



Les nouveaux anti-diabétiques et le coeur

Anne-Isabelle Tropéano, diabétologue, Hôpital Henri Mondor, Créteil
anne-isabelle.tropeano@aphp.fr

Les nouveaux traitements anti-diabétiques à notre disposition améliorent le contrôle glycémique mais qu'en est-il de leur efficacité en termes de protection cardiovasculaire, de leurs effets cardiaques propres ?

L'objet de cet article portant sur les « nouveaux anti-diabétiques » et le coeur nous centrerons d'abord la discussion sur les classes des incrétines : les inhibiteurs de la DPP4 et les analogues du GLP1. Nous aborderons ensuite la nouvelle classe des inhibiteurs de SGLT2, bientôt sur le marché en France, pour laquelle les premières données de la littérature sont particulièrement prometteuses. Nous n'aborderons pas les « vieux » antidiabétiques, tels que les sulfamides et les biguanides, afin de ne pas alourdir cette synthèse même si malgré leur ancienneté cette même discussion est encore d'actualité.

La surmortalité des patients diabétiques est toujours d'actualité, surmortalité d'autant plus importante que l'équilibre glycémique n'est pas satisfaisant¹.

Il a largement été démontré que toute baisse de la glycémie chez le diabétique est associée à une baisse des complications micro-angiopathiques telles que les complications rétinienues et rénales, mais l'efficacité de la baisse de la glycémie en terme de complications cardiovasculaires reste plus difficile à démontrer. Ainsi, tout nouvel agent hypoglycémiant doit dans un premier temps déjà montrer son innocuité cardiovasculaire, avant de tenter de démontrer un bénéfice cardiovasculaire avec des études qui devront pour cela très probablement être bien plus longues. Au-delà des effets hypoglycémiant de chaque classe, les effets propres sur le myocarde et sur le système vasculaire doivent donc être pris en compte.

Nouveaux antidiabétiques agissant sur le système des incrétines

Mécanismes d'action des incrétines

Les incrétines : le GLP1 et le GIP, sont des peptides sécrétés par le tube digestif, leur effet étant de stimuler, lors de l'ingestion d'aliments, la sécrétion d'insuline en fonction du niveau glycémique, en ralentissant par ailleurs la vidange gastrique et en favorisant la sensation de satiété. Ces incrétines ont une durée de vie très courte, quelques minutes seulement, car

rapidement dégradées par une enzyme : la DPP4. Ainsi, les inhibiteurs de la DPP4, **les gliptines**, retardent leur dégradation, augmentent le taux de GLP1 et de GIP, améliorant alors l'équilibre glycémique en stimulant la sécrétion d'insuline. Cette stimulation de l'insulino-sécrétion par les incrétines dépend du niveau glycémique, les inhibiteurs de la DPP4 n'exposent donc pas à eux seuls au risque d'hypoglycémie. La baisse de l'HbA1c obtenue grâce aux inhibiteurs de la DPP4 se situe environ à 0.7%.

Les analogues du GLP1 administrés par voie sous cutanée agissent sur la même voie des incrétines que les inhibiteurs de la DPP4, en augmentant de façon supra-physiologique les taux de GLP1. Ils permettent une baisse de l'HbA1c d'environ 1% en moyenne. Ils sont associés à une perte de poids, entre 1.6 et 3.1 kg en moyenne selon les études.

Les récepteurs du GLP1 ont par ailleurs été identifiés dans de nombreux tissus extra-pancréatiques, et en particulier sur le cardiomyocyte. Sa stimulation entraîne alors une réduction de l'apoptose et une augmentation de la capture de glucose. D'ailleurs, des données expérimentales, en particulier chez l'animal, ont mis en évidence l'amélioration des paramètres de la fonction cardiaque après administration d'analogue du GLP1, et la diminution de la taille d'un infarctus chez la souris².

Au-delà de ces arguments théoriques bénéfiques, il est primordial de préciser les effets cardiologiques au cours d'études cliniques pour ces 2 classes dont le mécanisme d'action principal passe par l'augmentation des concentrations en GLP1.

