

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans le diabète pour le cardiologue ?

Vers la prise en charge cardiologique de l'obésité même sans diabète



F. DIÉVERT

Elsan clinique Villette,
DUNKERQUE.

“Sérendipité : rechercher quelque chose, trouver autre chose et réaliser que ce que vous avez trouvé convient mieux à vos besoins que ce que vous pensiez rechercher.”
~ Lawrence Block.

L'année 2023 a été très riche en matière de publications dans le diabète. Une requête PubMed effectuée début novembre et ne prenant en compte que les 10 premiers mois de l'année recensait plus de 54 000 publications avec l'item “diabetes”, plus de 36 500 avec l'item “diabetes mellitus” (soit plus de 100 publications par jour), plus de 15 000 avec l'item “type 2 diabetes” et plus de 28 000 avec l'item “obesity”, mais aussi plus de 1 600 avec l'item “gliflozin” et 430 avec le seul item “semaglutide”, c'est-à-dire plus d'une publication par jour concernant une seule molécule.

Notre sélection de l'actualité est forcément limitée et porte sur quelques points particuliers :

- concernant la prise en charge des maladies cardiovasculaires (CV) chez les patients ayant un diabète de type 2 (DT2), la publication de recommandations européennes et l'arrivée de la finéronone dans de telles recommandations ;
- concernant les inhibiteurs de la SGLT2, dénommés gliflozines, une publication tendant à montrer que leur effet bénéfique ne passe pas par une modification de l'énergétique cardiaque, la publication d'un référentiel de plusieurs sociétés savantes françaises concernant leur utilisation, et enfin, l'étude DAPA-MI ;

- concernant les agonistes des récepteurs du GLP-1 (ar-GLP1), l'extension de leur bénéfice clinique à l'obésité chez des patients sans DT2 et à la maladie rénale chronique avec ou sans DT2 ;
- enfin, l'arrivée en force de nombreuses molécules pour la prise en charge de l'obésité avec un double objectif : améliorer le pronostic des patients en excès pondéral et diminuer leur poids.

La notion la plus importante des données acquises en 2023 est qu'après la démonstration du bénéfice clinique des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque et dans la maladie rénale chronique même en l'absence de diabète, et alors que ces molécules avaient été développées pour le traitement du diabète, il apparaît maintenant que les ar-GLP1 apportent aussi un bénéfice clinique CV allant au-delà du traitement des patients diabétiques.

Les recommandations européennes pour la prise en charge des maladies CV chez les patients ayant un diabète

1. La grille SCORE2-Diabetes

Dans les recommandations européennes de 2021 pour la prévention CV, il a été proposé d'utiliser pour les patients en

prévention primaire une nouvelle grille d'évaluation du risque dénommée SCORE2. Cette grille excluait les diabétiques, non considérés comme à bas risque CV. Ces patients étaient qualifiés comme soit à haut risque CV s'ils avaient un diabète de plus de 10 ans avec une atteinte de moins de 3 organes cibles sans autre facteur de risque CV, soit à très haut risque s'ils avaient une maladie rénale chronique (MRC) avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 45 mL/min/1,73 m² avec ou sans albuminurie, ou s'ils avaient un DFG compris entre 45 et 59 mL/min/1,73 m² et une microalbuminurie ou une protéinurie (rapport albuminurie sur créatininurie [RAC] > 30 mg/g) ou s'ils avaient une atteinte microvasculaire sur 3 sites différents (rénal, neurologique, rétinien). Les choses étaient assez simples.

Cette année a été publiée une nouvelle grille d'évaluation du risque CV chez les patients diabétiques en prévention CV primaire, la grille SCORE2-Diabetes [1]. Il s'agit en fait de la grille SCORE2 à laquelle sont ajoutés 3 critères en rapport avec le diabète : l'âge du patient lors de la découverte du diabète, la valeur de l'HbA1c le jour de l'évaluation et le DFG. Cette grille de risque a été calibrée en utilisant les données individuelles de 229 460 patients ayant totalisé 43 706

L'année cardiologique

événements CV et inclus dans 4 cohortes européennes. Comme pour la grille SCORE2, il convient d'utiliser la grille de risque SCORE2-Diabetes adaptée à la région dans laquelle vit le patient.

