

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans le diabète ?



F. DIÉVERT

Clinique Vilette, DUNKERQUE.

Pour le cardiologue, l'année 2024 en matière de diabète a surtout été marquée par l'extension du bénéfice clinique des arGLP1, en l'occurrence le sémaglutide à la dose cible de 1 mg par semaine aux patients diabétiques de type 2 ayant une maladie rénale chronique, avec même, une réduction de mortalité totale.

Concernant les inhibiteurs de la SGLT2 communément appelés gliflozines, c'est essentiellement une méta-analyse de l'ensemble des essais thérapeutiques contrôlés de phase III conduits contre placebo qui a permis de quantifier avec précision l'effet sur les événements cardiovasculaires majeurs de cette classe, qui a retenu notre attention.

Extension du bénéfice clinique des arGLP1 à la néphropathie diabétique

Les méta-analyses des essais thérapeutiques contrôlés conduits chez des patients ayant un diabète de type 2 (DT2) et ayant un risque cardiovasculaire (CV) élevé ont démontré que les analogues des récepteurs au GLP1 (arGLP1) réduisent significativement le risque d'AVC (en moyenne de 12 %), le risque d'infarctus du myocarde (en moyenne de 10 %), le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (en moyenne de 13 %), le risque d'altération de la fonction rénale (en moyenne de 14 %) et le risque de décès toutes causes (en moyenne de 10 %). Ces effets ont paru indépendants de la diminution de la glycémie ou de l'HbA1c.

De ce fait, il était logique d'évaluer l'effet sur le pronostic rénal de patients ayant

un DT2 et une maladie rénale chronique : c'est l'objectif qui a été dévolu à l'étude FLOW [1].

Les 3 533 patients inclus devaient avoir un DT2 et une maladie rénale chronique définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 50 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albuminurie sur créatininurie (RAC) compris entre 300 et 5 000 mg/g ou avoir un DFG compris entre 25 et 50 mL/min/1,73 m² et un RAC compris entre 100 et 5 000 mg/g. Ils ont été randomisés pour recevoir en double aveugle contre placebo du sémaglutide en sous-cutané jusqu'à la dose cible de 1 mg par semaine.

Le critère primaire comprenait les événements rénaux majeurs : insuffisance rénale terminale (justifiant la dialyse, ou la transplantation ou avec un DFG < 15 mL/min/1,73 m²) ou une réduc-

tion d'au moins 50 % du DFG ou un décès de cause rénale ou CV.

À l'inclusion et en moyenne, les patients étaient âgés de 66 ans, 30 % étaient des femmes, l'HbA1c était à 7,8 %, l'IMC à 32 kg/m², 23 % avaient un antécédent d'IDM ou d'AVC, le DFG était à 47 mL/min/1,73 m², le RAC à 567 mg/g, 15,6 % recevaient une gliflozine, 35,1 % un IEC et 60,2 % un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2.

Au terme d'un suivi moyen de 3,4 ans, après une fin prématurée de l'étude due

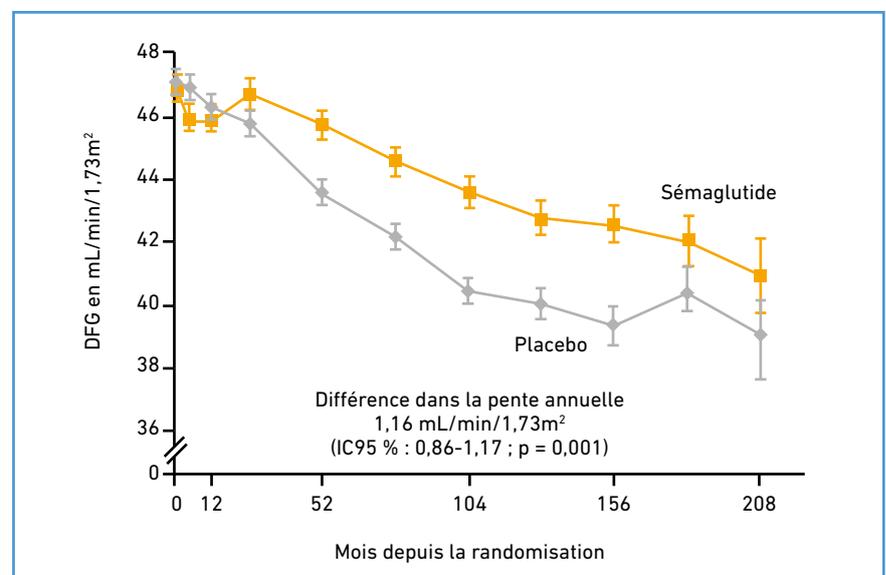


Fig. 1 : Évolution du débit de filtration glomérulaire dans l'étude FLOW.

