



L'étude EMPA-REG : mécanismes impliqués ?

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

L'étude EMPA-REG était une étude de sécurité cardio-vasculaire testant l'empagliflozine chez des patients diabétiques ayant une maladie cardio-vasculaire connue. Les principaux résultats ont été présentés au dernier congrès de l'EASD à Stockholm en septembre 2015 et publiés simultanément ⁽¹⁾. Ils ont été résumés dans un récent numéro de CORDIAM

Les inhibiteurs du co-transporteur 2 sodium-glucose offrent pour la première fois une approche thérapeutique hypoglycémiant ciblé directement au niveau rénal sans impliquer la sécrétion ni l'effet de l'insuline. Parmi les médicaments de cette classe, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine sont les premiers attendus en France. Outre leur effet glycémique ils induisent une perte de poids liée à la perte d'énergie (glycosurie) et une baisse tensionnelle.

Dans l'étude EMPA-REG le critère de jugement principal (mortalité cardio-vasculaire, infarctus et AVC non fatals) était réduit sous empagliflozine de 14%, la mortalité totale de 32%, la mortalité cardio-vasculaire de 38% incluant une réduction des morts subites, et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC) de 35%, sans différence notable d'effets dans les différents sous-groupes examinés sauf dans le sous-groupe ayant un taux d'HbA1c > 8,5% qui ne bénéficiait pas du traitement actif.

Cette étude est la première indiquant un bénéfice cardio-

vasculaire très consistant, sur le critère principal et sur plusieurs critères secondaires dont surtout la mortalité, avec un traitement anti-diabétique spécifique, et cela dans une population recevant les traitements de référence en prévention secondaire. Elle permet d'espérer qu'avec des médicaments de la classe des inhibiteurs du SGLT2 il est possible non seulement de prévenir les complications microangiopathiques liées au contrôle glycémique mais en plus d'améliorer le pronostic cardio-vasculaire.

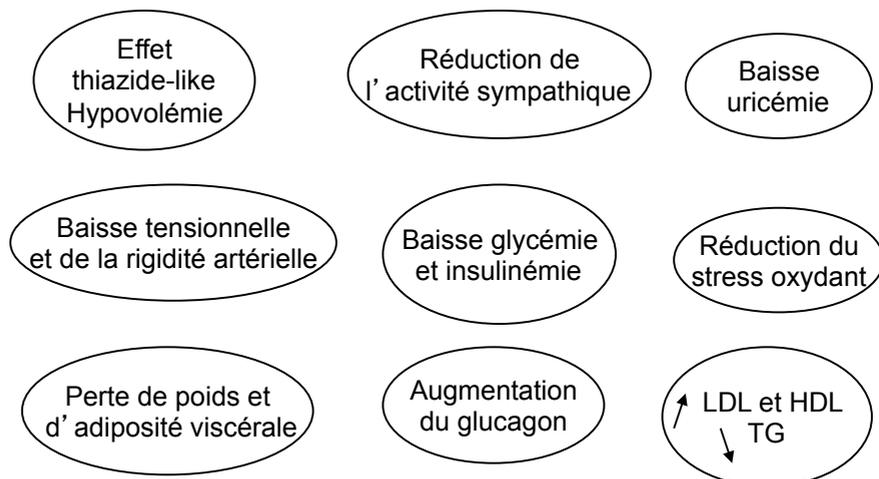
D'autres essais sont en cours avec d'autres médicaments de cette classe. Ces premiers résultats tendent à soutenir la place de ces médicaments tôt dans l'algorithme thérapeutique du diabète de type 2, en addition à la metformine, même si à ce jour il n'existe pas de données en faveur d'un bénéfice en prévention primaire.

Quels peuvent être les mécanismes impliqués dans les excellents résultats observés sous empagliflozine ?

Il est certain que les mécanismes sont multiples, dont certains, pléiotropes, indépendants de l'effet rénal principal ⁽²⁾ (Figure 1).

L'observation en représentation de Kaplan Meier indique une divergence précoce des courbes d'évènements des groupes empagliflozine et placebo, approximativement après un trimestre pour le critère principal et pour la mortalité totale et cardio-vasculaire.

FIGURE 1 :
Mécanismes pouvant être impliqués dans l'amélioration du pronostic cardio-vasculaire sous inhibiteurs du SGLT-2



Ce phénomène est comparable à ce qui était observé dans l'étude HOPE sous ramipril⁽³⁾ alors que l'écart de pression artérielle était voisin versus placebo de l'écart tensionnel entre les groupes ramipril et placebo de HOPE, ce qui suggère le rôle de la baisse tensionnelle modérée dans l'amélioration du pronostic cardio-vasculaire sans écarter le rôle cardio-protecteur spécifique de l'IEC ou ici de l'inhibiteur du SGLT2.

Mais **plusieurs différences existent entre ces deux études** : baisse des accidents vasculaires cérébraux dans HOPE et non dans Empa-Reg ; réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans Empa-Reg et pas d'effet sur l'IC dans HOPE.

Des mécanismes complémentaires doivent être envisagés.

L'effet sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque pourrait relever en premier lieu des **effets natriurétique et diurétique** avec baisse de la volémie (évoquée par l'augmentation de l'hématocrite), des effets thiazide-like mais ici avec des particularités métaboliques intéressantes dans la mesure où sous empagliflozine il n'est pas observé d'hypokaliémie, ni de modification lipidique adverse ni d'hyperuricémie. En outre une étude dans un modèle de rat d'IC progressive suggère que l'inhibition du SGLT-2 pourrait atténuer l'augmentation de la masse ventriculaire gauche et le diamètre télédiastolique⁽⁴⁾.

