

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans le diabète ?

Jamais, dans le domaine du diabète de type 2 (DT2) l'évolution des données concernant la prise en charge thérapeutique n'aura été aussi rapide que lors des 6 dernières années, conduisant à une remise en cause des schémas thérapeutiques classiques et ce, au fil de chaque recommandation actualisée depuis l'été 2016.

Après une série d'essais thérapeutiques contrôlés ayant complètement modifié la façon d'envisager le traitement du diabète, est donc venu le temps des méta-analyses puis des mises à jour des recommandations thérapeutiques. Ainsi, par exemple, lors des 12 derniers mois, plus de 10 méta-analyses reprenant les résultats de tout ou partie des essais thérapeutiques récents sont parues, de même que 3 grands textes de recommandations et 2 consensus d'experts, ces derniers ayant comme objectif de guider les cardiologues dans la prise en charge du diabète... sans oublier la parution continue lors de l'année 2019 de nouveaux essais thérapeutiques contrôlés.

L'apport des essais et méta-analyses : une meilleure connaissance des effets et des populations cibles des traitements du diabète de type 2

Les méta-analyses parues lors des derniers mois ont rapidement intégré les données des essais thérapeutiques majeurs publiés lors de l'année 2019. Ces essais et méta-analyses permettent, fin 2019, de savoir ce que l'on peut attendre en matière de bénéfice clinique des 3 dernières classes thérapeutiques com-

mercialisées pour le traitement du diabète : les inhibiteurs des DPP-4 (iDDP-4), les agonistes des récepteurs au GLP-1 (arGLP-1) et les inhibiteurs de la SGLT-2 ou gliflozines.

1. Les arGLP-1 : une classe majeure

● L'étude REWIND

Le principal essai thérapeutique contrôlé, paru en 2019 et évaluant le bénéfice clinique sur le plan cardiovasculaire (CV) d'un arGLP-1, a été l'étude REWIND évaluant le dulaglutide (1,5 mg) actif en une injection sous-cutanée par semaine. Les particularités de cet essai, conduit en double aveugle contre placebo, sont d'avoir évalué d'emblée une hypothèse de supériorité du traitement par rapport au placebo, et non pas d'avoir été conduit comme une étude de sécurité sur le modèle de la non-infériorité, d'avoir enrôlé 9 901 patients âgés en moyenne de 66,2 ans dont l'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'était pas très élevée (moyenne : 7,2 %) et d'avoir inclus 46,3 % de femmes et surtout près de 70 % des patients en prévention CV primaire.

Le critère primaire comprenait les décès CV, les IDM et les AVC non fatals. Au terme d'un suivi moyen de 5,4 ans, son incidence a été significativement réduite sous traitement (594 événements soit 12,0 % sous dulaglutide et 663 soit 13,4 % sous placebo; HR:0,88; IC 95 % : 0,79-0,99; p = 0,026). Surtout, ce résultat a été homogène chez les patients qui avaient une maladie CV avérée et chez ceux qui étaient en prévention CV primaire. Ce résultat tend donc à étendre le



F. DIÉVERT
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

bénéfice de ce traitement, voire de cette classe thérapeutique, aux patients diabétiques en prévention CV primaire.

La mortalité totale n'a pas été significativement modifiée sous traitement (HR:0,90; IC 95 % : 0,80-1,01; p = 0,067).

● Les méta-analyses

D'avril 2019 à juin 2019, l'actualité des arGLP-1 avait été marquée par une méta-analyse parue dans *Circulation*, reprise dans presque toutes les présentations sur le traitement du diabète faites lors du congrès de l'American Diabetes Association en juin 2019. Mais, dès août, il a fallu prendre en compte une nouvelle méta-analyse, parue dans le *Lancet Diabetes and Endocrinology*, qui a intégré les résultats de l'étude REWIND. Ce travail a colligé les données de 7 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 56 004 patients. Il permet d'apporter des réponses actualisées à certaines questions.

● Quels effets cliniques attendre des arGLP-1 ?

D'une façon globale, les arGLP-1 réduisent le risque d'événements CV majeurs (décès CV, IDM et AVC non fatals) de façon significative et en moyenne de 12 % en valeur relative (HR:0,88; IC 95 % : 0,82-0,94; p < 0,001).

