

Diabétologie

Un antidiabétique oral qui diminue la mortalité

Sophie Maître, Marina Portela, Jacques Philippe

Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition, Hôpitaux Universitaires de Genève

Le diabète de type 2 est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Bien que le patient diabétique soit à risque de développer aussi des complications micro-angiopathiques, la cause de décès est le plus souvent cardiovasculaire. Il est donc essentiel de prouver qu'un bon contrôle glycémique puisse réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire et que les traitements spécifiques du diabète n'aient pas d'effets secondaires défavorables sur ces complications.

La preuve que l'amélioration du contrôle glycémique diminue la morbidité et la mortalité cardiovasculaire a été démontrée aussi bien chez le patient diabétique de type 1 que de type 2 [1, 2]. Néanmoins, le bénéfice est modeste et observé qu'avec des durées de suivi relativement longues. Dans l'étude DCCT-EDIC, une diminution des infarctus non mortels, des AVC ou de la mortalité cardiovasculaire était observée après neuf ans de suivi [1]. Dans l'étude UKPDS, 18 ans de suivi ont été nécessaires pour observer une différence entre les patients traités de manière intensive par sulfonylurées ou insuline comparé aux patients traités de manière conventionnelle [2]. Il faut noter que dans les études plus récentes d'intervention (ACCORD, ADVANCE, VADT) les patients qui bénéficiaient le plus du traitement intensif du diabète étaient ceux qui avaient le meilleur contrôle glycémique déjà à l'entrée de l'étude et qui n'avaient pas encore eu d'événement cardiovasculaire [3–5]. Sur la base de ces résultats, les recommandations étaient de contrôler la glycémie agressivement au début de la maladie car les patients pouvaient réellement en bénéficier par une diminution des événements cardiovasculaires.

Suite à la controverse sur l'élévation des événements cardiovasculaires par la rosiglitazone indépendamment du contrôle glycémique, la FDA a exigé en 2008 que tout nouveau traitement antidiabétique soit l'objet d'une étude sur les événements cardiovasculaires avec un suivi d'au moins deux ans. L'agence européenne du médicament (EMA) a aussi exigé de telles études en 2010 pour une durée d'au minimum 3 ans. Le but de ces études était de prouver que les nouveaux traitements antidiabétiques n'augmentent pas le risque cardiovasculaire, alors que l'objectif est de le réduire.

C'est dans ce contexte que de multiples études ont dû être effectuées par l'industrie pharmaceutique depuis 2008. Récemment, la saxagliptine, l'alogliptine et la sitagliptine ont été l'objet d'études qui ont démontré leur sécurité cardiovasculaire avec un petit risque d'insuffisance cardiaque pour la saxagliptine [6–8].

Les gliflozines sont des substances qui inhibent le co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) qui diminuent l'hyperglycémie chez les patients diabétiques en diminuant la réabsorption rénale de glucose et par conséquent qui augmentent l'excrétion urinaire de glucose. Nous en avons 3 en Suisse, l'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine. L'étude EMPA-REG outcome est la première étude de morbidité et mortalité cardiovasculaire pour les gliflozines chez des patients diabétiques de type 2 à hauts risques d'événements cardiovasculaires [9]. L'étude, randomisée, à double aveugle et contrôlée par placebo avait pour but d'examiner l'effet de 10 ou 25 mg d'empagliflozine contre le placebo sur les événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 traités de manière standard dans 42 pays. Les patients étaient adultes, avaient une fonction rénale avec un GFR d'au moins 30 ml/min

L'étude «EMPA-REG Outcome» est un événement dans le traitement du diabète

et une hémoglobine glyquée entre 7 et 10%. 7020 patients ont été inclus dans l'étude et suivis pour une durée médiane de 3,1 ans. Les déterminants primaires étaient la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'AVC non mortel. Les déterminants secondaires incluaient, outre les déterminants primaires, l'hospitalisation pour un angor instable.

Sur 3,1 ans de suivi, 10,5% des 4687 patients traités par 10 ou 25 mg d'empagliflozine ont eu un événement cardiovasculaire contre 12,1% des 2333 patients du groupe placebo. Cette différence n'était ni expliquée par une diminution des infarctus du myocarde ou des AVC mais essentiellement par une diminution de la mortalité cardiovasculaire qui était de 3,7% dans le groupe traité par empagliflozine et de 5,9% dans le groupe placebo. Une diminution du risque relatif de 38%. Le taux



Jacques Philippe

d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (2,7 contre 4,1%) et la mortalité globale (5,7 contre 8,3%) étaient aussi diminués dans les groupes empagliflozine. Aucune différence n'a cependant été retrouvée dans les déterminants secondaires.