L'année cardiologique

au bénéfice clinique constaté, le taux d'événements du critère primaire a été significativement inférieur et de 24 % en ampleur relative dans le groupe sous sémaglutide par rapport au groupe sous placebo (331 vs 410 premiers événements; HR: 0,76; IC95 % : 0,66-0,88; $p = 0,0003$). Il y a eu une diminution significative des événements rénaux (HR: 0,79; IC95 % : 0,66-0,94), des décès de causes CV (HR: 0,71; IC95 % : 0,56-0,89) et de la mortalité totale (HR: 0,80; IC95 % : 0,67-0,95).

Le bénéfice sur le critère primaire a été homogène dans tous les sous-groupes considérés et notamment indépendant des valeurs de DFG, de RAC et des traitements associés à l'état de base.

À terme, la diminution du DFG a été plus faible dans le groupe sous sémaglutide que dans le groupe sous placebo (différence de pente: 1,16 mL/mi/1,73 m²) mais avec une baisse plus importante sous traitement que sous placebo lors des 12 premiers mois, les courbes de DFG se croisant ensuite (**fig. 1**).

>>> En synthèse

Après les bénéfices enregistrés avec les gliflozines dans les études DAPA-CKD et EMPA-Kidney, l'étude FLOW étend le bénéfice en matière de protection rénale

et CV aux arGLP1, mais ici, uniquement chez les patients ayant un DT2. Le bénéfice est important avec, notamment, une réduction de la mortalité totale.

Il s'agit donc d'une nouvelle avancée majeure dans la prise en charge de la maladie rénale chronique d'origine diabétique.

À noter qu'une analyse complémentaire de l'étude SELECT [2] concernant l'effet du sémaglutide (dose cible de 2,4 mg par semaine) sur la fonction rénale aboutit au même résultat (**fig. 2**): après une baisse initiale plus importante du DFG sous sémaglutide, les pentes de DFG se croisent vers le 6^e mois de suivi et la diminution du DFG est plus faible sous sémaglutide que sous placebo à 104 semaines de suivi moyen (différence nette de pente de DFG de 0,75 mL/min/1,73 m²; IC95 % : 0,43-1,06; $p < 0,001$). L'intérêt de cette analyse est qu'elle concerne des patients obèses ou en surpoids en prévention CV secondaire mais sans DT2 (HbA1c à l'inclusion : 5,78 %), sans néphropathie (à l'inclusion et en moyenne, DFG à 82,5 mL/min/1,73 m² et RAC à 7,37 mg/g).

L'effet de néphroprotection du sémaglutide apparaît donc indépendant de l'existence d'un DT2.

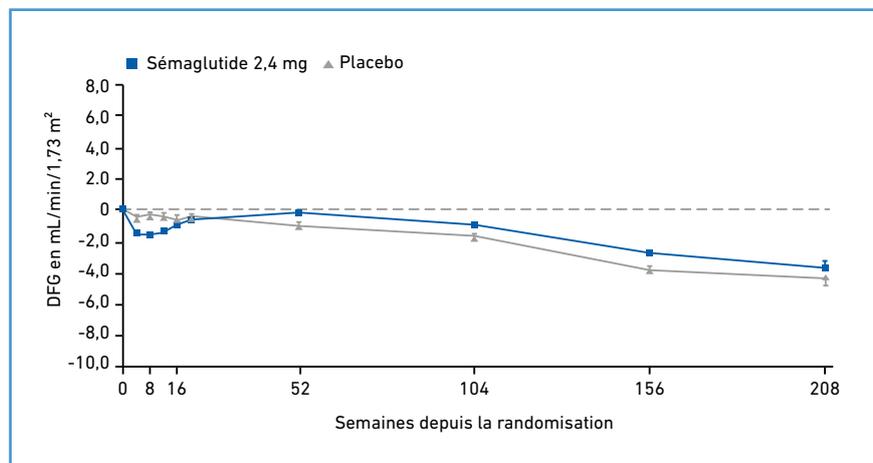


Fig. 2 : Évolution du débit de filtration glomérulaire dans l'étude SELECT.

Des méta-analyses sur le sémaglutide

Plusieurs méta-analyses sont parues évaluant l'effet des arGLP1 sur divers critères ou dans divers sous-groupes et nous en avons retenu deux concernant le sémaglutide.

>>> Effets chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite ou préservée

Une importante méta-analyse a évalué l'effet du sémaglutide (dose cible de 1 à 2,4 mg par semaine selon les études) contre placebo chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) non réduite, c'est-à-dire modérément réduite (comprise entre 40 et 50 %) ou préservée (c'est-à-dire au-delà de 50 %) à partir des données individuelles des patients inclus dans les études SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM [3].

Parmi les 22 282 patients inclus dans ces essais, 3 743 (16,8 %) avaient un antécédent d'insuffisance cardiaque à FEVG non réduite (avec en moyenne plus de 84 % de ces patients ayant une FEVG supérieure à 50 %).

Cette méta-analyse démontre que le risque de décès CV et d'événements en rapport avec l'insuffisance cardiaque (hospitalisation ou visite en urgence), éléments constituant le critère primaire évalué, est significativement réduit sous sémaglutide et de 31 % en valeur relative (103 événements, soit une incidence de 5,4 % sous sémaglutide contre 138, soit une incidence de 7,5 % sous placebo; HR: 0,69; IC95 % : 0,53-0,89; $p = 0,0045$) sans effet significatif sur les décès CV (HR: 0,82; IC95 % : 0,57-1,16; $p = 0,25$).