II Les inhibiteurs de la DPP4

Les inhibiteurs de la DPP4 disponibles sont : sitagliptine (Januvia®), vildagliptine (Galvus®), saxagliptine (Onglyza®), linagliptine (Trajenta®)

Trois études de morbi-mortalité ont été publiées : étude **SAVOR** avec la saxagliptine³ étude **EXAMINE** avec l'alogliptine⁴ et l'étude **TECOS** avec la sitagliptine⁵. Ce sont toutes des études randomisées contrôlées versus placebo avec comme critère de jugement principal un critère composite cardiovasculaire. Etudes de non infériorité dont l'objectif était avant tout de montrer l'absence de sur-risque cardiovasculaire sous traitement par rapport au placebo. Elles ont toutes inclus des patients à haut risque cardiovasculaire. Pour l'étude **TECOS**, 14671 patients en prévention secondaire dans un contexte de maladie cardiovasculaire, pour l'étude **EXAMINE**, 5380 patients dans les 90 jours après un syndrome coronaire aigu, pour l'étude **SAVOR**, 16492 patients à haut risque cardiovasculaire qu'ils soient en prévention primaire ou secondaire. La durée de suivi se situait selon l'étude entre 18 mois et trois ans.

Dans ces 3 études, il n'y a pas eu de différence en terme de survenue d'évènements cardiovasculaires entre le groupe de patients traité par placebo et celui traité par la gliptine (ni de sur-risque, ni diminution du risque). Cependant, il a été observé, de façon inattendue, dans l'étude **SAVOR**, un sur-risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sous saxagliptine, et ce de façon significative. Ce résultat, isolé et inattendu, pourrait être mis sur le compte d'un résultat faussement positif. Cependant, une méta-analyse publiée quelques mois après, en 2014, confirme ce sur-risque d'insuffisance cardiaque sous inhibiteurs de la DPP4 [6]. *L'étude complémentaire de SAVOR* précise que ce risque d'insuffisance cardiaque est d'autant plus élevé que le BNP en début de traitement est élevé, qu'il existe des antécédents d'insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale pré-existante^[7]. C'est probablement du fait de l'inclusion de patients à haut risque cardiovasculaire, avec une ancienneté de diabète plus importante, que ce risque n'avait pas été mis en évidence lors des premières études réalisées.

Cependant, *l'étude TECOS* qui est la dernière à avoir été publiée, avait intégré comme critère de jugement secondaire la survenue d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, et n'a pas mis en évidence de sur-risque sous sitagliptine.

De la méta-analyse regroupant ces 3 études ne ressort aucun surcroît d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, de mortalité totale ou d'évènements CV majeurs n'est observé avec leur utilisation⁸.

Une très large étude observationnelle Italienne, portant sur plus de 127 000 patients diabétiques, a pu mettre en évidence pour sa part une moindre survenue d'épisodes d'insuffisance cardiaque sous IDPP4 en comparaison aux sulfamides, après ajustement sur les facteurs confondants⁹.

Les explications physiopathologiques d'un hypothétique risque majoré d'insuffisance cardiaque sous inhibiteur de la DPP4 sont extrêmement pauvres, au-delà de la présence de récepteurs du GLP1 sur le cardiomyocyte mais dont l'activation a un effet attendu plutôt protecteur.

II Les analogues du GLP1

Les analogues du GLP1 à notre disposition à ce jour sont : l'exénatide (Byetta®) en deux administrations par jour, Le liraglutide (Victoza®) et le lixisénatide (Lixumia®) en une administration quotidienne, et deux analogues du GLP1 sont maintenant disponibles en une injection hebdomadaire : le dulaglutide (Trulicity®) et l'exénatide à libération prolongée (Bydureon®).

Quelques études préliminaires sont en faveur d'un effet cardio-protecteur des analogues du GLP1. Il a par exemple été montré, chez 10 patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde, que l'administration d'un analogue du GLP1 améliore la fonction ventriculaire gauche après revascularisation, par rapport à des sujets contrôles¹⁰. Il a également été objectivé, en particulier au cours des études de phase 3, une amélioration des paramètres lipidiques, de la pression artérielle avec cependant une augmentation de la fréquence cardiaque confirmée à plusieurs reprises. Les études cliniques ont été groupées afin de préciser l'effet des analogues du GLP1 sur les évènements cardiovasculaires majeurs (MACE), c'est le cas par exemple des études de phase 2 et 3 du liraglutide, analyse qui ne met pas en évidence de sur-risque ni de diminution du risque de développer un évènement CV majeur¹¹.

A ensuite été publiée la première étude randomisée, *l'étude ELIXA*, un essai comparant l'analogue du GLP1, le *lixisenatide*, au placebo chez des patients diabétiques¹². Ce traitement était alors initié dans les 3 mois qui suivaient un syndrome coronarien aigu. Il s'agit là encore d'une étude de non infériorité, dont

l'objectif était de montrer l'absence de sur-risque cardiovasculaire sous analogue du GLP1 par rapport aux traitements anti-diabétiques « classiques », à équilibre glycémique comparable.