L'année cardiologique

Ils permettent de diminuer significativement la mortalité totale (HR : 0,88 ; IC 95 % : 0,83-0,95 ; $p = 0,001$), la mortalité CV (HR : 0,88 ; IC 95 % : 0,81-0,96 ; $p = 0,003$), les AVC fatals ou non (HR : 0,84 ; IC 95 % : 0,76-0,93 ; $p < 0,0001$), les IDM fatals ou non (HR : 0,91 ; IC 95 % : 0,84-1,00 ; $p = 0,043$) et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,91 ; IC 95 % : 0,83-0,99 ; $p = 0,028$). Ce dernier élément est un fait nouveau, non mis en évidence dans chacune des études prises individuellement. La réduction relative du risque est faible en ampleur et les auteurs indiquent qu'il n'est pas possible de déterminer si cet effet est consécutif ou non à la diminution du risque d'IDM.

De plus, les arGLP-1 ont un effet favorable sur le pronostic rénal avec une réduction significative de 17 % en valeur relative (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,78-0,89 ; $p < 0,0001$) des événements rénaux (développement d'une nouvelle macroalbuminurie, diminution de la fonction rénale, progression vers l'insuffisance rénale terminale ou décès de cause rénale).

● Ces traitements exposent-ils à des effets indésirables majeurs ?

En moyenne, il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque d'hypoglycémies sévères, de pancréatites ou de cancers pancréatiques.

● Quels patients tirent bénéfice du traitement ?

Il n'y a pas eu d'hétérogénéité dans l'analyse des sous-groupes, et ainsi, le bénéfice est constaté que les patients soient en prévention CV primaire ou secondaire, que leur HbA1c initiale soit basse ou élevée...

● Y a-t-il un effet classe ?

Le bénéfice clinique est apparu homogène, que les traitements utilisés le soient par voie orale ou injectable et, dans ce

dernier cas, qu'ils soient utilisables en une fois par jour ou une fois par semaine.

2. Les gliflozines : une autre classe majeure

● L'étude CREDENCE

Chez les patients ayant un DT2, l'étude CREDENCE a été l'étude majeure d'évaluation des gliflozines parue en 2019 et pour au moins 3 raisons :

>>> La première est qu'il s'agit du premier essai thérapeutique contrôlé évaluant contre placebo une gliflozine, non pas en matière de sécurité CV, mais sur un autre critère et en matière de supériorité : le pronostic rénal.

>>> La deuxième est que peu de traitements ont démontré pouvoir améliorer le pronostic rénal des patients ayant un DT2, et essentiellement les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2.

>>> La troisième est que cette étude évaluait contre placebo la canagliflozine, déjà évaluée dans l'étude CANVAS dans laquelle il avait été montré une augmentation du risque d'amputation des membres inférieurs sous traitement. Cet effet néfaste allait-il être de nouveau constaté ?

La canagliflozine a été évaluée à la posologie de 100 mg par jour chez des patients ayant une albuminurie comprise entre 300 et 5 000 mg/g de créatinine et, pour être inclus dans l'essai, leur débit de filtration glomérulaire (DFG) devait être compris entre 30 et 90 mL/min pour 1,73 m². Au total, 4 401 patients ont été inclus et suivis en moyenne 2,62 ans. L'essai a montré une diminution significative des événements du critère primaire (maladie rénale terminale, doublement de la créatininémie, décès de cause CV ou rénale) de 30 % (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,59-0,82) et une diminution des événements du critère secondaire rénal (maladie rénale

terminale, doublement de la créatininémie, décès de cause rénale) de 44 % (HR : 0,66 ; IC 95 % : 0,53-0,81).

Les événements CV majeurs (décès CV, IDM et AVC) ont été significativement réduits de 20 % (HR : 0,80 ; IC 95 % : 0,67-0,95). Il n'y a pas eu d'augmentation des amputations des membres inférieurs (HR : 1,11 ; IC 95 % : 0,79-1,56) et ce, alors que le taux d'amputation dans le groupe placebo de l'étude CREDENCE a été 3 fois supérieur à celui du groupe placebo de l'étude CANVAS, et ce, bien que 5 % des patients inclus dans l'étude CREDENCE avaient des antécédents d'amputation et 24 % avaient une artérite des membres inférieurs. Toutefois, dans cette étude, une surveillance particulière des patients avait été programmée concernant l'évolution de l'artérite.

