



Le cœur au centre du débat

Bertrand Cariou, CHU de Nantes INSERM UMR 1087, Nantes
bertrand.cariou@univ-nantes.fr

Le congrès annuel de la SFD s'est tenu à PARIS du 11 au 14 Mars 2014.

Lors de ce rendez-vous incontournable de la Diabétologie Française, de nombreux aspects de la spécialité ont été abordés, tant fondamentaux que cliniques.

Il n'y pas eu de communication sur des études cliniques originales majeures, mais la sécurité cardiovasculaire des nouveaux médicaments et notamment des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) a été l'objet d'un intense débat. Celui-ci a été enrichi par la publication récente des résultats des études de « safety » cardiovasculaire : SAVOR-TIMI pour la saxagliptine et EXAMINE pour l'alogliptine. Les données sont rassurantes et concordantes : pas d'excès de risque cardiovasculaire (ni de protection) et une tolérance globale excellente (pas d'excès de pancréatite notamment). Seul bémol : une augmentation modérée et inattendue de la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (critère d'analyse pré-spécifiée) avec la saxagliptine (mais pas l'alogliptine). Augmentation inattendue car les données pré-cliniques obtenues *ex-vivo* chez l'animal sur des cœurs isolés-perfusés suggéraient un rôle bénéfique du GLP-1 (qui est stabilisé par les inhibiteurs de la DPP-4) sur la fonction myocardique.

Effet classe, effet molécule, effet (mal)chance ? Il est trop tôt pour conclure et il est urgent d'attendre les résultats des études en cours avec d'autres inhibiteurs de la DPP-4 : sitagliptine (TECOS), linagliptine (CAROLINA) et des analogues du GLP-1 : liraglutide (LEADER), lixisenatide (ELIXA) et exenatide retard (EXSCEL)...

Prochaine étape : la communication des données de TECOS en 2015.

Néanmoins, comme l'a souligné Bernard Charbonnel lors d'un débat d'actualité autour de la place des gliptines particulièrement animé, **ces nouvelles molécules possèdent un niveau de preuve que des antidiabétiques plus anciens (les sulfamides notamment) ne possèdent pas.**

« L'épreuve » du temps défendu par Bruno Toussaint,

rédacteur en chef de la revue *Prescrire*, peut-elle remplacer « Les Preuves » cliniques de l'*evidence-based medicine* ?

Au regard des dernières études observationnelles de cohorte en vie réelle récemment communiquées par nos collègues Anglais et Scandinaves, il semblerait que non. En effet, ces études (avec leurs limites méthodologiques) suggèrent que l'emploi des sulfamides hypoglycémiantes en médecine générale est associé à une augmentation de la mortalité comparée à la metformine en monothérapie (1) et aux gliptines en bithérapie avec la metformine (2).

Cet excès de mortalité est observé même après ajustement par un score de propension tenant compte de l'âge, du sexe, de la durée du diabète, de l'IMC, de l'HbA1C et de la fonction rénale.

L'étude prospective randomisée GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes), qui vise à comparer l'efficacité et la sécurité de 4 stratégies thérapeutiques (Sulfamide : Glimépiride ; Gliptine : Sitagliptine ; Analogue GLP-1 : Liraglutide et Insuline : Glargine) en association à la metformine chez 5000 patients suivis 7 ans (3), permettra de trancher de façon objective sur les bénéfices cliniques de chaque option.

Elle permettra également de fournir des renseignements précieux en termes de survenue d'événements cardiovasculaires et d'hospitalisations pour réaliser une étude médico-économique digne de ce nom.

Quoi qu'il en soit, le risque cardiovasculaire reste au cœur de la prise en charge du patient diabétique et nous aurons l'occasion de l'évoquer à nouveau dans de prochains numéros.

RÉFÉRENCES

- (1) Morgan CL et al. Association between first-line monotherapy with sulfonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events : a retrospective, observational study. *Diabetes Obesity Metabolism* 2014 (sous presse)
- (2) Currie CJ et al. Combination therapy with metformin plus DPP-4 inhibitors and risk of all-cause mortality. *EASD Meeting 2013 Barcelona*. Oral presentation. Abstract OP200.
- (3) <https://portal.bsc.gwu.edu/fr/web/grade>