

Nouveautés thérapeutiques dans la cardioprotection

Therapeutic innovations in cardioprotection

VAN DE BORNE P.

Service de Cardiologie, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

La prévention cardiovasculaire connaît des progrès importants récents. A la suite d'études destinées à vérifier la sécurité cardiovasculaire de traitements antidiabétiques en présence d'une maladie cardiovasculaire établie, force a été de constater que certains agonistes des récepteurs GLP-1 et les inhibiteurs SGLT2 exerçaient des effets protecteurs cardiovasculaires, avec un contrôle glycémique amélioré. Ces résultats sont d'autant plus remarquables que les patients recevaient tous les médicaments protecteurs classiques efficaces dans la prévention cardiovasculaire connus à ce jour. De fil en aiguille, il est apparu que certains agonistes des récepteurs GLP-1 et les inhibiteurs SGLT2 avaient aussi un effet favorable sur le plan rénal en réduisant la micro-albuminurie. Les SGLT2-i préviennent en outre la réduction de la filtration glomérulaire et la dialyse, que le patient soit ou non diabétique. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec une fonction systolique réduite traités selon les standards les plus récents, les SGLT2-i réduisent les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 30 %. La dapagliflozine diminue chez ces patients les décès cardiovasculaires de 18 % et la mortalité toutes causes confondues de 17 %, même en l'absence de diabète. Sur le plan des dyslipidémies, quelques administrations sous-cutanées d'ARN interférant, sur une base annuelle, offrent des perspectives très intéressantes permettant d'inhiber la synthèse de la protéine PCSK9 et de la lipoprotéine (a), pour ne citer que quelques exemples. Ces découvertes importantes vont indubitablement affecter notre activité clinique quotidienne dans un avenir proche.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 333-336

ABSTRACT

There have been significant recent advances in cardiovascular prevention. In studies designed to test the cardiovascular safety of antidiabetic treatments in patients with established cardiovascular disease, some GLP-1 receptor agonists and most SGLT2 inhibitors disclosed cardiovascular protective effects, beyond an improved glycemic control. These results are even more remarkable given that patients received all the classic protective drugs effective in cardiovascular prevention known to date. The GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors reduce micro-albuminuria. The SGLT2-i mitigate glomerular filtration impairment and prevent dialysis, also in non-diabetic patients. In patients with heart failure with reduced systolic function treated according to the most recent standards, hospitalizations are reduced by 30% with SGLT2-i, while dapagliflozin reduced cardiovascular deaths by 18% and all-cause mortality by 17%, even in the absence of diabetes. Important therapeutic changes are also likely to occur in patients with dyslipidemia. To name just a few, subcutaneous administrations of interfering RNA on a yearly basis will soon offer very interesting prospects for inhibiting the synthesis of the PCSK9 protein and lipoprotein (a). These important findings will certainly affect our daily clinical activity in a near future.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 333-336

Key words : GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors, cardiovascular prevention

NOUVEAUTÉS DANS LE DIABÈTE DE TYPE II...

Le traitement du diabète de type II a évolué progressivement d'une approche centrée essentiellement sur le contrôle glycémique vers une prise en charge davantage multifactorielle dans laquelle, outre le contrôle de la glycémie, d'autres éléments importants pour la prévention des maladies cardiovasculaires ont été pris en compte, tels que

la perte de poids, le contrôle de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie, l'arrêt du tabagisme, la pratique d'une activité physique... Un grand nombre de classes thérapeutiques se sont avérées utiles dans ce contexte, mais avec toutefois un effet préventif relativement modéré sur les maladies macro vasculaires (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux fatals et non fatals) et n'apparaissant souvent qu'après de nombreuses années

de traitement¹. De plus, l'insuline, les sulfonylurées et les thiazolidinediones favorisaient une prise de poids². Deux classes thérapeutiques de médicaments antidiabétiques ont complètement modifié ce constat, les « SGLT2-i » (*sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor*) et certaines « GLP-1 RA » (*glucagon-like peptide-1-receptor agonist*)³.

Testés initialement afin de s'assurer de leur sécurité cardiovasculaire auprès des patients diabétiques de type II, les investigateurs ont eu l'agréable surprise de constater que ces médicaments prévenaient en réalité les maladies cardiovasculaires par rapport au placebo³. Ces effets étaient tellement positifs que les SGLT2-i ont par la suite été investigués chez des patients qui présentaient une insuffisance rénale ou cardiaque à fraction d'éjection altérée, où ils ont aussi eu des effets favorables, que le patient soit ou non diabétique. C'est ainsi qu'un traitement initialement décrié (les « SGLT2-i » n'allaient améliorer le contrôle du diabète qu'en occasionnant une glycosurie) dépasse en réalité les effets bénéfiques cardiovasculaires d'autres médicaments administrés dans le diabète de type II et s'avère finalement fort utile dans des affections qui diffèrent du domaine thérapeutique initial.