L'étude CREDENCE confirme donc prospectivement le bénéfice des gliflozines sur la fonction rénale, montre que ce bénéfice est ample et rassure sur la sécurité de la canagliflozine. Il n'y a donc à ce jour pas d'explication claire à l'augmentation du risque d'amputation constatée dans l'étude CANVAS.

● Les méta-analyses

La méta-analyse de référence concernant l'apport des gliflozines est parue en février 2019 dans le *Lancet* et à l'heure où cet article est écrit il n'y avait pas eu d'actualisation incorporant les résultats de l'étude CREDENCE. Le travail paru a porté sur 3 essais thérapeutiques ayant inclus 34 322 patients dont 60 % en prévention CV secondaire.

● Quels effets cliniques attendre des gliflozines ?

D'une façon globale, les gliflozines réduisent significativement le risque d'événements CV majeurs (décès CV, IDM et AVC) de 11 % (HR : 0,89 ; IC 95 % : 0,83-0,96 ; $p = 0,0014$), le risque de décès CV ou d'hospitalisation pour insuf-

fisance cardiaque de 23 % (HR : 0,77 ; IC 95 % : 0,71-0,84 ; $p < 0,0001$) et le risque de progression d'une maladie rénale de 45 % (HR : 0,55 ; IC 95 % : 0,48-0,64 ; $p < 0,0001$).

● Ces traitements exposent-ils à des effets indésirables majeurs ?

Sur ce sujet, la conclusion des auteurs de ce travail a été la suivante : il a été mis en évidence une hétérogénéité entre les études concernant le risque d'amputations et de fractures avec une augmentation du risque observée dans une seule étude. Une multiplication par 2 du risque d'acidocétose diabétique (HR : 2,20 ; IC 95 % : 1,25-3,87 ; $p = 0,0060$) a été observée sous gliflozine par rapport au placebo, bien que les taux absolus d'événements aient été faibles (inférieurs à 1 cas pour 1 000 patients-années).

● Quels patients tirent bénéfice du traitement ?

Le bénéfice CV du traitement est essentiellement constaté en prévention CV secondaire alors que le bénéfice sur le risque d'insuffisance cardiaque et sur le risque de progression d'une maladie

rénale est constaté tant en prévention CV secondaire que primaire, que les patients aient des antécédents d'insuffisance cardiaque ou non. Toutefois, le résultat bénéfique est corrélé à la fonction rénale : plus la fonction rénale est altérée, plus grande est la diminution du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et moindre est la réduction du risque de progression de la maladie rénale.

● Ya-t-il un effet classe ?

Le bénéfice clinique a paru homogène quelle que soit la molécule prise en compte, empagliflozine, canagliflozine ou dapagliflozine. Un travail paru en 2^e partie d'année et ayant intégré les résultats de l'étude CREDENCE (fig. 1) indique par ailleurs que tant l'effet CV que l'effet rénal des gliflozines paraît être un effet classe.

3. Les iDPP-4 : toujours aucun bénéfice clinique en vue

Le seul essai thérapeutique concernant les iDPP-4 paru en 2019 est l'étude CAROLINA évaluant respectivement les effets CV de la linagliptine et d'un sulfamide, le glimépiride.

● L'étude CAROLINA

L'étude a été conduite en double aveugle, avec un comparateur actif (le glimépiride) pour évaluer la non-infériorité (marge supérieure à 1,30) de la linagliptine sur le risque d'événements CV majeurs (critère primaire : décès CV, IDM et AVC). Pour être inclus les patients pouvaient être en prévention CV secondaire ou primaire mais ils devaient avoir alors des facteurs de risque de maladie CV associés au diabète. Un total de 6 042 patients âgés en moyenne de 64 ans a été inclus dans cet essai parmi lesquels 42 % avaient une maladie CV. Le suivi moyen a été de 6,3 ans.

Un événement du critère primaire est survenu chez 11,8 % des patients sous linagliptine et chez 12,0 % des patients sous glimépiride (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,84-1,14) validant la non-infériorité ($p < 0,001$) mais pas la supériorité. Il est survenu au moins une hypoglycémie chez 10,6 % des patients sous linagliptine et chez 37,7 % des patients sous glimépiride (HR : 0,23 ; IC 95 % : 0,21-0,26).