Peu après cette publication, des recommandations européennes pour la prise en charge des maladies CV chez le patient diabétique sont parues, qui préconisent d'utiliser la grille SCORE2-Diabetes pour l'évaluation du risque CV du patient diabétique n'ayant pas de maladie CV ou rénale [2]. Lorsque cette grille est utilisée, le calcul quantitatif du risque conduit à une classification qualitative permettant d'affecter un critère normatif à un risque absolu calculé :

- si le risque d'événements CV est inférieur à 5 % à 10 ans, le patient est qualifié comme étant à bas risque (une catégorie de bas risque réapparaît donc pour les patients diabétiques) ;
- si le risque est compris entre 5 et 9 %, le patient est considéré comme à risque modéré ;
- si le risque est compris entre 10 et 19 %, le patient est à haut risque ;
- si le risque est au moins égal à 20 %, le patient est à très haut risque.

2. Une stratégie thérapeutique reposant sur une classification simple

Lors des 10 dernières années, il a été démontré que quelques traitements peuvent améliorer le pronostic CV et rénal lorsqu'ils sont proposés à des patients ayant un DT2 et une maladie CV avérée, ou un risque d'insuffisance cardiaque, ou une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique, cette dernière étant définie par un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m² ou un RAC au moins égal à 30 mg/g. Ces traitements sont les gliflozines, les ar-GLP1, et plus récemment une molécule originale, la finérénone. Il s'agit d'un antagoniste sélectif et non stéroïdien des récepteurs aux minéralocorticoïdes, n'ayant pas d'effet sur la glycémie. Elle n'est pas encore commercialisée ni remboursée en France à l'heure où nous écrivons ces lignes.

Prenant en compte la possibilité d'améliorer le pronostic CV et rénal de patients diabétiques dès lors qu'ils sont dans une situation clinique où ces molécules ont démontré un bénéfice, ces recommandations proposent une démarche claire et simple : tout médecin qui examine un patient ayant un DT2 doit rechercher s'il a une maladie CV athérombotique, une insuffisance cardiaque (interrogatoire, examen, dosage large du NT-proBNP) ou une MRC (dosage du DFG et d'un RAC). Chez tous, les conseils et recommandations hygiéno-diététiques sont à rappeler et à renforcer. La stratégie thérapeutique pharmacologique sera adaptée en fonction de ce phénotypage simple, comprenant 4 catégories :

– **maladie CV athérombotique avérée et donc prévention CV secondaire** : prescription d'un ar-GLP1 et/ou d'une gliflozine (recommandation Ia) indépendamment de la valeur de l'HbA1c et de la prescription d'autres traitements antidiabétiques, dont la metformine. Celle-ci arrive ensuite uniquement si la cible glycémique n'est pas atteinte (recommandation IIa) ;

– **insuffisance cardiaque, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)** : prescription d'une gliflozine (recommandation Ia) ;

– **maladie rénale chronique** : prescription d'une gliflozine dès lors que le DFG est supérieur à 20 mL/min/1,73 m² (recommandation Ia) et de finérénone en sus d'un bloqueur du système rénine angiotensine à dose validée et maximale tolérée (recommandation Ia). Puis, si la cible glycémique n'est pas atteinte, prescription d'un ar-GLP1 si le DFG est supérieur à 15 mL/min/1,73 m² (recommandation Ia) ;

– **aucun de ces éléments** : utilisation de la grille SCORE2-Diabetes pour évaluer le niveau de risque et adapter le traitement. Ainsi, pour les patients à risque bas ou modéré, la metformine sera proposée (recommandation IIa) ; pour les patients à haut risque peuvent être proposés la metformine et/ou une gliflozine et/ou un ar-GLP1 (recommandation IIb), et pour

les patients à très haut risque, une gliflozine et/ou un ar-GLP1 (classe I).

La stratégie thérapeutique est donc très différente de ce qu'elle était il y a encore 6 ou 8 ans, avec un recul de la place de la metformine, une approche différente du patient ayant un DT2 et l'utilisation d'une nouvelle grille de risque. Les enquêtes de pratique montrent toutefois que les grilles de risque sont rarement utilisées par les médecins et que par ailleurs, l'âge du patient lors de la découverte du DT2 n'est pas toujours connu de façon précise.