Le contrôle glycémique était amélioré d'environ 0,6% d'HbA_{1c} dans le groupe empagliflozine à 12 semaines, de 0,45% à 94 semaines et de 0,3% à 206 semaines de suivi (7,81 vs 8,16%). Les différences d'HbA_{1c} entre les groupes empagliflozine traités par 10 mg et 25 mg étaient faibles.

Pour ce qui concerne les autres facteurs de risque cardiovasculaires, les patients traités par empagliflozine avaient une réduction du poids (environ 2 kg), de la circonférence abdominale (environ 1,5 cm), de l'acide urique, de la tension artérielle systolique (4–5 mm Hg) et diastolique (1–2 mm Hg) sans augmentation de la fréquence cardiaque et une petite augmentation aussi bien du LDL (0,1–0,2 mmol/l) que du HDL-cholestérol (0,1 mmol/l). Dans le groupe placebo, un plus grand pourcentage de patients ont dû recevoir des traitements antidiabétiques additionnels tels que sulfonyles et insuline et des anti-hypertenseurs.

Au niveau de la sécurité, les infections génitales étaient plus fréquentes dans le groupe empagliflozine (6,4%) que dans le groupe placebo (1,8%). Il n'y avait aucune différence dans la survenue des autres effets secondaires entre les deux groupes. Il est à noter que les patients qui bénéficiaient le plus de l'empagliflozine (réduction de la mortalité) étaient ceux qui étaient âgés de plus de 65 ans, avec une hémoglobine glyquée de départ inférieure à 8,5% et un BMI inférieur à 30.

Le résultat de cette étude est inattendu. En effet, l'empagliflozine montre un effet bénéfique sur seulement 3,1 années de suivi et un effet sur la mortalité cardiovasculaire et totale. Sur la base des résultats actuels, l'explication sur le bénéfice observé n'est pas claire. Certainement la diminution des hospitalisations pour insuffisances cardiaques peut être expliquée par l'effet diurétique de l'empagliflozine. Mais l'empagliflozine a eu aussi des effets relativement bénéfiques sur plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires (poids, tension artérielle, circonférence abdominale et contrôle glycémique) qui pourraient expliquer ce bénéfice. Il faudra certainement plus d'analyses pour avancer dans les hypothèses. Il faut relever que ce bénéfice a été obtenu malgré un contrôle glycémique très moyen. Au final, la réduction relative de 32% du risque

de mortalité implique qu'il faut traiter 39 patients pendant 3 ans pour prévenir un décès.

Cette étude est donc un événement dans le traitement du diabète car très peu de médicaments, même les statines, ont montré un effet aussi favorable et aussi rapide sur la mortalité globale dans une population de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Bien entendu, les gliflozines ont des effets secondaires tels les infections génitales, les infections urinaires chez la femme et le risque, rare, d'acidocétose; néanmoins ces substances, si l'on admet que ces résultats sont un effet de classe, ce qui reste à démontrer, auront certainement un rôle très important à jouer dans la prise en charge du diabète de type 2, si la sécurité d'emploi à long terme reste favorable. L'empagliflozine est le seul antidiabétique qui a démontré un effet aussi important sur la mortalité. La pioglitazone avait auparavant permis une réduction significative de 16% des déterminants secondaires (mortalité, AVC et infarctus non mortel) dans l'étude PROACTIVE mais pas des déterminants primaires [10]. L'empagliflozine est par conséquent une référence qu'il faudra égaler dans le futur.

Disclosure statement

J. Philippe a reçu des honoraires d'AstraZeneca et de Boehringer Ingelheim pour des Advisory Boards et des conférences.

Références

- 1 EDIC. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643–53.
- 2 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–89.
- 3 ACCORD. Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med.* 2011;364:818–28.
- 4 Advance collaborative group. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
- 5 Hayward RA, Reaven PD, Wyndy L, et al. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;372:2197–206.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232–42.
- 9 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17. [Epub ahead of print].
- 10 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, 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.* 2015;366:1279–89.

Correspondance:
Prof. Jacques Philippe
Service d'endocrinologie,
diabétologie, hypertension
et nutrition, Hôpitaux Uni-
versitaires de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève 14
Jacques.Philippe[at]hcuge.ch