Cette étude pose au moins 2 problèmes :

>>> Le premier est celui de son intérêt : pourquoi faire une étude de non-

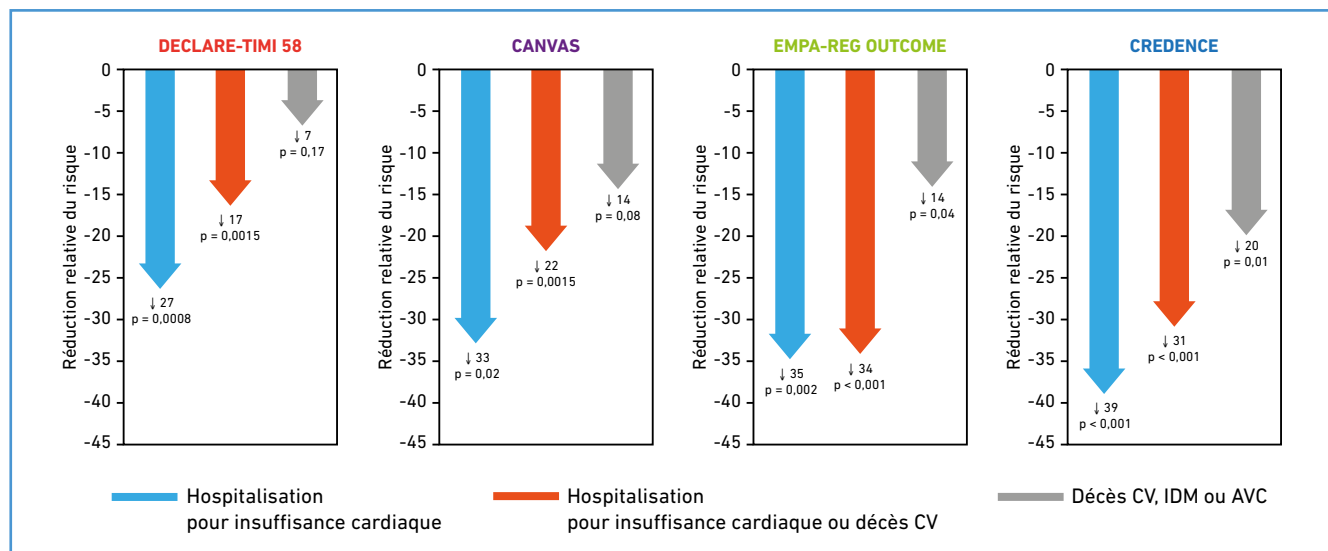


Fig. 1 : Résultats sur les critères cardiovasculaires des 4 essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué une gliflozine contre placebo dans le diabète de type 2.