La perte de poids de 2 kg environ pourrait aussi jouer un rôle favorable sur l'incidence de l'IC⁽⁵⁾.

L'uricémie s'abaisse de façon notable, consécutivement à l'augmentation de l'excrétion fractionnelle de l'acide urique; l'augmentation de la concentration de glucose dans la lumière tubulaire pourrait stimuler l'excrétion de l'acide urique à ce niveau avec une inhibition concomitante de sa réabsorption via l'isoforme 2 de GLUT9 dans le tube collecteur. La baisse de l'uricémie pourrait témoigner d'un effet cardio-protecteur dans la mesure où il existe une association entre uricémie élevée et risque cardio-vasculaire, stress oxydant, dysfonction endothéliale et inflammation⁽⁶⁾.

La pression systolique était environ de 3 mmHg inférieure sous empagliflozine. La baisse tensionnelle a déjà été confirmée notamment au cours d'enregistrements de 24 heures chez des diabétiques hypertendus⁽⁷⁾. Elle est de mécanisme multifactoriel impliquant la perte de poids, l'augmentation de la natriurèse, la baisse de la volémie et possiblement une diminution de la rigidité artérielle telle que rapportée chez des diabétiques de type 1⁽⁸⁾ et qui pourrait résulter d'une meilleure relaxation vasculaire liée à la balance sodée négative. La baisse tensionnelle pourrait aussi être favorisée par une

réduction d'activité sympathique. Toutefois l'absence de protection vis-à-vis des AVC sous empagliflozine pourrait être associée à l'hémocontraction voire à une augmentation de la viscosité sanguine.

Une baisse de l'influx sodé dans les cardiomyocytes pourrait aussi jouer un rôle protecteur vis-à-vis de l'IC et du risque d'arythmies graves.

La réduction d'activité sympathique est suggérée par l'absence d'accélération cardiaque, l'absence de stimulation de l'activité du sympathique musculaire⁽⁹⁾ et l'augmentation modeste des taux de rénine et d'aldostérone malgré la baisse tensionnelle. Elle pourrait être bénéfique vis-à-vis de l'IC et du risque rythmique.

Le taux plasmatique de glucagon après un repas test a été trouvé augmenté sous empagliflozine⁽¹⁰⁾. Des travaux anciens ont montré que le glucagon est doté d'effets chronotrope et inotrope positifs, d'effets anti-arythmiques, vasodilatateurs et qu'il augmente le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. L'augmentation du glucagon pourrait ainsi contribuer aux effets de protection cardio-vasculaire sous inhibiteurs du SGLT2.

Dans des modèles expérimentaux l'inhibition de SGLT2 réduit le **stress oxydant** et les **marqueurs d'inflammation** et de **fibrose** notamment l'expression du facteur nucléaire $\kappa\beta$ et du collagène IV⁽¹¹⁾. Les effets des inhibiteurs de SGLT2 sur la fonction endothéliale et la structure et la mécanique artérielles méritent sans doute d'être explorés davantage.

II Conclusion

Les études menées avec les nouveaux anti-diabétiques ont fourni pour l'instant des résultats rassurants en termes de sécurité cardio-vasculaire.

Ces études amènent toutefois à considérer l'insuffisance cardiaque comme un critère spécifique à examiner précisément. Les résultats éblouissants de l'étude Empa-Reg sur la mortalité et dans l'insuffisance cardiaque doivent être confirmés par les études en cours avec d'autres inhibiteurs du SGLT2 et appellent maintenant des travaux visant à en expliquer les mécanismes.

Le rôle joué par les différences d'effets sur le système nerveux sympathique (activé par le GLP-1 et non sous empagliflozine) et sur la sécrétion de glucagon (réduit sous incrétines et augmenté sous empagliflozine) doit notamment être clarifié du fait de leurs conséquences potentielles sur le risque d'insuffisance cardiaque.

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. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
2. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100.
3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 2000;342:145-53.
4. Younis FM, Hollander K, Mayoux EW, et al. Effect of prophylactic treatment with empagliflozin on cardiac function and diabetes in CRDH rats. *Diabetes* 2014;63(Suppl. 1):1056-P.
5. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:356-66.
6. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009;202:11-17.
7. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420-8.
8. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymannlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28.
9. Jordan J et al. Empagliflozine has no discernable effect on muscle sympathetic nerve activity in patients with type 2 diabetes despite reductions in blood pressure and weight. *Diabetes* 2014; 63(Suppl. 1): 1030-P.
10. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499-508.
11. Osorio H, Coronel I, Arellano A, Pacheco U, Bautista R, Franco M, Escalante B. Sodium-glucose cotransporter inhibition prevents oxidative stress in the kidney of diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev* 2012, 2012:542042.



OFFRE CORDIAM
Découvrez la revue de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

Abonnez-vous pour 1 an au tarif de **49 €** et bénéficiez de l'**accès Internet illimité** sur le site **e-cordiam.fr**.

Pour tout abonnement souscrit, nous aurons le plaisir de vous offrir un chargeur nomade qui vous permettra de recharger votre téléphone portable en toute occasion



→ **www.e-cordiam.fr**

RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :

- Articles thématiques,
- Cas cliniques,
- Cordiam TV et interviews de leaders



ABONNEMENT À LA REVUE CORDIAM ■ OUI, je m'abonne

Bulletin à découper et à renvoyer complété accompagné du règlement à : IMPACT MEDICOM 3-5, Bd Paul Émile Victor – 92200 Neuilly-sur-Seine
Contactez-nous : www.e-cordiam.fr - Tél. : 01 47 22 52 20 - FAX : 01 46 41 05 21 - cordiam-abo@impact-medicom.com