

# Les antidiabétiques en tant que nouveaux médicaments cardiovasculaires?

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Innere Medizin, Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern



Reto Krapf

En 2015, une grande étude contrôlée contre placebo réalisée chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 (DST2) a révélé que l'inhibition du SGLT2 (cotransporteur sodium-glucose de type 2 au niveau tubulaire proximal) par l'empagliflozine avait un effet positif inattendu et relativement marqué sur les critères d'évaluation cardiovasculaires, y compris la mortalité. Cet effet global était principalement attribuable aux bénéfices obtenus chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique [1]. Dans une analyse supplémentaire de cette population d'étude, un ralentissement significatif de la progression de l'insuffisance rénale chronique a récemment été rapporté [2].

Concernant cet essai, il s'agissait d'une étude de sécurité exigée par la *Food and Drug Administration* (FDA), qui devait démontrer que ces médicaments n'étaient pas associés à une morbidité/mortalité cardiovasculaires accrues. Cette démarche stratégique résulte de la mauvaise surprise dévoilée par une méta-analyse, qui a révélé une mortalité accrue sous rosiglitazone [3].

Il convient de retenir trois points relatifs à ces résultats d'étude encourageants obtenus par inhibition du SGLT2:

1. L'effet concerne un groupe de patients à risque élevé avec DST2 et antécédents de maladies cardiovasculaires, telles qu'accident vasculaire cérébral ou syndrome coronarien.
2. Les inhibiteurs de SGLT2 ne doivent pas être administrés en cas de fonction rénale très limitée (débit de filtration glomérulaire estimé <30 ml/min); par ailleurs, ils n'ont pas été évalués chez les patients âgés de plus de 75 ans et ils n'entrent dès lors pas en considération comme option primaire pour cette population non négligeable de patients. Ces médicaments augmentent également la fréquence des infections urinaires et des candidoses urogénitales, ainsi que le risque d'acidocétose, à laquelle il faut songer même en cas d'élévations relativement modérées de la glycémie.
3. L'étude sur l'empagliflozine n'est pas parvenue (et ce n'est d'ailleurs pas ce qu'en attendait la FDA!) à

démontrer le contrôle de la pression artérielle et l'effet sur le volume extracellulaire dans la population de l'étude. De par leur mécanisme d'action, les inhibiteurs de SGLT2 exercent un effet glycosurique et natriurétique. Les patients du groupe placebo présentaient dès lors des valeurs de pression artérielle significativement plus élevées, ce qui les rendaient probablement plus enclins à développer davantage d'événements cardiovasculaires.

## Comment l'effet de l'inhibition de SGLT2 pourrait-il s'expliquer?

1. Il est possible que ces médicaments agissent tout simplement comme des diurétiques/antihypertenseurs. Pour répondre à cette question, il serait nécessaire et essentiel de réaliser une étude comparative avec une surveillance appropriée de la pression artérielle et du poids corporel (volume extracellulaire).
2. L'inhibition de SGLT2 provoque une élévation des concentrations de corps cétoniques et plus précisément une acidocétose euglycémique [4]. Il reste encore à clarifier si le mécanisme repose sur une stimulation du glucagon (inhibition de SGLT2 dans les cellules alpha du pancréas) et/ou sur une réabsorption rénale accrue des corps cétoniques, comme démontré il y a de nombreuses années [5]. L'effet positif primaire de l'inhibition de SGLT2 sur l'insuffisance cardiaque est pertinent à cet égard. Plus la fonction ventriculaire myocardique est limitée, plus l'approvisionnement énergétique repose sur l'assimilation et l'utilisation des corps cétoniques en tant que substrat énergétique [6, 7]. L'insuffisance cardiaque peut aussi, du moins partiellement, être considérée comme une maladie inflammatoire. De ce point de vue, il convient de signaler qu'un corps cétonique (bêta-hydroxybutyrate) a récemment été identifié comme l'inhibiteur endogène le plus puissant de l'inflammasome [8]! L'activation de l'inflam-

masome dans les macrophages entraîne entre autre une stimulation de l'interleukine 1 via la capsase.

Il est donc essentiel de définir les effets de ces médicaments sur le métabolisme des corps cétoniques et en même temps de tester les explications possibles avancées.

3. L'effet néphroprotecteur putatif demeure incertain, celui-ci étant attribué à une pression intra-glomérulaire diminuée [2]. L'étude citée comme preuve de cet effet n'a bien entendu pas mesurer ce paramètre [9]! De même, un article de revue tout juste publié sur le thème «nephron protection in diabetic kidney disease», qui au demeurant mérite d'être recommandé, cite une étude qui ne comporte pas de données relatives aux modifications de la pression intra-glomérulaire ([10], dans lequel est cité [11]). Là aussi, il reste encore fort à faire! Plus précisément, l'hypothèse (plausible) de l'activation du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire doit être testée de façon rigoureuse.

Presque au même moment que pour les inhibiteurs de SGLT2, il a été montré que les agonistes des récepteurs du «glucagon-like peptide 1» (GLP-1), et notamment le liraglutide, abaissaient également les critères d'évaluation cardiovasculaires et la mortalité [12]. Le mécanisme d'action est manifestement totalement obscur et une certaine prudence est dès lors de mise. Il est urgent d'obtenir des données concernant le mécanisme d'action de ces médicaments!

La Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SSED) a réagi à ces résultats cliniques et, au sein d'un groupe de travail spécifique, elle a recommandé au cours du second semestre de 2016 d'utiliser les inhibiteurs de SGLT2 ou les agonistes des récepteurs du GLP-1 en tant qu'interventions de troisième ligne (après des modifications du mode de vie et la metformine) chez les patients avec DST2 et antécédents d'évènements

cardiovasculaires. Le vœu que j'adresse aux diabéto-logues pour la nouvelle année est de malgré tout, ou plutôt de ce fait, s'atteler à la résolution des questions encore ouvertes.

#### Remerciements

Je remercie le Professeur M. Braendle (Saint-Gall) et le Professeur G. Waeber (Lausanne) pour leur relecture critique du manuscrit et leurs suggestions d'amélioration.

#### Disclosure statement

L'auteur n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Références

- 1 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
- 2 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–34.
- 3 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457–71.
- 4 Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1638–42.
- 5 Cohen JJ, Berglund F, Lotspeich WD. Renal tubular reabsorption of acetoacetate, inorganic sulfate and inorganic phosphate in the dog as affected by glucose and phlorizin. *Am J Physiol*. 1956;184(1):91–6.
- 6 Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, et al. The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. *Circulation*. 2016;133(8):698–705.
- 7 Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, Aziz M, Mesaros C, Worth AJ, et al. Evidence for Intramyocardial Disruption of Lipid Metabolism and Increased Myocardial Ketone Utilization in Advanced Human Heart Failure. *Circulation*. 2016;133(8):706–16.
- 8 Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*. 2015;21(3):263–9.
- 9 Skrtić M, Yang GK, Perkins BA, Soleymanlou N, Lytvyn Y, von Eynatten M, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia*. 2014;57(12):2599–602.
- 10 Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2016; 375:2096–98.
- 11 Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med*. 2015;66:255–70.
- 12 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22.

#### Correspondance:

Prof. Dr méd. Reto Krapf  
Chefarzt Innere Medizin  
Hirslanden Klinik St. Anna  
St. Anna-Strasse 32  
CH-6006 Luzern  
reto.krapf[at]hirslanden.ch