L'année cardiologique

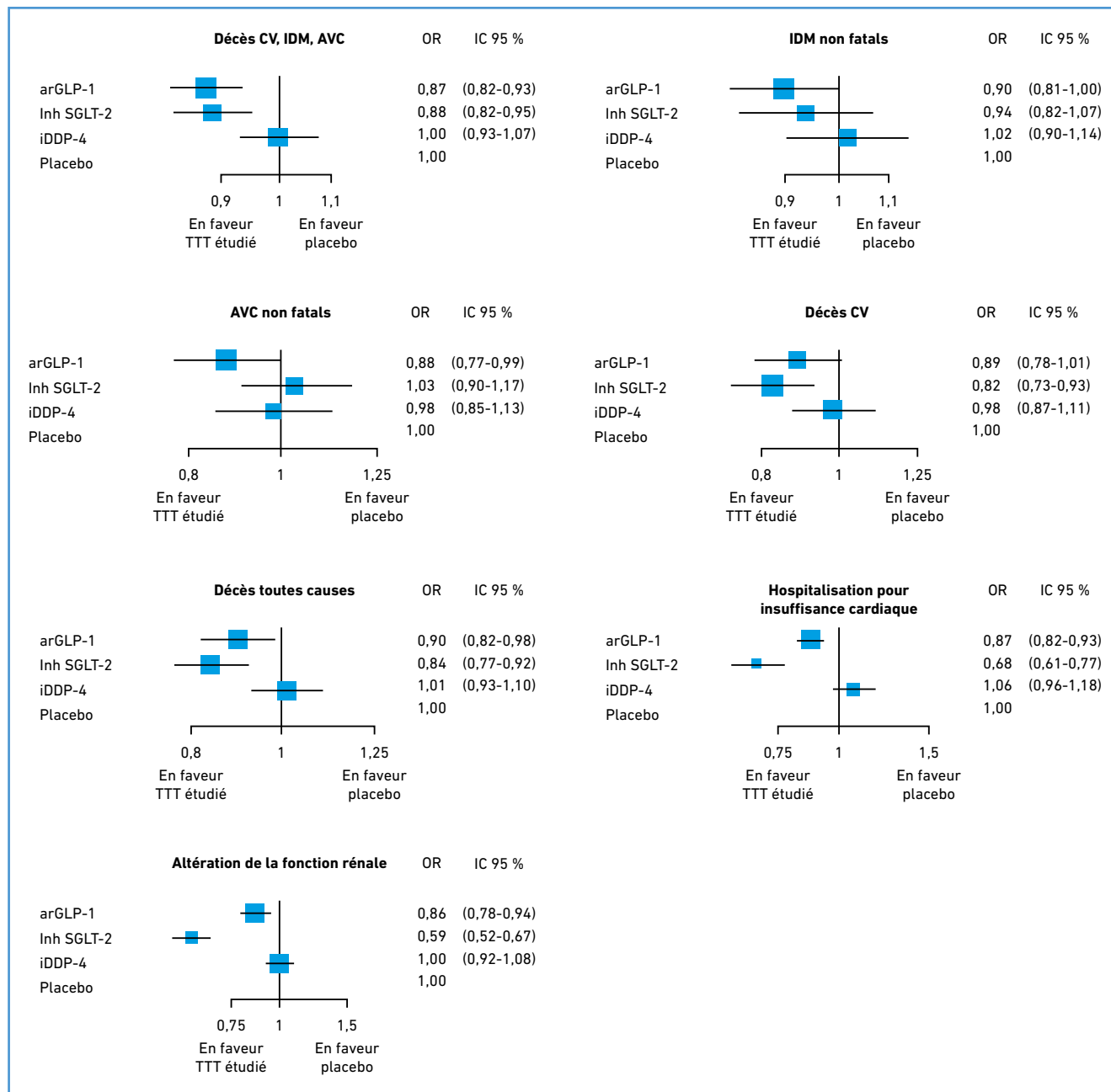


Fig. 2 : Effets respectifs des arGLP-1, des gliflozines et des iDPP-4 sur divers critères cliniques évalués dans des essais contre placebo.

infériorité pour comparer un traitement à un autre dont l'effet clinique n'a jamais été évalué dans un essai thérapeutique contrôlé? Quelle conclusion tirer d'un tel essai? À moins que l'objectif ne soit de démontrer qu'un traitement par iDPP-4 peut remplacer un sulfamide en 2^e intention après la metformine dans la

prise en charge du DT2? Ainsi, le pari fait a pu être d'envisager que le traitement évalué serait supérieur et qu'il deviendrait logique qu'il remplace les sulfamides, ou qu'il serait non inférieur et, comme il était évident qu'il induirait moins d'hypoglycémies, il deviendrait tout aussi logique qu'il remplace les sul-

famides, pari gagnant dans tous les cas, sauf si le sulfamide était supérieur...

>>> Le second a été celui de son interprétation. Ainsi, certains commentateurs ont tenu le raisonnement suivant : il a été démontré en 2018 que la linagliptine n'est pas inférieure au placebo dans

l'étude CARMELINA, la linagliptine répond donc aux critères de sécurité requis, il est maintenant démontré que la linagliptine n'est pas inférieure à un sulfamide, le glimépiride, dans l'étude CAROLINA, donc le glimépiride est un traitement sans risque. De telles extrapolations restent hasardeuses et notamment pour plusieurs raisons comme le fait que, dans l'étude CARMELINA, rien n'exclut que la linagliptine puisse être nocive : le résultat étant un HR à 1,02 avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 0,89 à 1,17, il ne peut être exclu que ce traitement augmente le risque d'événements CV majeurs de 17 %. Le résultat de l'étude CARMELINA, dans l'absolu, indique simplement que la linagliptine ne devrait pas augmenter de plus de 30 % par rapport au placebo le risque d'événements CV puisqu'il s'agit d'un essai de non-infériorité avec une marge supérieure à 1,30. C'est le risque accepté dans les études de non-infériorité évaluant les traitements du diabète. En utilisant des formules mathématiques (du type $\log [RR]$ et $\text{var} [\log RR]$) il devrait être possible de déterminer l'intervalle de confiance à 95 % d'une comparaison potentielle du glimépiride et d'un placebo et de juger du risque potentiel "acceptable" du glimépiride avant de conclure de façon simplifiée qu'il n'est pas nocif.

