

Nouveaux antidiabétiques : à l'aube d'une révolution ? Les nouvelles options thérapeutiques du diabète de type 2 à l'épreuve de la prévention cardiovasculaire

*New antidiabetic medications : at the dawn of a revolution ?
New therapeutic options for type 2 diabetes are challenged for cardiovascular disease prevention*

L. Crenier

Clinique de Diabétologie, Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme

RESUME

Malgré les progrès dans la prise en charge du diabète de type 2, la maladie cardiovasculaire reste une préoccupation principale. Les grandes études interventionnelles de contrôle glycémique nous ont appris qu'il faut patienter plus de 10 ans avant d'espérer les bénéfices d'un traitement antidiabétique classique sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Suite à la controverse de la rosiglitazone, la FDA impose depuis 2008 de disposer de données de sécurité cardiovasculaire pour tous les nouveaux antidiabétiques, et les premières études réalisées pour s'y conformer sont maintenant publiées. Elles montrèrent d'abord une neutralité cardiovasculaire des gliptines, un résultat somme toute peu étonnant pour un suivi médian de moins de 3 ans. Par contre, EMPA-REG OUTCOME puis LEADER réalisées chacune chez des diabétiques de type 2 avec antécédent cardiovasculaire furent une surprise : dans la première de ces études, l'empagliflozine prescrite au-dessus des antidiabétiques habituels a réduit de 14 % ($P < 0,04$) le critère principal (infarctus myocardique ou AVC non fatals ou mortalité cardiovasculaire), et ce principalement grâce à une réduction des décès cardiovasculaires de 38 % ($P < 0,001$). LEADER a montré similairement pour le liraglutide une réduction de 13 % du même critère composite principal ($P = 0,01$) accompagné d'une baisse de 22 % de la mortalité cardiovasculaire ($P = 0,007$). Dans les deux cas, le suivi médian était inférieur à 4 ans. En conclusion, ces deux études démontrent qu'il existe des mécanismes de protection cardiovasculaire puissants mais

ABSTRACT

Despite advances in the management of type 2 diabetes, cardiovascular disease remains a major concern. Large glycemic control intervention trials have taught us that at least ten years are needed to see the benefits of a conventional diabetes therapy on morbidity and mortality of cardiovascular disease. Following the controversy about rosiglitazone in 2008, the FDA required cardiovascular safety data for all new antidiabetic medications and early studies to comply with this regulation are now published. They showed first the cardiovascular neutrality of gliptins, a result not really surprising for a median follow-up of less than 3 years. However, EMPA-REG-OUTCOME and LEADER studies were very surprising. Both were performed in type 2 diabetic patients with a history of cardiovascular disease. In the first of these studies, empagliflozine prescribed over the usual antidiabetic treatment reduced by 14 % ($P < 0,04$) the composite primary endpoint (nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke or cardiovascular death), and this mainly through a reduction in cardiovascular mortality by 38 % ($P < 0,001$). Thereafter, LEADER has similarly shown that liraglutide reduced by 13 % the same primary endpoint ($P = 0,01$) along with a 22 % reduction in cardiovascular mortality ($P = 0,007$). In both cases, the median follow-up was less than four years. In conclusion, these two studies demonstrate that powerful, although still unknown mechanisms for cardiovascular protection exist. These mechanisms are able to improve survival by a glucose independent way,

encore méconnus, indépendants du contrôle glycémique, capable d'améliorer la survie d'une population diabétique à très haut risque et déjà largement protégée par sartans/IECs, statines et antiagrégants plaquettaires.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 349-55

in a very high risk diabetic population already heavily treated by sartans/ACE inhibitors, statins and antiplatelet agents.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 349-55

Key words : type 2 diabetes, cardiovascular disease, empagliflozin outcome, leader

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est un désordre métabolique complexe où des prédispositions génétiques, le surpoids, la sédentarité et d'autres facteurs environnementaux agissent de concert pour générer un degré variable de résistance à l'insuline et de dysfonction des cellules β -pancréatiques dont l'hyperglycémie est la conséquence physiopathologique principale¹. Plusieurs grands essais cliniques prospectifs²⁻⁵ ont bien démontré l'intérêt du contrôle glycémique intensif pour la prévention des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et depuis l'UKPDS (*The United Kingdom Prospective Diabetes Study*), on estime que chaque diminution de 1 % d'HbA1C permet une réduction supplémentaire de 37 % du risque relatif de microangiopathie⁶ avec un risque absolu faible sous le seuil des 7 % habituellement choisi comme cible thérapeutique¹.

