

Traitement du diabète de type 2 en 2019 : un même rapport coût-bénéfices ?

Le point de vue du cardiologue

Christophe Beauloye

Type 2 diabetes management in 2019: the same cost-efficiency?

The cardiologist's perspectives

Diabetes is a major cardiovascular risk factor, as it significantly increases the risk of cardiovascular events, such as myocardial infarction or stroke. In addition, once these last complications have occurred, the patient prognosis is poorer. Recently, as well documented in the scientific literature, diabetes has been demonstrated to be a significant risk factor for heart failure. New anti-hyperglycemic treatments for Type 2 diabetes and, particularly, sodium-glucose-2 co-transporter inhibitors have reduced cardiovascular events both in primary and secondary prevention. This pharmacological class has been proven to protect Type II diabetes patients from heart failure and to reduce their mortality. These medications' impact on the occurrence of acute coronary syndromes appears to be more marginal.

KEY WORDS

Type 2 diabetes, cardiovascular complications, SGLT-2 inhibitors

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Il augmente de manière importante le risque d'événements cardiovasculaires à savoir l'infarctus du myocarde ou l'AVC chez nos patients. De plus, une fois que ces dernières complications surviennent, leur pronostic est plus sombre. Récemment, il a été bien mis en évidence que le diabète est également un facteur de risque important de survenue d'insuffisance cardiaque. Les nouveaux traitements anti-hyperglycémiques du diabète de type 2 et particulièrement les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose-2 ont permis de réduire les événements cardiovasculaires, que ce soit en prévention primaire ou secondaire. Cette classe pharmacologique protège les patients diabétiques de type II de l'insuffisance cardiaque et diminue leur mortalité. L'impact de ces médications sur la survenue d'infarctus ou de syndrome coronarien aigu est plus marginale.

LE DIABÉTIQUE EN DANGER... SUR LE PLAN CARDIOVASCULAIRE

L'augmentation constante de la prévalence du diabète représente un problème de santé publique majeur. Chez ces patients, les complications cardiovasculaires sont la cause principale de mortalité. Le diabète est avant tout, un facteur de risque majeur du développement de la maladie coronarienne et d'infarctus du myocarde. En effet, la survenue d'un syndrome coronarien aigu est plus fréquente chez les patients diabétiques que dans le reste de la population (1). De plus, le syndrome coronarien aigu est associé à un pronostic plus défavorable et à une mortalité plus élevée. Dans les années 70, l'étude Framingham a démontré que le diabète pouvait affecter la structure et la fonction cardiaque indépendamment d'un changement de la pression artérielle et de la maladie coronarienne. Le risque d'insuffisance cardiaque est doublé chez un homme diabétique et multiplié par 5 chez une femme diabétique (2). Cela a abouti au concept de « cardiomyopathie diabétique ». Des indices de dysfonction diastolique sont communs chez les patients diabétiques. Ceux-ci identifient les patients à risque de présenter de l'insuffisance cardiaque, de la fibrillation auriculaire ou encore de mourir.

DIABÈTE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

Des données récentes ont mis en évidence que l'incidence d'insuffisance cardiaque était probablement sous-estimée dans la population de patients diabétiques de type II.

Parmi les personnes atteintes de diabète de type 2 présentant une première manifestation cardiovasculaire, les plus fréquentes étaient les maladies artérielles périphériques (signalées chez 16 % des patients) et l'insuffisance cardiaque (14 % des patients) (3). Les hommes et les femmes diabétiques âgés de moins de 55 ans présentent un risque nettement plus élevé d'insuffisance cardiaque (par rapport à la population non diabétique du même âge). Ce risque supplémentaire diminue avec l'âge mais persiste malgré un bon contrôle glycémique (4).

De manière plus intéressante, les facteurs de risque associés au diabète et favorisant l'insuffisance cardiaque sont différents des facteurs favorisant la survenue d'infarctus du myocarde. Chez le patient diabétique, l'insuffisance cardiaque est associée à la présence d'une fibrillation atriale, d'un poids excessif ou d'une altération de la fonction rénale alors que l'infarctus est associé à l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie (LDL cholestérol), le tabac, la durée du diabète et l'insuffisance rénale (5). Ceci suggère que l'insuffisance cardiaque n'est pas exclusivement une complication de la maladie coronaire ou d'un infarctus du myocarde.

