



Insuffisance cardiaque chez les diabétiques : un sujet d'actualité

Paul VALENSI Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, hôpital Jean Verdier Université Paris Nord, CINFO, CRNH, IdF
paul.valensi@aphp.fr

Les études de sécurité cardio-vasculaire menées avec les nouveaux traitements anti-diabétiques ont de nouveau attiré l'attention sur l'importance de l'insuffisance cardiaque (IC) dans la maladie diabétique. Les patients diabétiques représentent près de la moitié de la population des insuffisants cardiaques. Leur risque d'IC congestive serait 2 à 3 fois plus élevé que chez les non diabétiques ⁽¹⁾ et l'IC progresse dans la population diabétique en raison de la progression générale du diabète, du vieillissement de la population et de la prise en charge plus efficace des complications cardio-vasculaires. Chez les diabétiques de type 2 la mortalité serait dix fois plus forte après une première poussée d'IC que chez les diabétiques non insuffisants cardiaques ⁽²⁾.

L'âge, l'ancienneté du diabète, l'hypertension artérielle, l'insulinothérapie, l'index de masse corporelle, la maladie coronaire et la présence d'une albuminurie ou d'une insuffisance rénale sont des facteurs ou des marqueurs de risque reconnus d'IC ^(1,3,4). En outre, une augmentation de 1% du taux d'HbA1c accroît le risque d'IC de 8 à 32% selon les séries. La cardiomyopathie diabétique constitue une entité bien identifiée. En cas d'IC, la cardiomyopathie diabétique doit être évoquée en l'absence d'hypertension, de trouble du rythme, de maladie coronaire, d'atteinte valvulaire ou d'anomalie congénitale, et de toute autre étiologie de cardiomyopathie, en particulier liée à l'alcoolisme chronique.

L'attention portée à l'IC a récemment été renforcée à la lumière de grandes études de sécurité cardio-vasculaire menées avec les nouveaux traitements antidiabétiques. Nous rappellerons dans un premier temps les relations entre les traitements antidiabétiques « classiques » et l'IC puis résumerons les principaux résultats disponibles de ces études récentes en analysant particulièrement les relations avec le risque d'IC.

Traitements antidiabétiques « classiques » et insuffisance cardiaque

Quelques études observationnelles ont rapporté une association entre l'insulinothérapie et un risque accru

d'IC. Ce phénomène pourrait résulter des effets propres de l'insuline sur la rétention rénale du sodium. Toutefois cette association s'expliquerait plutôt par un diabète plus ancien voire multi-complicqué ayant nécessité la mise à l'insuline. L'étude **ORIGIN** tend à innocenter l'insuline dans la mesure où il n'a été observé aucune majoration du risque d'IC après une durée moyenne de six ans de traitement par l'insuline glargine ⁽⁵⁾. De plus l'insuline est en fait le traitement souvent le plus approprié chez le diabétique insuffisant cardiaque.

Les données concernant les relations entre les anciennes familles d'anti-diabétiques oraux et l'IC sont surtout issues d'études observationnelles. Certaines ont montré que l'incidence d'une IC serait plus faible sous metformine que sous sulfamides hypoglycémiantes ⁽⁶⁾. Dans le registre **REACH** (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) qui avait inclus plusieurs milliers de diabétiques ayant des atteintes polyartérielles, le traitement par metformine était associé à une réduction de la mortalité de 33%, le résultat étant également significatif chez les patients insuffisants cardiaques ⁽⁷⁾. La contre-indication à la metformine en cas d'IC a d'ailleurs été récemment levée avec toutefois une limitation chez les patients insuffisants rénaux.

Les glitazones qui ont été retirées du marché en France induisent souvent l'apparition d'œdèmes et peuvent provoquer une IC congestive. Les glitazones n'induisent pas de modifications structurales à l'échocardiographie, ce qui suggère l'absence d'effet cardiotoxique. L'IC résulte d'un effet hypervolémiant lié à l'augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium.

Les études de sécurité cardio-vasculaire avec les nouveaux anti-diabétiques

Des méta-analyses rassemblant des études menées pour évaluer l'effet des médicaments sur le contrôle glycémique fournissent quelques indications sur la survenue d'événements cardio-vasculaires comparativement au placebo ou à un comparateur actif. Ces méta-analyses ont toutefois des limites évidentes dans la mesure où elles

portent sur de petits nombres d'événements, où les études sont en règle de courte durée et non conçues pour évaluer le risque cardio-vasculaire. Elles ont à ce titre seulement une valeur indicative sur un signal éventuel. C'est le cas des méta-analyses rassemblant les études menées avec les inhibiteurs des DPP4 qui suggèrent un effet favorable avec une réduction de 29 % du critère cardio-vasculaire composite ⁽⁸⁾.