■ Les gliflozines

1. Un référentiel français

Des représentants de la Société francophone de diabétologie (SFD), de la Société française de cardiologie (SFC), du Collège national des cardiologues français (CNCF) et de la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT) ont élaboré un référentiel en français pour l'usage adapté des gliflozines dans l'ensemble des situations cliniques rencontrées en pratique quotidienne [3].

Ce référentiel rappelle les bénéfices attendus de ces traitements, leurs modalités d'utilisation (chez qui, quand et comment les prescrire) et les principes généraux de prévention et de prise en charge de leurs potentiels effets indésirables : infections génitales et urinaires (**encadré I**), acidocétose, hypoglycémie lors de l'utilisation d'hypoglycémifiants (insuline, sulfamides ou glinides, voir **encadré II**), déplétion volémique et hypotension, altération initiale de la fonction rénale (**tableau I**).

2. Le mécanisme de l'effet bénéfique des gliflozines toujours incompris

Dans le référentiel français, la prise de position concernant le mécanisme du bénéfice des gliflozines est la suivante :

L'année cardiologique

Prise en compte du risque d'infections urinaires sous gliflozine

- Avant de débuter le traitement :
 - en cas de cystites récidivantes c'est-à-dire en cas de survenue d'au moins 4 cystites par an, la balance bénéfices-risques sera évaluée en favorisant la prescription en cas d'insuffisance cardiaque, de maladie rénale chronique avec protéinurie élevée et en prévention CV secondaire et en l'évitant chez le patient immunodéprimé ou les cas urologiques compliqués.
- Sous traitement :
 - il n'y a pas lieu d'arrêter le traitement par gliflozine en cas de survenue de cystite dont le traitement est simple ;
 - la balance bénéfices-risques sera réévaluée en cas de cystites récidivantes, c'est-à-dire en cas de survenue d'au moins 4 cystites par an ;
 - la balance bénéfices-risques sera de même réévaluée dans les cas d'immunodépression et dans les cas urologiques compliqués.
- Ces propositions ne concernent pas les colonisations bactériennes ou infections urinaires asymptomatiques qui ne justifient ni d'être recherchées, ni d'être traitées, ni d'arrêter la gliflozine.

Prévenir le risque d'hypoglycémie induit par l'insuline ou les sécrétagogues d'insuline (sulfamide ou glinide) s'ils sont en cours lors de l'instauration d'un traitement par gliflozine

Pour mémoire, un sulfamide ne doit pas être associé à une glinide.

- Antécédents d'hypoglycémie lors des 6 derniers mois et HbA1c > 7 % :
 - diminution de la dose d'insuline de 10 % ;
 - ou diminution de la dose du sulfamide ou de la glinide de 50 % ;
 - intensification de l'autosurveillance glycémique, au moins au début, afin d'ajuster secondairement les doses de ces traitements ;
 - l'avis du diabétologue peut être utile.
- HbA1c > 8 % sans antécédent d'hypoglycémie lors des 6 derniers mois :
 - pas d'ajustement de l'insuline, des sulfamides ou des glinides.
- HbA1c entre 7,1 % et 8 % :
 - diminution de la dose d'insuline de 10 % ;
 - ou diminution de la dose du sulfamide ou de la glinide de 50 % ;
 - intensification de l'autosurveillance glycémique, au moins au début, afin d'ajuster secondairement les doses de ces traitements.
- HbA1c inférieure ou égale à 7 % :
 - diminution de la dose d'insuline de 20 % ;
 - ou arrêt du sulfamide ou de la glinide ;
 - intensification de l'autosurveillance glycémique, au moins au début, afin d'ajuster secondairement les doses d'insuline, voire de reprendre les traitements arrêtés.

Encadré I : Risque d'infections urinaires sous gliflozine.

Encadré II : Prévention du risque d'hypoglycémie induit par les hypoglycémifiants.