L'insuffisance cardiaque, comme pour le reste de la population, peut se présenter sous deux tableaux cliniques, soit de l'insuffisance cardiaque avec une fonction systolique préservée ou HFpEF (*Heart Failure with preserved Ejection Fraction*), soit de l'insuffisance cardiaque avec une fonction systolique réduite ou HFrEF (*Heart Failure with reduced Ejection Fraction*). Le diabète est une des principales co-morbidités associées à de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée (6). Dans notre cohorte de patients souffrant d'HFpEF aux Cliniques universitaires Saint Luc, 40 % des patients étaient des diabétiques lorsque l'incidence du diabète dans la cohorte de patients contrôles n'était que de 4 % (7). Nous avons également montré qu'une fibrose myocardique plus importante était détectée par résonance magnétique nucléaire chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques.

Tous ces éléments soutiennent la notion de la présence d'une cardiomyopathie diabétique, indépendamment de l'hypertension artérielle ou de la maladie coronaire.

ASPECT PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA CARDIOMYOPATHIE DIABÉTIQUE

Les modifications structurelles (fibrose et hypertrophie cardiomyocytaire) sont à l'origine d'une dysfonction ventriculaire gauche principalement diastolique, comme mentionné ci-dessus. Ces modifications structurelles sont associées, sur le plan moléculaire, à une augmentation persistante de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) au sein du myocarde. En plus d'une production excessive de ROS, la cardiomyopathie

diabétique est caractérisée par une dysfonction mitochondriale, une stimulation de l'oxydation des acides gras, une accumulation de lipides au sein du myocarde (stéatose myocardique), une altération du couplage excitation-contraction, et une altération de la fonction contractile. Ces modifications sont liées au fait que le cœur diabétique évolue dans un environnement différent et est soumis à la fois à une hyperglycémie et à une augmentation des acides gras libres (non estérifiés), à cause de l'insulino-résistance systémique. Cet excès de substrats énergétiques va être à l'origine d'une altération du métabolisme myocardique et être toxique pour le cardiomyocyte (gluco- et lipo-toxicité). Cela va induire une diminution de la production d'ATP et une perte d'efficacité métabolique (8). Par rapport au cœur normal, le cœur diabétique présente une augmentation de l'apport d'acide gras au sein du myocarde et une augmentation de l'oxydation des acides gras, par rapport à l'oxydation du glucose (alors qu'une hyperglycémie est présente). La disponibilité en acides gras dépasse leur capacité d'oxydation. Ceci n'est pas un trait commun à toutes les cardiomyopathies. Dans l'insuffisance cardiaque non diabétique (par exemple, une insuffisance cardiaque liée à une surcharge chronique de pression), le cardiomyocyte présente un défaut d'oxydation des substrats en général et surtout une diminution de l'oxydation des acides gras, entraînant un défaut de production d'ATP (Figure 1) (9).

TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE II ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Le traitement du diabète par des antidiabétiques oraux (ADO) n'a pas toujours été associé à une diminution des événements cardiovasculaires. Il est connu depuis plusieurs années que l'utilisation des thiazolidinediones, et en particulier la Rosiglitazone et la Pioglitazone, était associée à un risque plus important d'aggravation d'insuffisance cardiaque et ce, malgré l'efficacité de ces traitements pour contrôler la glycémie. Ces molécules ne sont donc pas recommandées chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque. Suite à la révélation de ces effets secondaires cardiovasculaires, l'agence fédérale du médicament aux Etats-Unis a exigé, pour chaque nouvel ADO, de démontrer leur innocuité sur le plan cardiovasculaire (études dite de Safety). Ces études nous ont apporté des données intéressantes et capitales pour notre pratique clinique.

Les agonistes GLP-1, les inhibiteurs de DPP4 et les inhibiteurs de SGLT-2 ont tous montré leur sécurité d'utilisation sur le plan cardiovasculaire (10, 11). Il faut cependant noter qu'une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été observée en cas de traitement par la Saxagliptine. Par contre, seuls le Liraglutide, le Semaglutide et les inhibiteurs de SGLT2 ont montré qu'ils pouvaient réduire les complications cardiovasculaires du patient diabétique. Les résultats obtenus avec les inhibiteurs de SGLT2 (Empagliflozine, Canagliflozine et Dapagliflozine) ont particulièrement attiré l'attention des cardiologues. La figure 2 montre un tableau comparatif des trois essais prospectifs randomisés