De nouvelles règles de sécurité cardio-vasculaire ont été émises en 2008 par la FDA qui demande la réalisation d'une étude d'événements cardio-vasculaires apportant la preuve de cette sécurité pour toute nouvelle classe d'anti-diabétiques. Ainsi de grandes études incluant plusieurs milliers de patients et durant trois à cinq ans ont été menées et plusieurs sont en cours. Ces études portent sur des populations de patients diabétiques ayant des antécédents cardio-vasculaires ou en prévention primaire mais à très haut risque.

Dans la mesure où certaines molécules, notamment celles de la classe des incrétines, exercent des effets favorables sur différentes cibles cardio-vasculaires, c'est non seulement la sécurité qui est attendue (neutralité comparativement au placebo) mais un éventuel effet de protection cardio-vasculaire. Plusieurs études sont ainsi menées avec les médicaments de la classe des incrétines, qu'il s'agisse des agonistes du récepteur du GLP-1 ou des inhibiteurs des DPP-4. Les premiers résultats de ces études ont été publiés en 2014. L'année 2015 a également apporté son lot de résultats avec cette classe et tout récemment des résultats avec un médicament appartenant à la classe des inhibiteurs du co-transporteur 2 sodium-glucose (SGLT2).

|| Effets cardio-vasculaires des incrétines

Rappelons que les agonistes du GLP-1 ont pour effet métabolique principal de contribuer à l'équilibre glycémique en induisant une augmentation de la réponse insulinaire et une réduction du glucagon, toutes deux glucose-dépendantes. Ils favorisent également la perte de poids en agissant au niveau central sur la satiété et en ralentissant la vidange gastrique. Ils exercent d'autre part plusieurs effets cardio-vasculaires qu'on peut qualifier de pléiotropes car indépendants de ces effets métaboliques. Bien documentés dans différents modèles animaux, ces effets potentiellement cardio-protecteurs commencent à être soutenus par quelques données humaines.

Chez l'animal ces agents améliorent la contractilité cardiaque ⁽⁹⁾, peuvent prévenir le développement de l'athérosclérose et limiter l'infarctus expérimental. Chez

l'homme une réduction du stress oxydant, une amélioration de la fonction endothéliale et une amélioration de la fonction contractile du ventricule gauche ont été mises en évidence. En particulier l'amélioration de la contractilité a été rapportée chez des patients insuffisants cardiaques diabétiques ou non diabétiques ⁽¹⁰⁾. Cet effet probablement médié par la liaison spécifique sur des récepteurs du GLP-1 présents sur les cardiomyocytes pourrait être renforcé par la perte de poids et la baisse tensionnelle qui se produisent après un traitement prolongé.

Concernant les inhibiteurs de DPP-4 leurs effets cardio-vasculaires éventuels seraient liés essentiellement à l'augmentation modérée mais soutenue des taux circulants de GLP-1 qu'ils provoquent. Mais ces médicaments ont de nombreux substrats, dont la chemokine SDF-1-alpha par l'intermédiaire de laquelle ils pourraient exercer un effet cardiaque favorable.

En ce qui concerne l'évolution des paramètres cliniques usuels, on note régulièrement dans les études testant les agonistes du récepteur du GLP-1 une baisse modérée de la pression artérielle systolique, qui pourrait être en relation avec la perte de poids mais aussi avec un effet natriurétique et l'amélioration de la fonction endothéliale. On note également une accélération de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute en moyenne. Les modifications d'activité du système nerveux autonome, dans le sens d'une activation sympathique et/ou d'une réduction de l'activité vagale, s'appuient sur des bases expérimentales et quelques rares études menées chez l'Homme ⁽¹¹⁾. Ces modifications pourraient jouer un rôle important dans les modifications tensionnelles et de fréquence cardiaque enregistrées sous traitement. L'accélération de la fréquence cardiaque méritera en tout cas la plus grande attention compte tenu du rôle pronostique défavorable d'une fréquence cardiaque rapide démontré en population générale et chez les coronariens.

|| Résultats des grandes études de sécurité cardio-vasculaire disponibles avec les incrétines

Parmi la quinzaine d'études programmées, quatre grandes études ayant testé la sécurité cardio-vasculaire d'emploi de cette classe thérapeutique ont livré leurs principaux résultats. Rappelons qu'il ne s'agit pas d'études d'optimisation du contrôle glycémique, que le médicament étudié est donné en « add-on » du traitement anti-diabétique en cours et qu'un écart modéré du taux d'HbA1c (de 0,3 à 0,5%) est ainsi observé dans le bras prenant le médicament testé comparativement au bras placebo.