Le résultat a pu confirmer la non-infériorité du lixisénatide par rapport au placebo sur la sécurité cardio-vasculaire sur un critère combiné cardio vasculaire associant infarctus du myocarde, AVC ou mort cardio-vasculaire¹². Il n'y avait dans cette étude pas de sur-risque d'insuffisance cardiaque. Dans la mesure où l'objectif était de montrer l'innocuité cardiovasculaire de cette molécule, à équilibre glycémique comparable, de façon attendue, la différence d'exposition à l'hyperglycémie était mineure entre les deux groupes.

La conclusion de cette étude était alors principalement que la molécule évaluée n'est pas dangereuse en soi et, d'autre part, que sans différence d'HbA1c, il n'y a pas de protection cardio-vasculaire des diabétiques, ce qui n'exclut pas un effet protecteur de cette classe au moins par le biais de l'amélioration glycémique.

II Conclusion

Les arguments physiopathologiques sont en faveur d'un effet cardiovasculaire bénéfique des inhibiteurs de la DPP4. Les premiers résultats des études randomisées ne permettent pas de montrer de baisse des événements cardiovasculaires, avec cependant l'absence d'augmentation du risque, mais avec une incidence plus élevée des hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans une étude, probablement d'autant plus qu'ils sont prescrits à des patients « fragiles », sur risque non confirmé dans les autres études.

Concernant les analogues du GLP1, **les données expérimentales** sont également en faveur de leur bénéfice tant direct sur la fonction cardiaque et le myocyte mais également sur les facteurs de risque tels que la pression artérielle et le profil lipidique. La première étude randomisée n'a pas mis en évidence d'augmentation ou de diminution des événements CV sous lixisénatide après un syndrome coronarien aigu.

Les résultats d'études plus longues seront probablement en mesure de préciser l'impact cardio vasculaire de ces nouvelles classes de plus en plus utilisées, et pourquoi pas de mettre en évidence un bénéfice cardio vasculaire à plus long terme.

Les inhibiteurs de la SGLT2

Le SGLT2, sodium/glucose cotransporteur 2, est un co-transporteur permettant la réabsorption du glucose et du sodium par le tubule rénal proximal. Chez les patients diabétiques le SGLT2 est sur-exprimé, aboutissant à une augmentation de la réabsorption du glucose. A l'inverse, l'inhibition du SGLT2 entraîne une augmentation de la glycosurie, baissant ainsi la glycémie.

Les glifozines dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine sont des inhibiteurs sélectifs du SGLT2. Ils permettent une baisse moyenne de 0.6-0.9% environ de l'HbA1c¹³. Les effets secondaires attendus les plus fréquents sont les infections urinaires et génitales ainsi que le risque de déshydratation en particulier chez les sujets âgés¹³.

Les inhibiteurs de la SGLT2 sont prometteurs quant à leurs éventuels effets bénéfiques cardio-vasculaires. En effet, au-delà de leur effet glycémique, l'inhibition de la SGLT2 s'accompagne d'une part d'une baisse de la pression artérielle d'environ 5mmHg pour la PAS et un peu moins de 2mmHg pour la PAD¹⁴. D'autre part, il a été observé une perte de 2 kg environ sous glifozine¹⁴. Sur le plan lipidique, il semblerait que ce traitement s'accompagne d'une augmentation du HDL d'environ 0.07-0.08 mmol/l mais également du LDL cholestérol de 0.15 mmol/l en moyenne. D'autre part, le traitement par dapagliflozine est associé à une baisse de l'albuminurie chez des diabétiques de type 2 traités par bloqueur du SRA, possiblement par effet rénal direct¹⁵.

La première étude randomisée, **EMPA-REG OUTCOME**, a comparé l'empagliflozine au placebo chez des patients en prévention secondaire cardiovasculaire, avec comme critère de jugement principal un critère composite regroupant les décès cardiovasculaires, les IDM et la survenue d'un AVC¹⁶. Après un suivi médian de 3.1 ans, cette étude a pu mettre en évidence la moindre survenue d'un événement CV selon ce critère composite principal, baisse modeste mais significative¹⁶.