FIGURE 1. Altération du métabolisme myocardique au cours du diabète de type II. (A) le cœur du patient diabétique est soumis à un excès de substrats énergétiques induisant un effet toxique pour le myocarde. (B) Comparaison des différences métaboliques entre l'insuffisance cardiaque non diabétique (liée à une surcharge chronique de pression) et la cardiomyopathie diabétique

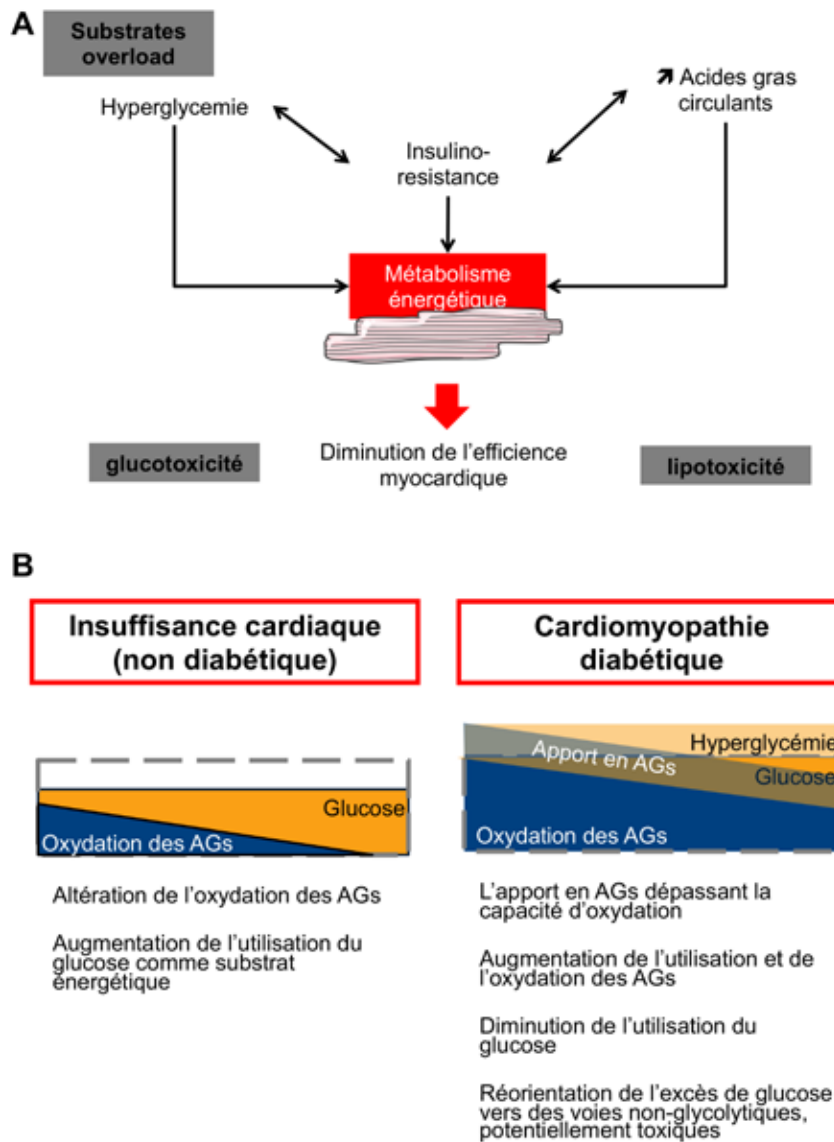


FIGURE 2. Tableau comparatifs de EMPA-REG, CANVAS et DECLARE

Trials	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE
Médication	Empagliflozine	Canagliflozine	Dapagliflozine
Dose	10 – 25 mg OD	100 – 300 mg OD	10 mg OD
Follow-up Median (années)	3,1	2,4	4,2
n	7020	10142	17160
Age	63,1	63,3	63,9
Patients – maladie cardiovasculaire athéromateuse avérée	100 %	65,6 %	40,6 %
Patients – insuffisance cardiaque	10,1 %	14,4 %	10 %
Patients – GFR < 60 ml/min per 1,73 m ²	25,9 %	20,1 %	7,4 %

avec 3 inhibiteurs de SGLT2 : EMPA-REG (12), CANVAS (13) et DECLARE (14) (Figure 2). Une méta-analyse publiée récemment a démontré que les inhibiteurs de SGLT2 réduisent la mortalité et la survenue d'insuffisance cardiaque du patient diabétique de type II, que ce soit en prévention primaire (patients diabétiques avec de multiples facteurs de risque) ou en prévention secondaire (patients diabétiques avec une maladie athéromateuse avérée) (15). Par contre, l'effet de ces médicaments sur les événements cardiovasculaires majeurs classiquement reportés en cardiologie (« major cardiovascular events » or MACE, reprenant la mortalité, l'infarctus du myocarde ou l'AVC) n'est observé que chez les patients diabétiques souffrant d'une maladie cardiovasculaire athéromateuse (Figure 3).