Indications et bénéfices des gliflozines				
	Médecin généraliste	Diabétologue	Cardiologue	Néphrologue
Diabétique de type 2 sans FDR CV ou rénal	Contrôle glycémique (avec ou sans metformine, associé aux MHD)			
Diabétique de type 2 à haut risque CV	Protection cardiovasculaire et rénale			
Diabétique de type 2 en prévention secondaire				
Diabétique de type 2 avec MRC				
MRC définie par DFG: 20-> mL/min/1,73 m ² ET RAC>200 mg/g, avec ou sans DT2				
MRC définie par DFG < 45 mL/min/1,73 m ² ET RAC >30 mg/g, avec ou sans DT2				
Insuffisant cardiaque (diabétique ou non, avec ou sans MRC, quelle que soit la FEVG)				
Gliflozines : non indications actuelles				
Diabétique de type 1	Pas de bénéfice prouvé, pas d'indication actuelle			
Transplanté rénal				
MRC due à polykystose rénale, néphropathie lupique, vascularite				
Dialysé chronique				
Gliflozines : précautions d'emploi				
Infection génitale	Conseils d'hygiène corporelle			
Hypovolémie	Évaluation clinique, réduction de la dose des diurétiques si nécessaire			
Acidocétose	Connaître situations à risque et surveillance clinique			
Hypoglycémie	Adapter la dose des autres antidiabétiques oraux			
Affection intercurrente, chirurgie	Interrompre temporairement			

Tableau I : Tableau synthétique des indications, bénéfices et précautions d'emploi des gliflozines.

L'année cardiologique

“Actuellement, le mécanisme physiopathologique à l'origine des effets cardiaques et rénaux favorables des gliflozines n'est pas entièrement élucidé et il existe plusieurs hypothèses explicatives potentielles. Ce document ayant une vocation de pratique clinique, nous n'envisagerons pas ces diverses hypothèses mais insisterons sur trois éléments :

- l'effet bénéfique, cardiaque et rénal est indépendant de la diminution de la glycémie car constaté en dehors de la présence du diabète ;

- il est aussi indépendant des effets sur divers critères intermédiaires comme le poids ou la pression artérielle car l'effet modique des gliflozines sur ces critères ne peut expliquer l'ampleur de leurs bénéfices cardiaques et rénaux ;

- son élucidation revêt une grande importance, car le bénéfice dans l'insuffisance cardiaque étant indépendant de la valeur de la FEVG, il indique qu'il pourrait exister un substrat commun à ces deux phénotypes d'IC et, en matière de protection rénale, il ne semble pas complètement expliqué par des modifications d'hémodynamiques intrarénales et donc peut faire envisager de nouvelles voies thérapeutiques en matière de néphroprotection”.

Une étude clinique parue dans *Circulation* remet en cause un mécanisme supposé de cet effet bénéfique, notamment dans l'insuffisance cardiaque [4]. Il avait été proposé que les gliflozines pouvaient avoir un effet bénéfique par un mécanisme de dérivation de certains substrats de l'énergie cardiaque vers d'autres substrats, améliorant ainsi la réserve énergétique cardiaque. Il a été démontré que les gliflozines peuvent dévier le métabolisme corporel du glucose vers les produits d'oxydation des acides gras avec possiblement un effet bénéfique en cas de fonction cardiaque défaillante. L'hypothèse était que les gliflozines pouvaient modifier le métabolisme hépatique en augmentant la synthèse de corps cétoniques, conduisant à faire

du béta-hydroxybutyrate le substrat du métabolisme cardiaque et rénal. Pour évaluer cette hypothèse, des chercheurs d'Oxford (Angleterre) ont analysé l'énergie cardiaque par spectroscopie IRM chez des patients ayant une insuffisance cardiaque non ischémique avec FEVG préservée ou non, randomisés pour recevoir de l'empagliflozine ou un placebo. Au terme des 12 semaines de suivi, il n'y a pas eu de modification des paramètres du métabolisme énergétique cardiaque sous empagliflozine. Les auteurs concluent ainsi qu'au terme des 3 mois, délai dans lequel un bénéfice clinique des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque est significatif, les gliflozines n'améliorent pas l'énergie cardiaque quelle que soit la FEVG. L'hypothèse “énergétique” formulée en 2016 n'est donc pas validée en clinique.

3. L'étude DAPA-MI

Après qu'il a été démontré un bénéfice clinique dans la prise en charge des patients ayant un DT2 et à risque CV élevé, dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque quelle que soit la FEVG et avec ou sans DT2 et dans la MRC avec ou sans DT2, l'évaluation des gliflozines se poursuit, notamment dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde (IDM) avec deux études : DAPA-MI [5] et EMPACT-MI [6, 7].