Sur le plan du diabète, les GLP1 RA et SGLT2-i réduisent l'HbA1c (de -1 à -1,5 %), le poids (de 2 à 4 kg), la pression artérielle systolique (de 3-5 mmHg) sans induire d'hypoglycémies³. Ces deux classes thérapeutiques réduisent les événements cardiovasculaires majeurs pouvant conduire au décès. Les GLP1 RA ne préviennent pas les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, situation fréquemment observée en présence d'un diabète de type II, à la différence des SGLT2-i qui sont particulièrement efficaces dans cette indication^{3,4}. Ces résultats sont d'autant plus remarquables qu'ils sont observés alors que les GLP-1 RA et les SGLT2-i sont administrés à des patients qui reçoivent tous les médicaments cardioprotecteurs connus à ce jour³. Les effets cardioprotecteurs des GLP1 RA et des SGLT2-i concernent principalement les patients avec un risque cardiovasculaire très élevé. Ces effets sont toutefois plus difficiles à mettre en évidence chez des patients qui ne présentent que des facteurs de risque cardiovasculaire, même multiples⁵.

... MAIS AUSSI DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION RÉDUITE ...

Les patients diabétiques de type II présentent un risque élevé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque⁶. La présence concomitante d'un diabète de type II et d'insuffisance cardiaque à fonction réduite grève fortement le pronostic du patient. Ce phénomène est particulièrement évident quand un patient diabétique de type II doit subir des hospitalisations répétées pour une insuffisance cardiaque aggravée, durant des périodes prolongées⁷. Ce constat reste d'actualité en dépit des nombreuses thérapies que nous dédions à cette pathologie, telles que l'inhibition du système rénine-angiotensine, du système orthosympathique, de la neprilysine, la thérapie de resynchronisation, le défibrillateur implantable et cette liste n'est pas exhaus-

sive⁸. C'est dans ce contexte de polymédication que les SGLT2-i, ajoutés au traitement le plus complet possible, se sont avérés fort utiles auprès de patients avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % et présentant des signes biologiques de surcharge attestés par une élévation du « N-terminal pro-B natriuretic peptide » (NT-proBNP)^{9,10}. Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont réduites de 30 % et avec la Dapagliflozine, les décès cardiovasculaires diminuent de 18 % et la mortalité toutes causes confondues de 17 %. Ces résultats sont comparables chez les patients diabétiques et non diabétiques. Il s'en suit donc que des traitements antidiabétiques dont on voulait démontrer l'innocuité s'avèrent finalement très efficaces pour préserver la fonction cardiaque chez des patients non diabétiques.

... ET ÉGALEMENT DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE ...

Ces résultats extrêmement encourageants ne se limitent pas à la prévention cardiovasculaire et à l'insuffisance cardiaque. Sur le plan rénal, les GLP1RA réduisent la microalbuminurie, tandis que les SGLT2-i préviennent en outre la réduction de la filtration glomérulaire et la dialyse¹¹⁻¹⁴. Ceci a été investigué à différents niveaux de dysfonction rénale, avec dans les différentes études une filtration glomérulaire (GFR) médiane qui variait entre 86 à 56 ml/min/1,73 m². Dans une de ces études, les patients devaient avoir au minimum une macro-albuminurie (le rapport albumine/créatinine médian dans cette étude était de 927 mg/g). Chez ces patients, les SGLT2-i réduisent, par exemple, le risque de doublement de la créatinine sérique de 40 % et la survenue d'une insuffisance rénale terminale de 32 %. Les SGLT2-i inhibent le cotransport de glucose et de Na⁺ dans le tube contourné proximal, ce qui augmente leur concentration au niveau de la *macula densa*. Ceci vasoconstricte l'artériole afférente, alors que l'artériole efférente est dilatée à la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine. La pression intra glomérulaire diminue et les reins sont davantage protégés. Les SGLT2-i réduisent ainsi la filtration glomérulaire de +/- 4 ml/min/1,73 m² lors de l'initiation du traitement, mais avec par la suite une pente de décroissance moindre au cours du temps par rapport au placebo. Fait remarquable, ces actions favorables sont observées autant chez les patients diabétiques de type II que non diabétiques et que la filtration glomérulaire soit inférieure ou supérieure à 45 ml/min/1,73 m².

Des avancées thérapeutiques substantielles sont donc dès à présent acquises en ce qui concerne la prévention des affections cardiovasculaires chez les patients diabétiques à très haut risque, mais également et ce indépendamment de la présence de diabète de type II, dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ainsi qu'au niveau de la néphroprotection.