L'étude EXAMINE a testé l'*alogliptine* versus placebo dans une population de 5380 diabétiques de type 2 ayant fait un infarctus aigu du myocarde ou un angor instable requérant une hospitalisation 15 à 90 jours avant l'inclusion. Il n'a été observé aucune différence significative entre les deux bras pour le critère principal (décès de cause cardio-vasculaire, infarctus du myocarde et AVC non fatals) après un suivi moyen de 36 mois. Il en était de même pour les décès cardio-vasculaires, la mortalité totale ou les hospitalisations pour IC^(12,13).

L'essai SAVOR-TIMI 53⁽¹⁴⁾ a inclus environ 16.500 diabétiques de type 2 ayant un antécédent cardio-vasculaire (78% de la population) ou plusieurs facteurs de risque, qui ont reçu après randomisation la saxagliptine (5 mg/jour ou 2,5 mg/jour en cas d'insuffisance rénale) ou le placebo en addition à leur traitement anti-diabétique en cours. Au terme d'un suivi moyen de 2 ans, aucune différence significative n'a été mise en évidence pour le critère principal qui était le même que celui de l'étude EXAMINE, ni sur les critères secondaires notamment l'IC.

Par contre, le taux d'hospitalisations pour IC était significativement plus élevé sous saxagliptine que sous placebo (3,5 versus 2,8 % ; hasard ratio 1,27 (IC95% 1,07-1,51, p=0,007), sans que l'on note toutefois d'excès de mortalité cardio-vasculaire. L'augmentation absolue du risque d'hospitalisations pour IC était la plus forte (+2,1%) chez les patients du quartile le plus haut du taux de NT-proBNP⁽⁴⁾. Ce résultat a conduit à revoir l'incidence des hospitalisations pour IC dans l'étude EXAMINE, qui n'a pas été trouvée majorée significativement sous alogliptine.

Deux grandes études comparables menées avec les incrétines ont été rapportées au cours du dernier congrès de l'ADA à Boston en juin 2015. Il s'agit de l'étude TECOS avec la sitagliptine, un inhibiteur des DPP-4, et de l'étude ELIXA avec le lixisénatide, un agoniste du récepteur du GLP-1.

L'étude TECOS a inclus près de 14.671 diabétiques de type 2 âgés de plus de 50 ans, ayant une maladie

cardio-vasculaire, qui ont reçu *sitagliptine* (100 mg/jour ou 50 mg/jour en cas d'insuffisance rénale) ou le placebo, en plus de leur traitement anti-diabétique habituel⁽¹⁵⁾. Au terme d'une médiane de suivi de 3 ans, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour le critère principal (décès de cause cardio-vasculaire, infarctus non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable) ni pour aucun des autres critères de jugement cardio-vasculaire. Ainsi la sitagliptine ne manifeste pas d'effet cardio-vasculaire défavorable. L'évaluation du critère de survenue d'IC était particulièrement attendue à la suite des révélations des résultats de SAVOR-TIMI 53. Les informations sont rassurantes avec la sitagliptine puisque le taux d'hospitalisations pour IC était le même dans les deux groupes (3,1 %).

De même, dans **l'étude ELIXA** il n'a été observé aucun écart significatif entre le bras *lixisénatide* et le bras placebo vis-à-vis du critère cardio-vasculaire composite ni de majoration du risque d'IC⁽¹⁶⁾.

Ainsi, pour l'heure l'ensemble de ces études témoigne d'une sécurité cardio-vasculaire des médicaments de la classe des incrétines. Seule l'étude SAVOR-TIMI 53 se distingue des autres, avec cette majoration des taux d'hospitalisations pour IC. On ne peut donc pas retenir qu'il s'agit d'un effet lié à la classe pharmacologique des incrétines. Parmi les causes potentielles pouvant rendre compte de cette particularité observée sous saxagliptine, sans pouvoir écarter un effet lié au « hasard », il est possible d'évoquer des différences dans les caractéristiques des patients inclus dans les études, des différences de traitements associés, des écarts dans les critères de validation de cet évènement, des différences pharmacologiques intrinsèques au sein de la famille des inhibiteurs des DPP-4 en lien avec les différents substrats.