Mais pour les personnes souffrant d'un diabète de type 2, la maladie cardiovasculaire demeure la préoccupation principale. Si ces vingt dernières années ont vu la fréquence des complications macroangiopathiques se réduire dans les pays développés grâce à un dépistage plus précoce et à la prise en charge globale des facteurs de risque^{7,8}, le diabète reste responsable d'un excès de mortalité, estimé récemment à 26 % en Suède et à 50 % au Royaume Uni et en Ontario^{9,10}. Cet échec relatif tient en partie au faible bénéfice à court terme du contrôle glycémique sur la macroangiopathie. Il faut rappeler que lors de leur publication initiale, aucune des 4 grandes études prospectives (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) n'avait pu démontrer un gain significatif de survie dans le bras du contrôle intensif de la glycémie avec un suivi moyen global de 4,4 années. Une méta-analyse de ces mêmes études a estimé la réduction des événements cardiovasculaires majeurs de 13 % pour chaque baisse de 1 % d'HbA1c, mais encore une fois sans effet significatif sur la mortalité^{11,12}.

C'est finalement le suivi à très long terme des patients inclus dans ces études qui nous a appris que pour espérer un bénéfice du contrôle glycémique sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire, il faut attendre au moins 10 à 15 ans, et à la condition de maîtriser l'hyperglycémie suffisamment tôt, avant que les altérations vasculaires ne soient trop avancées¹³⁻¹⁵. C'est ce qu'on a appelé " la mémoire glycémique "13,

concept aussi validé dans le diabète de type 1 par l'étude DCCT-EDIC¹⁶.

Outre les progrès dans la compréhension du développement de la macroangiopathie, ces dix dernières années ont aussi vu la naissance de pas moins de trois nouvelles classes thérapeutiques pour le diabète de type 2, d'abord les agonistes du récepteur GLP-1 (Glucagon Like Peptide -1) et les gliptines (inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl-peptidase 4, DPP4) et plus récemment les gliflozines (inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2, SGLT2)¹⁷. Le but de ce travail est de passer en revue ces nouvelles classes thérapeutiques, en insistant sur leur apport dans la prise en charge de la maladie cardiovasculaire.

" L'AFFAIRE AVANDIA® " ET LA MALEDICTION DES GLITAZONES

Alors que la rosiglitazone (Avandia®) était prescrite depuis plus de 5 ans en Europe et aux Etats-Unis, une méta-analyse publiée par Nissen en 2007 fait grand bruit en rapportant un risque accru d'infarctus du myocarde (43 %) et de mortalité cardio-vasculaire (64 %) pour les patients traités par rosiglitazone, indépendamment de l'équilibre du diabète¹⁸. En réaction, la FDA (*Food and Drug Administration*) imposa dès 2008 à l'industrie pharmaceutique de tester la sécurité cardio-vasculaire de toute nouvelle molécule antidiabétique commercialisée¹⁹. Quant à la rosiglitazone, son autorisation de mise sur le marché fut suspendue en Europe en 2010 et la FDA restreignit son utilisation... pour finalement revenir sur sa décision en 2013, en grande partie grâce aux données rassurantes de l'étude prospective RECORD qui n'a pas confirmé les craintes initiales de la méta-analyse^{19,20}. Mais le mal était fait et la commercialisation de la rosiglitazone a depuis été abandonnée en Europe.

La pioglitazone (Actos®), au contraire, a pu bénéficier de plusieurs larges études cardiovasculaires encourageantes. Dans PROactive, un essai clinique portant sur plus de 5.000 patients diabétiques de type 2 ayant déjà eu un ou plusieurs antécédents cardiovasculaires, la pioglitazone a montré une réduction significative de 16 % d'un critère secondaire (composite de décès, infarctus myocardique ou AVC non fatals) face au placebo sur un suivi de 4 ans²¹. Une méta-analyse confirme également une réduction significative de l'ordre de 18 % d'un critère d'évaluation cardiovasculaire composite versus placebo ainsi qu'une

tendance vers la réduction du risque d'infarctus myocardique²². Ajoutons que les résultats tout récents de l'étude IRIS²³ montrent chez des patients résistants à l'insuline avec antécédent récent d'accident ischémique cérébral, un risque de récurrence d'AVC ou d'infarctus myocardique 24 % moindre ($P = 0,007$) sous pioglitazone ($N = 1939$) que sous placebo ($N = 1937$).