Les résultats de l'étude DAPA-MI ont été présentés en novembre 2023 lors des sessions scientifiques de l'American Heart Association (AHA) et publiés simultanément. Dans cet essai thérapeutique contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo, 4017 patients ayant eu un IDM dans les 10 jours précédents (inclus en moyenne 3 jours après l'IDM), ayant une altération de la fonction systolique du ventricule gauche (72 % avaient à l'inclusion une FEVG inférieure à 50 %) et n'ayant pas de diabète ont été randomisés pour recevoir soit de la dapagliflozine à 10 mg par jour, soit un placebo. Le nombre d'événements du critère primaire était trop

faible, aussi, le protocole de l'étude, basé sur une supériorité du traitement évalué, a été modifié pour évaluer un *win-ratio*, méthode consistant à hiérarchiser les éléments d'un critère primaire pour donner plus d'importance aux critères les plus pertinents. Le nouveau critère primaire évalué a donc intégré dans l'ordre d'évaluation : la mortalité totale (d'abord CV puis non CV), les événements en rapport avec l'insuffisance cardiaque (d'abord adjudiqués puis tels que rapportés par les investigateurs), les IDM non fatals, la survenue d'une fibrillation atriale (FA) ou d'un flutter, la survenue d'un DT2, la classification fonctionnelle NYHA à la dernière consultation et la diminution du poids de 5 % ou plus à la dernière consultation.

Le résultat est ambigu car s'il est significatif à 12 mois et en faveur de la dapagliflozine par rapport au placebo, la “victoire” n'est principalement obtenue que grâce à une amélioration nette des scores d'événements non majeurs (apparition d'un DT2, modification du poids, évolution de la classe NYHA et survenue d'une FA), avec même, sous dapagliflozine par rapport au placebo, numériquement plus de décès (41 vs 33), plus de décès CV (27 vs 23), plus d'IDM (44 vs 39) et plus d'hospitalisations toutes causes (428 vs 372) sans qu'aucune de ces différences n'atteigne la significativité.

Il peut être conclu de cette étude que l'utilisation de la dapagliflozine dès la phase précoce d'un IDM chez un patient ayant une dysfonction ventriculaire gauche et sans diabète n'a pas d'utilité clinique majeure mais qu'elle est bien tolérée.

Il nous faudra donc attendre les résultats de l'étude EMPACT-MI (et de la méta-analyse qui en sera probablement effectuée avec l'étude DAPA-MI) pour mieux juger de la place des gliflozines dès la phase précoce d'un IDM. Pour mémoire, l'étude EMPACT-MI a enrôlé 6 522 patients, dont 32 % de diabétiques, pour recevoir de l'empagliflozine ou un placebo peu après

L'année cardiologique

un IDM. 57 % avaient des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque, et 78 % une FEVG inférieure à 45 %. Le critère primaire est composé de la mortalité totale et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Les agonistes des récepteurs au GLP-1

Pour les ar-GLP1, l'année 2023 est essentiellement marquée par l'extension de leur bénéfice clinique au-delà du seul diabète. Le sémaglutide a fait l'objet de deux études. La première, dénommée SELECT [8], démontre que cette molécule améliore le pronostic CV de patients ayant un index de masse corporelle (IMC) supérieur à 27 sans DT2 et en prévention CV secondaire. Ses résultats ont été présentés concomitamment à leur publication lors de l'AHA.

La deuxième avancée marquante est celle de l'extension du bénéfice du

sémaglutide (1 mg par semaine) évalué contre placebo chez 3 534 patients ayant un DT2 et une maladie rénale chronique définie par un DFG compris entre 50 et 75 mL/min/1,73 m² et une protéinurie (RAC compris entre 300 et 5 000 mg/g) ou un DFG compris entre 25 et 50 mL/min/1,73 m² et un RAC compris entre 100 et 5 000 mg/g. À l'inclusion, 15 % des patients recevaient une gliflozine et 95 % un bloqueur du système rénine-angiotensine. Il s'agit de l'étude FLOW [9] dont les résultats devaient être présentés et publiés prochainement mais nous avons appris en octobre qu'elle avait été interrompue prématurément pour bénéfice du traitement, son objectif étant d'évaluer l'évolution de la maladie rénale et la survenue d'événements CV majeurs.