... SANS OUBLIER LA DYSLIPIDÉMIE

Un autre domaine de la prévention cardiovasculaire qui connaît un développement considérable est celui de la lipidologie. Au fil des années, nous avons com-

pris que la synthèse simultanée de récepteurs LDL et d'une protéine dénommée « PCSK9 » par les hépatocytes limite l'efficacité des statines^{15,16}. L'inhibition de cette protéine PCSK9 par des anticorps monoclonaux augmente la densité des récepteurs aux particules LDL cholestérol sur le foie et potentialise ainsi grandement l'action des statines. Cette modalité d'inhibition de PCSK9 sera peut-être suppléée par une technologie redoutablement efficace, consistant en l'administration d'un petit ARN qui va interférer avec la synthèse hépatique de la protéine PCSK9¹⁶. Ceci a nécessité des années de recherche, pour arriver à ce que ce « siRNA » puisse être administré par voie sous-cutanée tout en étant conjugué à de la N-acétylgalactosamine, destiné à une liaison ultérieure à des récepteurs (asialoglycoprotéique) exprimés spécifiquement par les hépatocytes.

Ce traitement, dénommé « Inclisiran », administré au jour 0 et après 3 mois, réduit le LDL cholestérol de +/- 45 % au 270^e jour après sa première administration ! Cette nouvelle modalité thérapeutique est à présent investiguée dans des études de phase III sur plus de 15.000 participants âgés de > 55 ans ayant déjà présenté un évènement cardiovasculaire¹⁷. Un temps médian de suivi de 5 ans a été prévu, durant lequel la survenue d'évènements cardiovasculaires avec 300 mg d'Inclisiran sera comparée au placebo chez des patients qui reçoivent un traitement maximal selon les standards actuels. Les données actuelles concernant la sécurité et la tolérance de ce médicament sont excellentes, on note une faible incidence de réactions cutanées transitoires au site d'injection, il n'y a pas d'altération des tests hépatiques ni d'autres anoma-

lies rapportées, expliquant que ce traitement est à présent investigué dans des études de morbi mortalité¹⁶. Des études dans l'hypercholestérolémie familiale ainsi qu'en présence d'une insuffisance hépatique sont également en cours¹⁶. Cette nouvelle modalité thérapeutique pourrait fortement modifier notre approche thérapeutique de l'hypercholestérolémie, via quelques administrations sous-cutanées annuelles d'un petit ARN interférant.

D'autres secteurs de la lipidologie sont aussi susceptibles de bénéficier de traitements similaires. La Lp(a) est une molécule complexe, comportant du LDL cholestérol, une molécule d'apolipoprotéine B100 et une apolipoprotéine (a), dont le polymorphisme est déterminé génétiquement¹⁶. Cette molécule est pro athérogène en raison de la présence de lipoprotéines oxydées, mais aussi car elle possède une structure similaire au plasminogène. 90 % de la concentration plasmatique en Lp(a) est déterminée génétiquement. Il n'existe à ce jour aucune thérapie réellement efficace contre cette lipoprotéine dont les concentrations augmentent en présence d'une insuffisance rénale. Ici aussi, des thérapies à base d'ARN semblent très prometteuses. L'administration d'oligonucléotide anti-sens permet de réduire les concentrations de Lp(a) d'au moins 90 %¹⁶. Ceci pourrait représenter une avancée majeure pour les patients présentant une Lp(a) très élevée (> 180 mg/dL) qui confère probablement un risque de maladie cardiovasculaire comparable à celle d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Les études de phase II et III avancent¹⁷, avec l'espoir de pouvoir agir sur une dyslipidémie qui résiste à pratiquement toutes nos thérapies actuelles.

CONCLUSION

Force est de constater que la prévention cardiovasculaire connaît des progrès importants récents. Les découvertes majeures mentionnées ci-dessus modifient déjà dès à présent notre activité clinique quotidienne. Ces changements vont devenir de plus en plus tangibles au fur et à mesure de l'actualisation des recommandations de bonne pratique et de l'évolution des politiques de remboursement qui régissent l'accès aux thérapies innovantes.

Conflits d'intérêt : En 2021, l'employeur du Pr VAN DE BORNE a reçu des honoraires pour des conférences/conseils des firmes : Servier, Novartis, Idorsia, Astra-Zeneca et Novo Nordisk.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31-9.
2. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care.* 2017;40(5):706-14.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;61(12):2461-98.
4. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2(Suppl 2):S279-84.
5. Verma S, Jüni P, Mazer CD. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet.* 2019;393(10166):3-5.
6. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care.* 2001;24(9):1614-9.
7. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB *et al.* Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116(13):1482-7.
8. Cubbon RM, Gale CP, Kearney LC, Schechter CB, Brooksby WP, Nolan J *et al.* Changing characteristics and mode of death associated with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: a study across therapeutic eras. *Circ Heart Fail.* 2011;4(4):396-403.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA *et al.* DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
10. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P *et al.* EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S *et al.* EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A *et al.* The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J.* 2018;200:83-9.
14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM *et al.* CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
15. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(15):1552-61.
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L *et al.* ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
17. ClinicalTrials.gov. Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With TQJ230 on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD (Lp(a)HORIZON). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552>

Travail reçu le 5 mai 2021 ; accepté dans sa version définitive le 25 juin 2021.

CORRESPONDANCE :

P. VAN DE BORNE
Hôpital Erasme
Service de Cardiologie
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles
E-mail : philippe.van.de.borne@erasme.ulb.ac.be