 18 mois de suivi moyen dans HARMONY).

Ces différences de résultats et/ou paradoxes n'ont pas encore d'explications claires en 2018. Dès lors, on comprend que le traitement du diabète de type 2 est aujourd'hui beaucoup moins une affaire de seuils et de cibles glycémiques (d'où les divergences quasi obligatoires entre les cibles proposées dans les recommandations) qu'une affaire de molécules à utiliser en priorité ou à éviter parmi celles ayant, entre autres, comme effet de diminuer la glycémie (d'où une approche de plus en plus concordante dans la stratégie d'utilisation des molécules hypoglycémiantes dans les recommandations).

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