Malheureusement, les effets secondaires incluant une prise de poids liée à la redistribution du tissu adipeux, une rétention hydrique avec risque de décompensation cardiaque, une fréquence accrue de fractures et enfin une crainte, probablement injustifiée, que la pioglitazone pourrait favoriser le cancer de la vessie^{24,25} font que beaucoup pensent que cette classe thérapeutique n'a plus d'avenir malgré son action insulino-sensibilisatrice très efficace à long terme sur le contrôle glycémique et l'effet cardioprotecteur probable de la pioglitazone²⁶.

Ainsi, avant 2008, la sécurité cardiovasculaire des médicaments antidiabétiques n'était pas systématiquement étudiée, bien que des doutes aient été émis dès 1970 pour la Tolbutamide, une sulfonylurée de première génération²⁷. C'est donc une retombée finalement positive de " l'affaire Avandia® " : sous l'impulsion de la FDA, de nombreux essais cliniques évaluant la sécurité cardiovasculaire des nouvelles molécules antidiabétiques ont dû être initiés par l'industrie. Cela représente une quantité de données cliniques inestimable. Nous allons dans la suite commenter celles qui ont fait déjà l'objet de publications.

LES GLIPTINES : UNE NEUTRALITE CARDIOVASCULAIRE RASSURANTE

Les gliptines disponibles sur le marché belge sont la sitagliptine (Januvia®), la vildagliptine (Galvus®), la saxagliptine (Onglyza®), la linagliptine (Trajenta®) et l'alogliptine (Vipidia®). Le remboursement (en catégorie Af) permet d'initier une gliptine en bithérapie ou en association avec une insuline basale ou encore en monothérapie si la filtration glomérulaire rénale est $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ et à condition que l'HbA1c de départ soit comprise entre 7 et 9 %.

Leur mécanisme d'action consiste à induire une élévation des taux circulants des hormones GLP-1 et GIP endogènes en inhibant leur dégradation par l'enzyme DPP4¹⁷. Une méta-analyse ayant comparé l'action de différentes gliptines face à une sulfonylurée a montré une efficacité sur le contrôle glycémique légèrement (mais significativement) moindre des gliptines qui se traduit par une baisse moyenne de l'HbA1c de l'ordre de 0,5 %²⁸. En prenant en compte seulement les études de longue durée (> 32 semaines), la différence disparaît et autant de patients atteignent la cible de 7 % d'HbA1c avec les deux types de médicaments²⁸. Par contre, l'absence de prise de poids, le risque extrêmement faible d'hypoglycémie et la tolérabilité comparable au placebo font des gliptines une alternative particulièrement intéressante aux

sulfonylurées¹⁷.

Le tableau reprend les études de sécurité cardiovasculaire principales. En ce qui concerne les gliptines, 3 grandes études ont été publiées entre 2013 et 2015, à savoir SAVOR - TIMI (Saxagliptine)²⁹, EXAMINE (Alogliptine)³⁰ et TECOS (Sitagliptine)³¹. Ces trois études concernent plus de 35.000 patients, tous diabétiques de type 2 pour la plupart avec un antécédent déjà établi de maladie cardiovasculaire, et ayant reçu la gliptine ou le placebo au-dessus d'un traitement médical qui suit largement les recommandations actuelles de prise en charge multifactorielle (une majorité était à l'inclusion sous statine, IEC ou sartan et antiagrégant). Par ailleurs, l'hyperglycémie devait être traitée de la même manière chez tous les patients inclus, afin de minimiser toute différence éventuelle d'HbA1c entre les groupes gliptine et placebo²⁹⁻³¹.