1. L'étude SELECT : une avancée majeure

Les résultats de l'étude SELECT constituent une avancée majeure en médecine. Dans cette étude (fig. 1), il est démontré

que, comparé au placebo, un traitement par sémaglutide à la dose cible de 2,4 mg par semaine en injection sous-cutanée réduit significativement (et de 20 % en valeur relative à 39 mois de suivi moyen) le risque d'événements CV majeurs (décès CV, IDM et AVC) de patients en prévention CV secondaire ayant une surcharge pondérale (IMC > 27) et n'ayant pas de diabète.

L'importance de cette étude tient au fait qu'aucun des essais thérapeutiques jusqu'ici conduits chez des patients obèses, avec ou sans diabète, n'avait montré qu'il était possible de réduire le risque CV avec une action orientée notamment vers la diminution pondérale. L'échec le plus déroutant a été celui de l'étude LOOK AHEAD [10] dans lequel il avait été possible, par des règles hygiéno-diététiques renforcées, de faire perdre du poids et d'obtenir une activité physique régulière chez des patients obèses et diabétiques mais sans aucun bénéfice CV à 10 ans par rapport à une

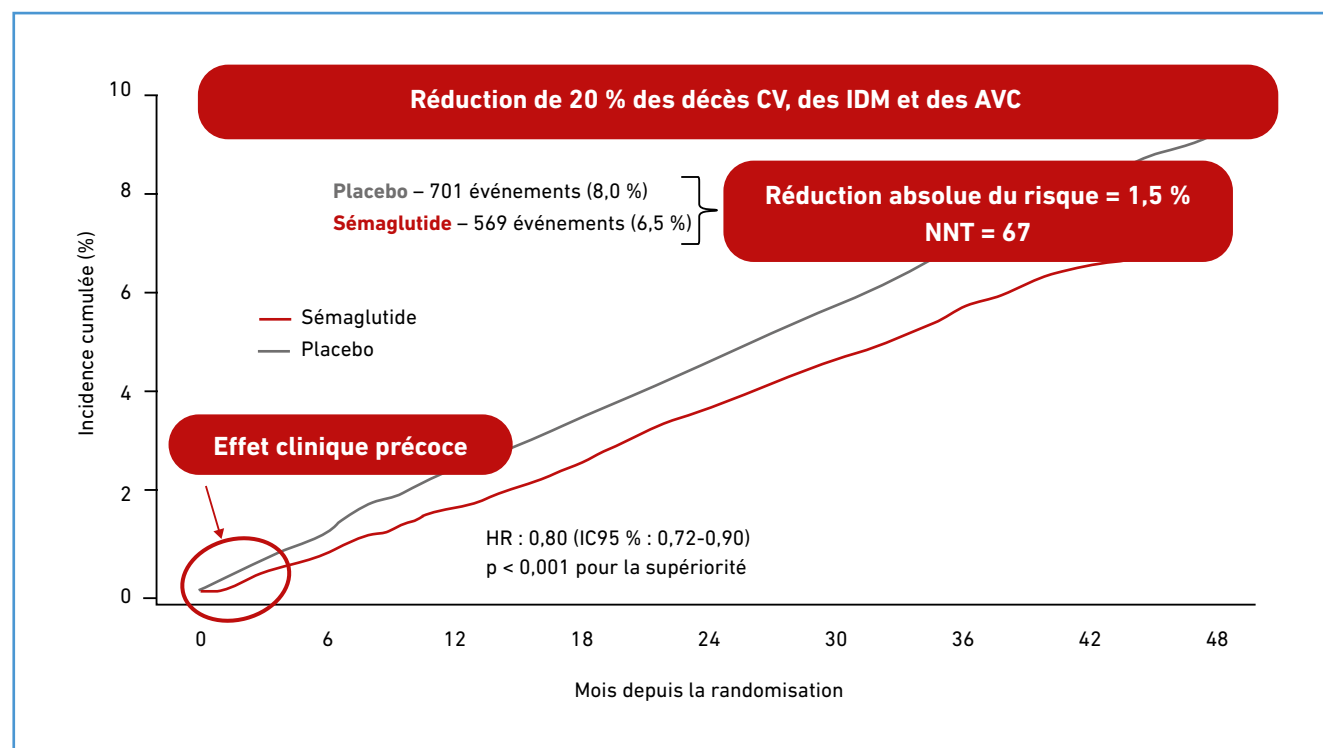


Fig. 1 : Données essentielles de l'étude SELECT.