● Une méta-analyse globale

Au terme de tous ces essais, il a été possible d'effectuer des méta-analyses permettant de connaître l'apport respectif de chacune des 3 classes thérapeutiques par rapport au placebo. L'une de ces méta-analyses est parue dans *Cardiovascular diabetology* (fig. 2). Elle confirme les résultats favorables obtenus avec les arGLP-1 et les gliflozines, mais elle démontre que les iDPP-4 n'apportent globalement aucun bénéfice clinique : pas de réduction des événements CV majeurs (HR : 1,01 ; IC 95 % : 0,93-1,10), pas de réduction des IDM non fatals (HR : 1,02 ; IC 95 % : 0,90-1,14), pas de réduction des AVC non fatals (HR : 1,00 ;

IC 95 % : 0,93-1,07), pas de réduction de la mortalité CV (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,87-1,11), pas de réduction de la mortalité toute cause (HR : 1,01 ; IC 95 % : 0,93-1,10), pas de réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR : 1,06 ; IC 95 % : 0,96-1,18) et pas d'amélioration du pronostic rénal (HR : 1,00 ; IC 95 % : 0,92-1,08).

La question est donc celle de l'utilité clinique des iDPP-4. Le paradoxe est de savoir qu'en France, sur plus de 3 millions de patients recevant un traitement pour un diabète de type 2, 31 % reçoivent un iDPP-4 alors qu'ils ne sont que 8 % à recevoir un arGLP-1 et... 0 % à recevoir une gliflozine, faute de remboursement de cette dernière classe par la solidarité nationale.

L'actualisation des recommandations consacre la fin de la metformine en 1^{re} intention

Pour illustrer la rapidité à laquelle la prise en charge du diabète évolue, il suffit de comparer les recommandations émises conjointement par l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for Study on Diabetes (EASD) en octobre 2018 et celles émises conjointement par, de nouveau l'EASD mais cette fois avec l'European Society of Cardiology en août 2010, soit moins d'un an plus tard.

Dans la recommandation ADA/EASD de 2018, le traitement de première intention du DT2 était la metformine. Puis, si l'objectif glycémique n'était pas atteint, il convenait de déterminer si le patient était en prévention CV secondaire ou s'il avait une maladie rénale. Dans l'affirmative, il était proposé de prescrire un arGLP-1 si le patient est à risque athérothrombotique dominant ou une gliflozine s'il est à risque rénal ou d'insuffisance cardiaque dominant.

Mais, moins d'un an plus tard, que de nouveautés :

– les nouvelles classes thérapeutiques bénéfiques cliniquement, c'est-à-dire les arGLP-1 et les gliflozines sont proposées non seulement en prévention CV secondaire mais aussi en prévention CV primaire chez les patients à risque élevé ou très élevé ;

– si un tel type de patient n'a pas de traitement par metformine, il est proposé de débiter le traitement du diabète par un arGLP-1 ou une gliflozine, indépendamment de la valeur de l'HbA1c et d'adapter ensuite le traitement à la cible glycémique. En d'autres termes, la metformine est devenue un traitement de 2^e intention si l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous arGLP-1 ou gliflozine ;

– si un tel type de patient reçoit déjà de la metformine, il est proposé de prescrire un arGLP-1 ou une gliflozine, indépendamment de la valeur de l'HbA1c, puis d'adapter ensuite le traitement à la cible glycémique ;

– la place de la metformine en 1^{re} intention est rétrogradée afin d'être utilisée essentiellement chez les patients en prévention CV primaire ayant une surcharge pondérale et un risque CV modéré.