Le résultat principal fut similaire pour chacune de ces études : les gliptines ont un effet cardiovasculaire neutre sur la durée de suivi médian de 18 mois à 3 ans. Dans SAVOR - TIMI, la saxagliptine a été associée à une incidence significative de 3,5 % d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (vs 2,8 % dans le groupe placebo ; $P = 0,007$), un résultat retrouvé ni dans EXAMINE ni dans TECOS, ceci sans différence de mortalité et indépendamment de la fonction rénale. Mais l'étude CNODES publiée cette année, basée sur une analyse cas-contrôle à partir d'une cohorte incluant 1.499.650 patients dont 29.741 ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque n'a pas mis en évidence de rôle significatif des gliptines ou des agonistes GLP-1 dans ces hospitalisations, ni chez les patients avec insuffisance cardiaque préexistante (IC 95 % = 0,62 à 1,19) ni chez ceux sans antécédent connu (IC 95 % = 0,67 à 1,00)³². Une ancienne crainte pesait toujours sur le risque de pancréatite ou de cancer du pancréas. Bien qu'elles n'aient pas été élaborées pour répondre à ces questions, on ne note pas de risque majoré de pancréatite ou de cancer du pancréas dans ces trois études²⁹⁻³¹. Que penser de cette neutralité cardiovasculaire des gliptines ? SAVOR-TIMI, EXAMINE et TECOS ont été le sujet de nombreux éditoriaux et articles d'opinion dans la presse médicale, souvent en sens divers. Quand la plupart se réjouissent de ne pas revivre le mauvais scénario des gliptines et de pouvoir enfin prescrire une classe d'antidiabétique dont à la fois l'efficacité sur le contrôle glycémique et le profil de sécurité sont connus, d'autres, tenant d'une " *Evidence Based Medicine* " plus radicale déclarent " qu'un clinicien s'attendrait à ce qu'un nouvel antidiabétique apporte un bénéfice cardiovasculaire meilleur qu'un placebo "³³. Mais cette affirmation doit être contrebalancée de deux manières. Premièrement, on l'a vu, le bénéfice du contrôle glycémique sur la macroangiopathie est une affaire de très longue durée et il semble donc irréaliste d'imaginer qu'un antidiabétique dont la seule propriété serait de baisser la glycémie pourrait montrer un bénéfice en seulement 2 à 3 ans. Ensuite, et c'est déjà une petite révolution en soi,

Tableau : Essais cliniques de sécurité cardio-vasculaire principaux en cours ou publiés pour les trois nouvelles classes d'antidiabétiques.

| Molécule | Nom de l'étude | Contrôle | Design de l'étude | Objectif primaire | Nombre de patients |
|---|--------------------------|-------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| Agonistes GLP-1 | | | | | |
| Exenatide | EXSCCELL [§] | Placebo | Non-infériorité | MACE* | 9500 |
| Lixisenatide | ELIXA ⁴⁰ | Placebo | Non-infériorité | Mortalité CV | 6000 |
| Liraglutide | LEADER ⁴¹ | Placebo | Non-infériorité | MACE | 8750 |
| Semaglutide | SUSTAIN-6 | Placebo | Non-infériorité | MACE | 3299 |
| Dulaglutide | REWIND | Placebo | Supériorité | MACE | (9600) [†] |
| Albiglutide | HARMONY | Placebo | Non-infériorité | MACE | (9400) |
| Inhibiteurs DPP4 (Gliptines) | | | | | |
| Sitagliptine | TECOS ³¹ | Placebo | Supériorité | MACE | 14000 |
| Alogliptine | EXAMINE ³⁰ | Placebo | Non-infériorité | MACE | 5400 |
| Saxagliptine | SAVOR-TIMI ²⁹ | Placebo | Supériorité | MACE | 16500 |
| Linagliptine | CAROLINA | Glimepiride | Non-infériorité | Mortalité CV | (6000) |
| Inhibiteurs SGLT-2 (Gliflozines) | | | | | |
| Empagliflozine | EMPA-REG ³⁶ | Placebo | Non-infériorité | MACE | 7020 |
| Canagliflozine | CANVAS | Placebo | Non-infériorité | MACE | 4330 |
| Dapagliflozine | DECLARE | Placebo | Non-infériorité | MACE | (17276) |

*MACE : *Major Adverse Cardiovascular Event* (Événement cardio-vasculaire majeur). [§]Les études déjà publiées sont référencées. [†]Les parenthèses indiquent le nombre de patients planifiés, les nombres sans parenthèses représentent le nombre de patients réellement inclus dans l'étude.

nous avons maintenant des données de sécurité cardiovasculaires indiscutables pour les gliptines alors que malheureusement, ces études manquent toujours cruellement pour les sulfonyles. A ce titre, l'étude CAROLINA (tableau), actuellement en cours, lèvera un coin du voile puisqu'elle a été spécifiquement élaborée pour comparer d'une manière prospective le devenir cardiovasculaire de patients diabétiques de type 2 à très haut risque traités par linagliptine versus glimepiride. Résultats attendus en 2019.

L'EMPAGLIFLOZINE : SURPRISE TOTALE !

Les gliflozines disponibles sur le marché belge sont l'empagliflozine (Jardiance®) et la canagliflozine (Invokana®). Le remboursement (en catégorie Af) permet d'initier une gliflozine en bithérapie (avec association éventuelle d'une insuline basale) ou en trithérapie aux conditions que la filtration glomérulaire rénale soit ≥ 60 ml/min/1,73 m² et que l'HbA1c de départ soit comprise entre 7 et 9%.