L'année cardiologique

POINTS FORTS

- La Société européenne de cardiologie a proposé des recommandations pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques.
- Chaque fois qu'un patient diabétique est vu en consultation, il est nécessaire de savoir s'il a une maladie cardiovasculaire athéromateuse, une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique car il existe des traitements qui permettent d'améliorer le pronostic rénal et cardiovasculaire dans ces situations.
- Les iSGLT2 et les gliflozines chez les patients diabétiques à très haut risque cardiovasculaire, ou ayant une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique doivent être prescrits indépendamment de la valeur de l'HbA1c et de la prescription d'autres traitements du diabète, notamment de metformine.
- Pour les patients diabétiques n'ayant pas de telles maladies, il est préconisé d'utiliser la grille de risque SCORE2-Diabetes pour évaluer le risque cardiovasculaire et adapter le traitement en fonction du niveau de risque qualifié.
- Un référentiel en français de plusieurs sociétés savantes propose des règles de bon usage des inhibiteurs de la SGLT2 ou gliflozines.
- Le sémaglutide permet de diminuer le risque cardiovasculaire de patients ayant une surcharge pondérale (IMC > 27) et ayant une maladie cardiovasculaire athéromateuse et n'ayant pas de diabète. Cette étude ouvre la voie vers une nouvelle modalité de prise en charge de l'excès pondéral en prévention cardiovasculaire secondaire.

prise en charge usuelle, et ce, alors que 800 événements CV majeurs avaient été enregistrés dans l'étude.

Nous disposons désormais d'un traitement permettant de réduire le risque CV d'un certain type de patients très fréquemment vus en consultation de cardiologie. Toutefois, à l'heure actuelle, il est impossible de dire si le bénéfice constaté, qui apparaît précocement (dès les premiers mois) est dû à la seule diminution du poids (8,5 % en moyenne) ou à des effets "cardio-métaboliques" spécifiques de la molécule ou à une combinaison de ces deux facteurs. Il n'est pas possible non plus de dire si un tel bénéfice serait observé en prévention CV primaire ou avec une dose plus faible de sémaglutide telle celle préconisée dans le DT2 (1 mg par semaine).

2. L'obésité à l'horizon de la prévention cardiovasculaire

Quoiqu'il en soit des interrogations sur les mécanismes du bénéfice clinique du sémaglutide dans l'étude SELECT, l'obésité devient un important domaine d'étude, essentiellement thérapeutique.

Plusieurs molécules ont actuellement une autorisation pour le traitement de l'obésité aux USA et quelques-unes sont disponibles en France, sans être prises en charge par la solidarité nationale : la phentermine (une amphétamine), l'orlistat, l'association phentermine + topiramate, l'association naltrexone + bupropion, le liraglutide (un ar-GLP1), le setmelanotide, le sémaglutide et le tirzepatide (double agoniste des récep-

teurs au GLP-1 et au GIP). Si tous ces traitements permettent d'obtenir une diminution pondérale, aucun n'avait démontré une amélioration du pronostic clinique de patients obèses et sans diabète avant l'étude SELECT.

Outre ces molécules, la chirurgie bariatrique pourrait, selon plusieurs études, améliorer le pronostic clinique mais avec un faible niveau de preuve faute de pouvoir évaluer cette stratégie thérapeutique en double aveugle.

Le domaine de la prise en charge de l'obésité est en pleine expansion avec l'évaluation, en vue d'enregistrement, de nombreuses molécules qui permettent (selon les molécules et leurs doses) des diminutions pondérales de 8 à 15 % :

- des ar-GLP1 : le sémaglutide oral, l'orforglipron (ar-GLP1 non peptidique actif par voie orale) ;
- des agonistes des récepteurs au GLP-1 et à l'amyline : l'association cagrilintide + sémaglutide ;
- des agonistes des récepteurs au GLP-1 et au glucagon : le survodutide et le pemvidutide ;
- les triples agonistes des récepteurs au GLP-1, au glucagon et au GIP : le retatrutide ;
- un ar-GLP1 et inhibiteur du GIPR : l'AMG 133 ;
- un inhibiteur du récepteur 2B de l'activine : l'anticorps monoclonal bimagrumab...