Mais le résultat le plus important de cette étude est la baisse de la mortalité toute cause, et de la mortalité cardiovasculaire, baisse très significative dans le groupe traité par empagliflozine. A noter également la moindre survenue d'épisodes d'insuffisance cardiaque dans le groupe traité.

Les glifozines ont donc un effet hypoglycémiant par un effet rénal original, prometteur. En effet, la première

étude randomisée a pu mettre en évidence une baisse de la mortalité significative sous traitement, résultat suffisamment exceptionnel pour être souligné. Les prochaines études de cette nouvelle classe devraient nous permettre de conforter ou non ces premiers résultats.

II Conclusion

L'hyperglycémie est un facteur causal pour les complications micro-angiopathiques, alors qu'il n'est « que » facteur aggravant pour ce qui est du risque cardiovasculaire, au côté de nombreux autres facteurs de risque souvent associés.

Ainsi, toute baisse de la glycémie s'accompagne d'une protection micro-angiopathique bien démontrée, en revanche le bénéfice cardio vasculaire ne peut en être automatiquement déduit de la baisse glycémique et reste à démontrer pour chaque classe d'anti-diabétique, en fonction des effets sur l'ensemble du profil de risque cardiovasculaire.

La nouvelle classe anti-diabétique des incrétines, inhibiteurs de la DPP4 et analogues du GLP1, ont déjà pu, par de récentes études randomisées, montrer leur innocuité cardiovasculaire au moins à moyen terme. Par ailleurs, la première étude concernant une glifozine, classe hypoglycémiant encore plus récente, bientôt sur le marché en France, est particulièrement prometteuse avec une baisse de la mortalité sous traitement par rapport au placebo.

Attendons maintenant les résultats des prochaines études portant sur ces nouvelles classes, et surtout les résultats d'études comparant différentes stratégies hypoglycémiantes sur les complications cardiovasculaires avec un suivi plus long afin, nous l'espérons, de mettre en évidence des différences entre les thérapeutiques disponibles, et entre les possibles stratégies pharmacologiques.

L'auteur déclare bénéficier d'un soutien de différents laboratoires pharmaceutiques pour la participation à certains congrès nationaux et internationaux et assure, avec leur soutien financier, des formations de médecins.

RÉFÉRENCES

- 1-Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Oct 29;373(18):1720-32.
- 2-Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. *Diabetes ObesMetab*. 2014;16(8):673-88.
- 3- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*2013;369:1317-26.
- 4-White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*2013;369:1327-35.
- 5-Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):232-42.
- 6-Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *NutrMetabCardiovasc Dis*.2014;24(7):689-97.
- 7- Scirica BM, Braunwald E, Raz I et al. Heart Failure, Saxagliptin and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR - TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*.2014 Sep 4. pii: CIRCULATIONAHA.114.010389.
- 8- Kundu et al. Poster 1251-076, ACC 2016
- 9-Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, Russo P, Saragoni S, Buda S, Rosano G, Pecorelli S, Pani L; OsMed Health-DB Network. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *EurHeart J*. 2015 Sep 21;36(36):2454-62.
- 10- Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*.2004;109(8):962-5.
- 11-Marso SP, Lindsey JB, Stoker JM et al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies. *DiabVasc Dis Res*.2011;8(3):237-40.
- 12- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247-57
- 13- Zaccardi F1,2, Webb DR1,2, Htike ZZ1,2, Youssef D1,2, Khunti K1,2, Davies MJ1,2. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. *DiabetesObesMetab*. 2016 Apr 5. doi: 10.1111/dom.12670. [Epub ahead of print]
- 14- Häring HU1, Merker L2, Seewaldt-Becker E3, Weimer M3, Meinicke T3, Broedl UC4, Woerle HJ4; EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*.2014 Jun;37(6):1650-9.
- 15- Heerspink HJ1, Johnsson E2, Gause-Nilsson I2, Cain VA3, Sjöström CD4. Dapagliflozin reduces albuminuria in hypertensive diabetic patients using renin-angiotensin blockers. *Diabetes ObesMetab*.2016 Mar 3. doi: 10.1111/dom.12654.
- 16- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.

NDLR : depuis la rédaction de l'article, les résultats de l'étude LEADER (comparaison liraglutide et placebo) ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*. Ils montrent une réduction des événements cardiovasculaires avec le traitement actif et sont résumés en pages 32-34 de ce numéro.



www.e-cordiam.fr
Le site de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :

- Articles thématiques,
- Cas cliniques,
- Cordiam TV et interviews de leaders