Le SGLT2 est un symporteur responsable de la réabsorption de la majeure partie du glucose filtré au niveau du tube contourné proximal. Les gliflozines peuvent ainsi entraîner la perte de 60 à 90 g de glucose par jour (soit environ 350 kcal) mais cette quantité peut varier considérablement en fonction du degré de l'hyperglycémie¹⁷. Un avantage des inhibiteurs SGLT2

sur les autres classes thérapeutiques est que leur pouvoir hypoglycémiant est indépendant du degré d'insulinopénie ou d'insulinorésistance sous-jacente, mais dépendant du degré d'hyperglycémie ce qui implique qu'ils ne provoquent pas spontanément d'hypoglycémies. Leur désavantage est qu'ils ne traitent que la glucotoxicité et jamais le trouble physiopathologique sous-jacent : un patient insulinorequérant restera insulinorequérant quelle que soit l'évolution favorable de la glycémie après l'adjonction d'une gliflozine au traitement. Outre l'effet sur le contrôle glycémique, les gliflozines ont démontré dans les études cliniques une réduction modeste mais significative du poids (via la perte calorique) et de la tension artérielle (via la diurèse et la natriurèse). L'effet secondaire le plus fréquent est le risque d'infections urinaires basses : dans une série de plus de 2.000 patients sous dapagliflozine, l'incidence des infections urinaires allait de 4,3 à 5,7 % selon le dosage utilisé, en comparaison avec 3,7 % pour le placebo. L'incidence des vulvo-vaginites mycotiques est majorée chez les femmes (jusqu'à 8,3 % vs 1,5 % pour le placebo) de même que les balanites chez les hommes³⁴. D'une manière encore inexpliquée, le LDL cholestérol s'élève d'environ 10 % sous gliflozine, mais concomitamment à une baisse des triglycérides et une modeste élévation du HDL cholestérol qui peuvent être mises sur le compte de la perte pondérale^{17,34}. La fonction rénale n'est par contre pas altérée par les

gliflozines, qui pourraient même avoir un effet protecteur indépendant sur la progression de la néphropathie diabétique³⁵.

Comme le montre le tableau, les gliflozines ont aussi plusieurs grandes études de sécurité cardiovasculaire en cours. A l'heure actuelle, seuls les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME qui concerne l'empagliflozine ont été publiés³⁶.

Et le moins que l'on puisse dire c'est qu'ils ont surpris, même les plus aguerris : dans une population de patients diabétiques de type 2 avec antécédent cardiovasculaire documenté et traités selon les standards actuels (80 % étaient sous sartan ou IEC, 77 % sous statine et 89 % sous aspirine), on a observé une réduction de 14 % ($P < 0,04$) des événements cardiovasculaires majeurs (MACE, un composite d'infarctus non fatal ou AVC non fatal ou de décès cardiovasculaire) dans le groupe empagliflozine (10 ou 25 mg/j) par rapport au placebo, et ceci sur une période de suivi médian d'à peine 3,1 années. Mais surtout, la mortalité cardiovasculaire était réduite de 38 % ($P < 0,001$), les décès toutes causes de 32 % ($P < 0,001$) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 35 % ($P = 0,002$) dans le groupe empagliflozine. Pour comparaison, dans l'UKPDS, les gains de mortalité toute cause n'étaient " que " de 13 % ($P = 0,007$) et 27 % ($P = 0,002$) respectivement dans les groupes intensifs insuline/sulfonylurées et metformine, après 25 ans d'évolution¹⁴.

Encore plus surprenant, la séparation des courbes de survie dans EMPA-REG OUTCOME était rétrospectivement évidente dès les tous premiers mois

ou semaines après la randomisation. Ce timing extrêmement particulier exclu d'emblée un rôle du contrôle glycémique ou des paramètres métaboliques (poids, tension artérielle, uricémie) améliorés d'une manière beaucoup trop modeste pour espérer un bénéfice si rapide et d'une telle amplitude. La discordance entre l'évolution du critère d'évaluation primaire (MACE) moins favorable que le taux de mortalité indique que le bénéfice est plus lié à la réduction de la mortalité que des événements cardiovasculaires eux-mêmes^{36,37}. L'effet diurétique de la natriurèse et de la glycosurie pourrait réduire le risque de décompensation cardiaque et est un candidat sérieux pour expliquer l'ensemble des résultats³⁷, bien que leur indépendance à la présence ou non d'un traitement diurétique sous-jacent ne plaide pas en faveur.