Parmi ces molécules, plusieurs font déjà l'objet d'essais thérapeutiques de phase III afin d'évaluer si elles peuvent améliorer le pronostic clinique de patients obèses :

- le sémaglutide oral dans l'étude OASIS ;
- l'association cagrilintide + sémaglutide dans l'étude REDEFINE ;
- le survodutide dans l'étude SYNCHRONIZE ;
- le retatrutide dans l'étude TRIUMPH ;
- l'orforglipron dans l'étude ATTAIN.

Après l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, la maladie rénale

L'année cardiologique

chronique, la prise en charge de l'obésité pourrait devenir une autre avancée dans la prévention cardiovasculaire, le cardiologue en devenant un acteur majeur.

■ En synthèse : tout ça pour quoi ?

Au-delà de l'avancée majeure que constituent les résultats de l'étude SELECT pour la prise en charge des patients ayant un excès pondéral, les recommandations pour la prise en charge des patients ayant un DT2 ont évolué elles aussi de façon majeure en quelques années. Alors pourquoi proposer de prescrire largement à certains types de patients ayant un DT2 une association de gliflozines, d'ar-GLP1 et de finérénone ? Simplement parce que cela permet d'augmenter leur espérance de vie sans événements cliniques majeurs et leur espérance de vie tout court.

Une modélisation, basée sur les essais cliniques ayant évalué ces 3 classes thérapeutiques, permet quantifier ce bénéfice [11]. Ce travail publié en novembre a évalué l'apport pronostique d'une prescription associée de ces classes thérapeutiques chez un patient de 50 ans ayant un DT2 et un RAC au moins égal à 30 mg/g. Ce patient gagnerait 3,2 ans sans événement CV majeur, 3,2 ans sans hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 5,5 ans sans événement rénal majeur et son espérance de vie serait prolongée de 2,4 ans par rapport à un même patient qui ne recevrait pas ces 3 traitements. De plus, en faisant l'hypothèse très plausible que les effets cliniques bénéfiques

de ces 3 classes thérapeutiques s'additionnent, le gain supplémentaire en vie gagnée sans événement CV majeur serait en sus de 2,4 ans, sans événement rénal majeur de 4,5 ans et le gain d'espérance de vie de 1,8 an, soit une possibilité de prolonger l'espérance de vie de 4,2 ans, avec 3 traitements seulement.

BIBLIOGRAPHIE

1. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*, 2023;44:2544-2556.
2. MARX N, FEDERICI M, SCHÜTT K *et al.* 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: Developed by the Task Force on the Management of Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2023;Aug 25:[Epub ahead of print].
3. DIÉVART F, DARMON P, HALIMI JM *et al.* Quand et comment utiliser les inhibiteurs de la SGLT2 ou gliflozines en pratique clinique ? Un consensus proposé par la Société francophone du diabète (SFD), la Société française de cardiologie (SFC), le Collège national des cardiologues français (CNCF) et la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT). *Nephrol Ther*, 2023;19:251-277.
4. HUNDERTMARK MJ, ADLER A, ANTONIADES C *et al.* Assessment of Cardiac Energy Metabolism, Function, and Physiology in Patients With Heart Failure Taking Empagliflozin: The Randomized, Controlled EMPA-VISION Trial. *Circulation*, 2023;147:1654-1669.
5. STEFAN JAMES S, ERLINGE D, STOREY RF *et al.* Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evidence*, 2023 November 11.
6. HARRINGTON J, UDELL JA, JONES WS *et al.* Empagliflozin in patients post myocardial infarction rationale and design of the EMPACT-MI trial. *Am Heart J*, 2022;253:86-98.
7. HARRINGTON J, UDELL JA, JONES WS *et al.* Baseline characteristics of patients enrolled in the EMPACT-MI trial. *Eur J Heart Fail*, 2023;25:1708-1715.
8. LINCOFF AM, BROWN-FRANDSEN K, COLHOUN HM *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *NEJM*, 2023 November 11; DOI: 10.1056/NEJMoa2307563
9. ROSSING P, BAERES FMM, BAKRIS G *et al.* The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2023;38:2041-2051.
10. Look AHEAD Research Group; WING RR, BOLIN P, BRANCATI FL *et al.* Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013;369:145-154.
11. NEUEN B, HEERSPINK H, PART P *et al.* Estimated lifetime cardiovascular, kidney and mortality benefits of combination treatment with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and non-steroidal MRA compared with conventional care in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Circulation*, 2023. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067584

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, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.