Certains commentateurs ont semblé surpris de ces propositions et ont fait valoir qu'il pouvait paraître surprenant de proposer de prescrire des traitements en 1^{re} intention alors qu'ils avaient été évalués dans des essais thérapeutiques en sus de la metformine. En d'autres termes : pourquoi proposer en 1^{re} intention des traitements dont l'effet n'aurait été évalué que chez des patients recevant de la metformine ? À cela il peut être apporté plusieurs réponses :

– la première est une analogie : celle des IEC dans l'insuffisance cardiaque. À l'époque de leur évaluation, les IEC avaient été évalués en sus d'un traitement conventionnel comprenant notamment de la digoxine. Mais qui aujourd'hui jugerait qu'il ne faut pas prescrire d'IEC dans l'insuffisance cardiaque si le patient ne reçoit pas déjà de la digoxine ?

– ensuite, comme dans les essais dans l'insuffisance cardiaque où les patients

L'année cardiologique

ne recevaient pas tous de la digoxine, dans le DT2, les patients inclus dans les essais de sécurité ne recevaient pas tous de la metformine. Ainsi, par exemple, dans l'étude CARMELINA, seulement 54 % des patients recevaient de la metformine à l'inclusion, dans l'étude EMPA-REG Outcome plus de 25 % des patients ne recevaient pas de metformine à l'inclusion et dans l'étude LEADER ce taux était de 24 %.

Une nouveauté annoncée : un arGLP-1 utilisable par voie orale

Enfin, il paraît utile de conclure cette revue par une nouveauté importante en matière de traitement du DT2 : l'arrivée possible d'un arGLP-1 actif par voie orale : le sémaglutide oral.

Cette nouveauté est importante à au moins deux titres :

>>> Le premier est que, pour la première fois, il est possible qu'un médicament de nature peptidique soit actif par voie orale mettant un terme aux échecs du développement de tels médicaments, comme celui de l'insuline par voie orale par exemple. Dans le cas du sémaglutide, c'est une association de la molécule à un promoteur d'absorption (le sodium N-8- [2-hydroxybenzoyl] amino caprylate) qui agit en la protégeant de la dégradation protéolytique digestive qui permet l'absorption de la molécule par la paroi gastrique.

>>> Le second est que jusqu'à présent les arGLP-1 ne sont disponibles que par voie injectable sous-cutanée et que cela constitue pour partie un frein à leur prescription. Le développement d'une voie orale devrait ainsi améliorer l'acceptation de ces traitements par les patients.

Restait à démontrer que le sémaglutide par voie orale produit des effets similaires à ceux des arGLP-1 injectables. Cela a été fait dans un programme de 8 études dénommées PIONEER 1 à 8, études parues en 2018 et 2019, et ayant inclus 9 500 patients.

Dans ces études, conduites soit contre placebo, soit contre un comparateur actif, il a été démontré que le sémaglutide par voie orale réduit l'HbA1c, en moyenne et selon la dose, de 0,8 à 1,3 point par rapport au placebo, et cela même si les patients sont déjà traités par de l'insuline, et cela, même si les patients ont une insuffisance rénale. L'effet du sémaglutide sur l'HbA1c est supérieur à celui de l'empagliflozine, à celui de la sitagliptine et est comparable à celui du liraglutide injectable. Le sémaglutide par voie orale permet une perte de poids allant en moyenne de 2,5 à 5,0 kg selon la dose.

La sécurité CV a été évaluée dans l'étude PIONEER 6 ayant enrôlé 3 100 patients et la non-infériorité a été démontrée (avec une marge à 1,8 toutefois), permettant une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Par ailleurs, l'effet CV de la molécule est maintenant

évalué dans un essai de forte puissance, l'étude SOUL, devant enrôler plus de 9 000 patients.

En conclusion et en pratique

En moins de 6 ans, le traitement du diabète a complètement changé de base. Les traitements à proposer avaient précédemment comme objectif de diminuer la glycémie, l'objectif principal est maintenant de diminuer le risque d'événements CV majeurs et d'avoir recours prioritairement chez les patients les plus à risque d'événements CV, qu'ils soient en prévention CV primaire ou secondaire, aux molécules ayant démontré réellement qu'elles peuvent diminuer ce risque. C'est-à-dire en France et actuellement, aux agonistes des récepteurs au GLP-1 et, on l'espère prochainement, aux gliflozines. La metformine devient un traitement au minimum de 2^e intention dans cette évolution des conceptions du traitement.

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