Mais un nouveau modèle innovant vient d'être proposé par deux équipes indépendantes^{38,39}. La glycosurie induite par les gliflozines diminue le ratio insuline/glucagon plasmatique en réduisant l'hyperglycémie. Cette situation stimule la cétogenèse et des taux circulants de β -OH butyrate supérieurs à 1 mmol/l ont en effet été documentés fréquemment chez des patients traités par canagliflozine³⁹. Ces auteurs émettent dès lors l'hypothèse qu'en utilisant préférentiellement le β -OH butyrate plutôt que les acides gras libres, le myocarde se protégerait contre la défaillance cardiaque en étant dans une situation métabolique plus favorable car le nombre de molécules d'ATP formées par molécule d' O_2 consommée est meilleur en utilisant les corps cétoniques comme substrat énergétique (figure).

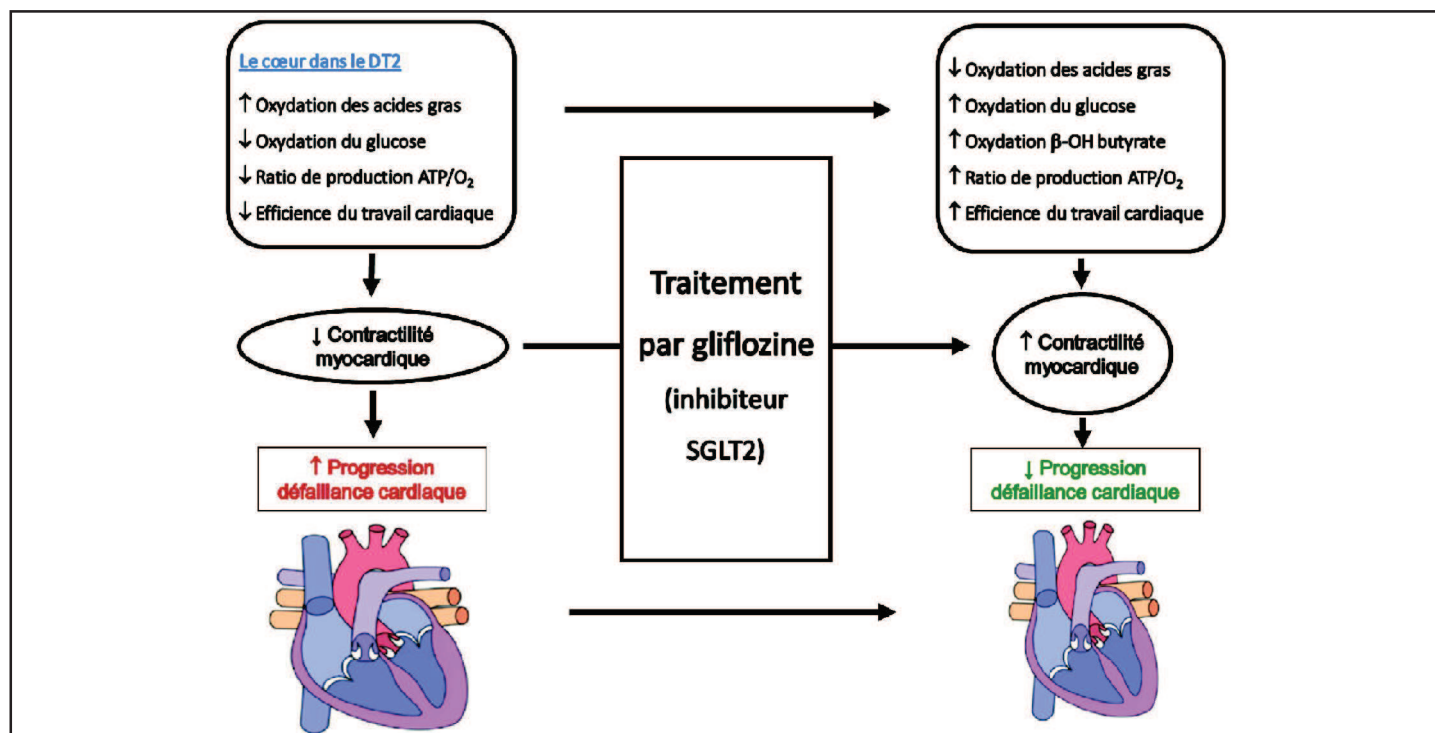


Figure : Modèle proposé pour expliquer le rôle protecteur du traitement par gliflozines dans le diabète de type 2 d'après les références³⁸⁻³⁹. Par son action hypoglycémisante, l'empagliflozine réduit le ratio plasmatique insuline / glucagon qui augmente ainsi la production de corps cétoniques (β -OH butyrate). L'oxydation préférentielle du β -OH butyrate par le myocarde permet une contractilité plus efficace en augmentant le nombre de molécules d'ATP produites par molécule de dioxygène consommée. Le cœur est ainsi mieux protégé contre la décompensation hémodynamique.