Le sémaglutide exerce donc un effet clinique global bénéfique chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG non réduite.

>>> Effets sur la pression artérielle

L'effet sur la pression artérielle systolique (PAS) du sémaglutide à dose élevée (dose cible de 2,4 mg par semaine) a été évalué dans une méta-analyse sur les données individuelles de 3 136 patients inclus dans trois essais thérapeutiques contrôlés conduits contre placebo avec un suivi moyen de 68 semaines [4]. Les données ont été analysées en stratifiant les patients suivant la valeur de leur PAS à l'inclusion, selon qu'elle était > 130 mm Hg (groupe HTN 130) ou à 140 mm Hg (groupe HTN 140) ou qu'ils avaient une hypertension artérielle (HTA) résistante (groupe RH).

L'analyse a montré que la PAS est significativement moindre sous sémaglutide que sous placebo avec une différence moyenne de 4,95 mm Hg (IC95 % : -5,86 à -4,05) avec une différence de 4,78 mmHg en cas d'HTA, de 4,93 mm Hg chez les patients du groupe HTN 130, de 4,09 mmHg chez les patients du groupe HTN 140 et de 3,16 mmHg, chez ceux ayant une HTA résistante.

Ainsi, la diminution de PAS est équivalente que les patients traités aient, ou non, une HTA. On notera que la diminution moyenne de PAS est équivalente à celle constatée avec la dénervation rénale. De ce fait, une équipe a proposé que les arGLP1 fassent partie des traitements à proposer chez les patients obèses ayant une HTA résistante [5].

La méta-analyse de référence sur les gliflozines

La méta-analyse du *Cardio-Renal Trialists Consortium* est la grande

méta-analyse en passe de devenir la référence dans le domaine d'évaluation des gliflozines [6].

Elle a inclus les données de 78 607 patients randomisés dans onze essais thérapeutiques de phase III conduits en double aveugle contre placebo. Dans ces études, il y a eu 42 568 (54,2 %) patients ayant un DT2 et un risque CV élevé, 20 725 (26,4 %) patients ayant une insuffisance cardiaque et 15 314 (19,5 %) patients ayant une maladie rénale chronique.

Son résultat principal est de démontrer que les gliflozines réduisent le risque d'événements CV majeurs (décès CV, IDM ou AVC, critère primaire de l'étude) et en moyenne de 9 % (HR : 0,91 ; IC95 % : 0,87 - 0,96 ; p < 0,0001) et de façon concordante dans les trois populations analysées.

Ce bénéfice est principalement induit par une diminution significative des décès CV (HR : 0,86 ; IC95 % : 0,81-0,92 ; p < 0,0001) sans effet significatif sur le risque d'IDM (HR : 0,95 ; IC95 % : 0,87-1,04 ; p = 0,29) ou le risque d'AVC (HR : 0,99 ; IC95 % : 0,91-1,07 ; p = 0,77).

Le bénéfice sur les décès CV est principalement induit pas une réduction significative des décès dus à l'insuffisance cardiaque (HR : 0,68 ; IC95 % : 0,46 à 1,02) et à la mort subite (HR : 0,86 ; IC95 % : 0,78 à 0,95), effet concordant dans les trois groupes de patients analysés.

>>> En synthèse

Tant les arGLP1 que les gliflozines réduisent le risque CV, les arGLP1 essentiellement par un effet de type anti-athérotrombotique en réduisant le

risque d'IDM et d'AVC, les gliflozines, essentiellement par des effets différents en réduisant les hospitalisations et la mortalité par insuffisance cardiaque et la mortalité subite. Ces deux classes thérapeutiques réduisent par ailleurs l'évolution vers l'insuffisance rénale, avec une ampleur d'effet beaucoup plus grande pour les gliflozines que pour les arGLP1.

BIBLIOGRAPHIE

- PERKOVIC V, TUTTLE KR, ROSSING P *et al.* Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2024;391:109-121.
- COLHOUN HM, LINGVAY I, BROWN PM *et al.* Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nature Medicine*, 2024;30:2058-2066.
- KOSIBOROD MN, DEANFIELD J, PRATLEY R *et al.* Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*, 2024;404:949-961.
- KENNEDY C, HAYES P, CICERO AFG *et al.* Semaglutide and blood pressure: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*, 2024; 45:4124-4134.
- JARADE C, ZOLOTAROVA T, MOIZ A *et al.* GLP-1-based therapies for the treatment of resistant hypertension in individuals with overweight or obesity: a review. *EClinicalMedicine*, 2024;75:102789.
- PATEL SM, KANG YM, IM K *et al.* Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and major adverse cardiovascular outcomes: A SMART-C collaborative meta-Analysis. *Circulation*, 2024;149:1789-1801.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.