Quand on compare ces quatre études, il ressort quelques différences selon les populations incluses (*tableau 1*). Les patients de l'étude SAVOR avaient un taux moyen d'HbA1c plus élevé que ceux de TECOS mais similaire à celui de l'étude EXAMINE. Ils étaient traités en plus forte proportion par

TABLEAU 1 : COMPARAISON DES PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS DANS LES QUATRE ÉTUDES DISPONIBLES AVEC LA CLASSE DES INCRÉTINES

Etude	Age moyen (ans)	Durée moyenne de diabète (ans)	Antécédents cardio-vasculaires	Antécédent d'IC	Taux moyen d'HbA1c à l'inclusion	Hospitalisation pour IC sous médicament testé / placebo
SAVOR	65	12	78%	13%	8%	3,5% / 2,8%
EXAMINE	61	7	100%, post-SCA	28%	8%	3,9% / 3,3%
TECOS	65	11,6	74%	18%	7,2%	3,1% / 3,1%
ELIXA	60	9	100%, post-SCA	22%	7,6%	4% / 4,2%

l'insuline à l'inclusion que dans les études TECOS et EXAMINE, ce qui pourrait témoigner d'un diabète plus évolué.

En ce qui concerne le contrôle glycémique, dans les quatre études les modifications des autres traitements hypoglycémisants étaient laissées au libre choix des investigateurs, sans détermination d'un objectif spécifique d'HbA1c dans les deux groupes. Les écarts d'HbA1c étaient en règle modérés, de l'ordre de 0,3 % en moyenne en faveur du bras actif qui simultanément tendait à prendre moins de médicaments hypoglycémisants.

Dans TECOS, les patients du bras sitagliptine ont dû initier moins d'insulinothérapie (hasard ratio 0,70 [IC95% 0,63-0,79], $p < 0,001$). Il est aussi à noter que dans l'étude SAVOR la proportion de patients ayant fait des hypoglycémies sévères était plus élevée dans le bras saxagliptine que dans le bras placebo (2,1% vs 1,7%, $p = 0,047$) tandis que dans l'étude TECOS cette incidence ne différait pas sous sitagliptine et sous placebo. Le rôle éventuel de ces facteurs sera sans doute évalué ultérieurement et d'autres hypothèses seront soulevées pour tenter d'expliquer l'incidence plus élevée des hospitalisations pour IC dans SAVOR.

Pour ce qui est des complications microangiopathiques, peu de données sont disponibles pour le moment. L'excrétion urinaire d'albumine diminue ou progresse moins sous saxagliptine dans l'étude SAVOR et sous lixisenatide dans l'étude ELIXA, un résultat compatible avec un bénéfice rénal de ces médicaments. Les analyses

complémentaires seront communiquées mais les résultats seront peut-être modestes compte tenu de l'écart modéré du taux moyen d'HbA1c entre les deux bras de ces études. En dehors des résultats cardio-vasculaires, ces grandes études fournissent des éléments précieux rassurants vis-à-vis du risque pancréatique. Tout au plus peut-on noter dans l'étude TECOS un léger excès de cas de pancréatite aiguë sous sitagliptine versus placebo (23 vs 12, $p = 0,07$) et un peu moins de cas de cancer du pancréas (9 vs 14, $p = 0,32$) sans que ces différences n'atteignent le seuil de significativité statistique.

II Conclusion

Cette première série d'une longue liste d'études menées avec les nouveaux anti-diabétiques fournit des résultats rassurants en termes de sécurité cardio-vasculaire avec des médicaments de la famille des incrétines. L'apport de ces médicaments dans la gestion du contrôle glycémique en fait des médicaments très utiles en seconde ligne après la metformine.

Ces études amènent toutefois à considérer l'insuffisance cardiaque comme un critère spécifique à examiner précisément alors même que plusieurs de leurs effets sur les cibles cardio-vasculaires peuvent laisser entrevoir un bénéfice sur ce critère.

L'auteur déclare les liens d'intérêt suivants : consultant pour conférences pour Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck Santé, Merck Sharp Dohme, Novo-Nordisk, Pierre Fabre. Participation à des Comités d'experts. Son Service a reçu des subventions de recherche de Bristol Myers Squibb-AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, DaiichiSankyo, GlaxoSmithKline, Merck Santé, Novo-Nordisk.

RÉFÉRENCES

1. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614-9.
2. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CArdiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003;26:855-60.
3. Glogner S, Rosengren A, Olsson M, Gudbjornsdottir S, Svensson AM, Lind M. The association between BMI and hospitalization for heart failure in 83,021 persons with Type 2 diabetes: a population-based study from the Swedish National Diabetes Registry. *Diabet Med* 2014;31:586-94.
4. Scirica BM, Braunwald E, Raz I et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579-1588.
5. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
6. Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, Calingaert B, Hazell L, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:129.
7. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC, Jr., Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2011;170:1892-9.
8. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-20.
9. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:955-61.
10. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694-9.
11. Valensi P, Chihab S, Fysekidis M. Insulin- and glucagon-like peptide-1-induced changes in heart rate and vagosympathetic activity: why they matter. *Diabetologia* 2013;56:1196-200.
12. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
13. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-76.
14. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
15. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
16. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57