LE LIRAGLUTIDE : LA REVOLUTION EN MARCHÉ ?

Les agonistes GLP-1 disponibles en Belgique sont l'exénatide (Byetta® et Bydureon®), le liraglutide (Victoza®), le lixisénatide (Lyxumia®), l'albiglutide (Eperzan®) et le dulaglutide (Trulicity®). Ils sont remboursés (catégorie Af) typiquement en trithérapie quand l'HbA1c reste > 7,5 % sous metformine et sulfonyleurée. Plus puissants que les gliptines sur la baisse de l'HbA1c, ils provoquent aussi une petite perte de poids et leur effet secondaire le plus fréquent est l'inconfort digestif (nausées)¹⁷. Alors qu'ELIXA⁴⁰ avait montré une neutralité cardiovasculaire pour le lixisénatide (agoniste GLP-1 de courte durée d'action), LEADER⁴¹ a surpris en démontrant la supériorité cardiovasculaire du liraglutide par rapport au placebo dans une cohorte de diabétiques de type 2 à très haut risque assez similaires aux patients inclus par EMPA-REG OUTCOME. Sur un suivi médian de 3,8 années, le liraglutide a en effet réduit les MACE (un composite d'infarctus non fatal ou AVC non fatal ou de décès cardiovasculaire) de 13 % (P = 0,01) et la mortalité cardiovasculaire de 22 % (P = 0,007). La mortalité toute cause était également réduite de 15 % (P = 0,02). La fréquence des hypoglycémies sévères était 31 % plus basse chez les patients sous liraglutide (principalement grâce à un moindre dosage de l'insuline) et les incidences de pancréatite et de cancer du pancréas étaient semblables dans les deux groupes.

Bien qu'à première vue comparables, les résultats engrangés par l'empagliflozine et le liraglutide ont quelques différences. Tout d'abord, si l'effet de l'empagliflozine se manifeste dès les premiers mois (ou semaines) de traitement dans EMPA-REG OUTCOME, il faut plutôt une année pour voir les courbes diverger sous liraglutide. De plus, la fréquence des accidents vasculaires cérébraux avait tendance à augmenter sous empagliflozine (bien que non significativement), alors qu'au contraire, dans LEADER, l'incidence des événements cardio-vasculaires de tous types, y compris cérébraux, a diminué sous liraglutide (bien que non significativement). Ces constatations pourraient bien sûr être simplement l'effet du hasard, mais remarquons que pour le liraglutide, ceci ressemble plus à une action directe sur la macroangiopathie que dans le cas de l'empagliflozine. Et en effet, il existe des études précliniques qui valident à la fois un rôle protecteur des agonistes GLP-1 en cas d'ischémie myocardique, mais aussi un effet pléiotrope positif sur un grand nombre de facteurs impliqués dans la macroangiopathie comme la fonction endothéliale, l'inflammation, le PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*) en plus de l'action sur le poids, la tension et le profil lipidique¹⁷.

CONCLUSION

Alors qu'il est admis aujourd'hui que le bénéfice du contrôle intensif de la glycémie sur la progression de la macroangiopathie ne peut s'espérer qu'après au moins 10 à 15 ans de suivi du diabète, l'obligation imposée par la FDA aux compagnies pharmaceutiques d'étudier spécifiquement la sécurité cardiovasculaire