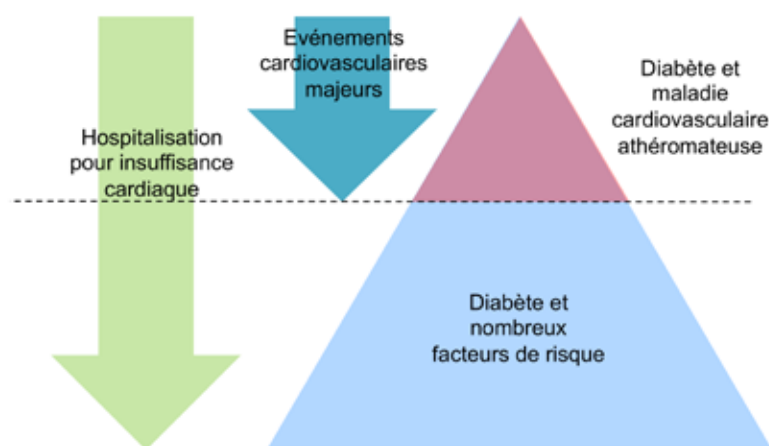
L'effet protecteur des inhibiteurs de SGLT-2 ne peut s'expliquer par un effet direct sur le cœur puisque SGLT2 n'est pas exprimé dans le cœur (16) et fait l'objet de

nombreuses investigations en recherche cardiovasculaire. Plusieurs hypothèses ont été émises et proposées : un effet diurétique et d'hémoconcentration, un effet hypotenseur sans stimulation du système sympathique, une augmentation des corps cétoniques et une réduction de la glucotoxicité, une inhibition de l'échangeur sodium-proton empêchant l'accumulation de sodium intracellulaire (17).

CONCLUSION

Les inhibiteurs de SGLT2 sont une classe pharmacologique qui protège le patient diabétique de complications cardiovasculaires et plus particulièrement de l'insuffisance cardiaque. Ceci est à ce point vrai que les inhibiteurs de SGLT2 font l'objet d'études cliniques pour tenter de démontrer leur potentiel thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque en dehors de tout diabète.

FIGURE 3. Représentation schématique reprenant les effets protecteurs cardiovasculaires des inhibiteurs de SGLT2



Effet protecteurs des inhibiteurs SGLT2 sur la pompe et les tuyaux

Adapté de Verma et al., Lancet 2019 (editorial)

RÉFÉRENCES

1. Donahoe, S.M., *et al.*, JAMA, 2007;298:765-75.
2. Kannel *et al.*, Am J Cardiol. 1974;34:29-34.
3. Shah *et al.*, Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:105-13.
4. Rosengren *et al.*, Diabetologia 2018;61:2300-2309.
5. Rawshani *et al.*, NEJM 2018;379:633-644.
6. Mentz, *et al.* JACC 2014;64:2281-93.
7. Roy *et al.*, J Cardiovasc Magn Reson 2018;20:55.
8. Boudina, S and ED. Abel, Circulation 2007;115:3213-23.
9. Beauloye *et al.*, Cardiovasc Res, 2011;90:224-33.
10. Maack *et al.*, Eur Heart J. 2018;39:4243-4254.
11. Kenny and Abel. Circ. Res. 2019;124:121-141.
12. Bruce Neal *et al.*, NEJM 2017 ;377 :644-657.
13. Zinman *et al.*, NEJM 2015;373:2117-2128.
14. Wiviott *et al.*, NEJM 2019;380:347-357.
15. Zelniker *et al.*, Lancet 2019;393:31-39.
16. Van Steenberghe *et al.*, Sci Rep. 2017;7:41166.
17. Staels. Am J Cardiol 2017;120:S28-S36

CORRESPONDANCE

Pr. CHRISTOPHE BEAULOYE

Clinique universitaire Saint Luc
Service de Cardiologie
10 Avenue Hippocrate
1200 Bruxelles
christophe.beauloye@uclouvain.be