des nouveaux médicaments antidiabétiques a eu des conséquences inattendues. C'est en effet grâce à deux de ces études publiées récemment, l'une concernant l'empagliflozine, un inhibiteur du SGLT-2 et l'autre le liraglutide, un agoniste GLP-1 que des mécanismes de protection cardiovasculaire insoupçonnés jusqu'à présent ont pu être mis en évidence. Ils procurent une protection puissante, indépendante du contrôle glycémique et capable d'améliorer rapidement la survie dans une population de diabétiques de type 2 à très haut risque pourtant déjà traités pour la majorité par sartan ou IEC, statine et antiagrégant plaquettaire. Bien que des hypothèses existent, la nature exacte de ces mécanismes protecteurs reste un mystère à ce jour mais leur étude détaillée permettra une meilleure compréhension de la physiopathologie sous-jacente avec peut-être comme conséquence une révolution dans la prise en charge de la maladie cardiovasculaire chez le patient diabétique.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Diabetes Association : Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care 2016 ; 39 (Suppl. 1) : S13-22
2. Ohkubo, Y, Kishikawa H, Araki E *et al.* : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. Diabetes Research and Clinical Practice 1995 ; 27 : 103-17
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 ; 352 : 837-53. [Erratum, Lancet 1999 ; 354 : 602]
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al.* : The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2560-72
5. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA *et al.* : Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes : an analysis of the ACCORD randomized trial. Lancet 2010 ; 376 : 419-30
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW *et al.* : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. BMJ 2000 ; 321 : 405-12
7. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O : Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 580-91
8. Gregg EW, Sattar N, Ali MK : The changing face of diabetes complications. Lancet Diabetes Endocrinol 2016 ; 4 : 537-47
9. Lind M, Garcia-Rodriguez LA, Booth GL *et al.* : Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009 : a population-based study. Diabetologia 2013 ; 56 : 2601-8
10. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM *et al.* : Excess mortality among persons with type 2 diabetes. N Engl J Med 2015 ; 373 : 1720-32

11. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ *et al.* : Control Group. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2288-98
12. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C *et al.* : Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes : systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011 ; 343 : d6898
13. Cefalu WT, Rosenstock J, Leroith D, Blonde L, Riddle MC : Getting to the " Heart " of the Matter on Diabetic Cardiovascular Disease : Thanks for the Memory. *Diabetes Care* 2016 ; 39 : 664-7
14. Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil HAW : 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1565-76
15. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL *et al.* : Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2197-206
16. David M. Nathan, for the DCCT/EDIC Research Group : The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years : Overview. *Diabetes Care* 2014 ; 37 : 9-16
17. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ : Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016 Jun 24 [epub ahead of print]
18. Nissen SE, Wolski K : Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2457-71 [Erratum, *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 100.]
19. Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ : The Cardiovascular Safety of Diabetes Drugs - Insights from the Rosiglitazone Experience. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1285-7
20. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H *et al.* : Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes : the RECORD clinical trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 2125-35
21. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ *et al.* : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 1279-89
22. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE : Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus : a metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2007 ; 298 : 1180-8
23. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL *et al.* : Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 1321-31
24. Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A : Ten-year observational follow-up of PROactive : a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016 ; 18 : 266-73
25. Davidson MB : Pioglitazone (Actos) and bladder cancer : legal system triumphs over the evidence. *J Diabetes Complications*. 2016 Apr 11 [Epub ahead of print]
26. Consoli A, Formoso G : Do thiazolidinediones still have a role in treatment of type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 967-77
27. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR : A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970 ; 19(Suppl.) : 789-830
28. Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W : Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014 ; 30 : 241-56
29. 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
30. 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
31. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW *et al.* : Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 232-42
32. Filion KB, Azoulay L, Platt RW *et al.* : A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 1145-54
33. Fenton JJ : Clinicians should think twice before prescribing DPP-4 inhibitors for diabetes. *Evid Based Med* 2016 ; volume 2 : 81-2
34. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA : Lowering plasma glucose concentration by inhibiting renal sodium-glucose cotransport. *J Intern Med* 2014 ; 276 : 352-63
35. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM *et al.* : Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 ; June 14 [Epub ahead of print]
36. Zinman B, Wanner C, Lachin JM *et al.* : Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; 37 : 2117-28
37. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ : SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms ? *Diabetologia* 2016 ; 59 : 1333-9
38. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E : CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A " Thrifty Substrate " Hypothesis. *Diabetes Care* 2016 ; 39 : 1108-14
39. Mudaliar S, Aljalu S, Henry RR : Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study ? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016 ; 39 : 1115-22
40. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R *et al.* : Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2247-57
41. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K *et al.* : Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 ; Jun 13 [Epub ahead of print]

Correspondance et tirés à part :

L. CRENIER
 Hôpital Erasme
 Clinique de Diabétologie
 Service d'Endocrinologie
 Route de Lennik 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : lcrenier@ulb.ac.be

Travail reçu le 13 juillet 2016 ; accepté dans sa version définitive le 13 juillet 2016.