

Sécurité cardiovasculaire des agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide-1* et des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 : focus sur les résultats des grands essais d'intervention

Cardiovascular safety of GLP-1 receptor agonists and type 2 sodium-glucose cotransporters inhibitors: An overview of recent interventional trials

P. Gourdy

Service de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition ; Institut CARDIOMET ; CHU de Toulouse, France.

Mots-clés

- Agonistes du récepteur du GLP-1
- Inhibiteurs de SGLT2
- Diabète de type 2
- Événements cardiovasculaires
- Essais randomisés et contrôlés

Résumé

Au cours des derniers mois, les résultats des études EMPA-REG OUTCOME, LEADER, et SUSTAIN-6, ont apporté des arguments indéniables en faveur du bénéfice cardiovasculaire des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et des agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) d'action prolongée. Dans ces études, menées versus placebo chez des sujets diabétiques de type 2 en situation de prévention cardiovasculaire secondaire ou de haut risque cardiovasculaire, une réduction significative de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs a été, en effet, rapportée en association au traitement par empagliflozine, liraglutide, ou semaglutide. Une diminution significative de la mortalité cardiovasculaire et totale à, de plus, été enregistrée sous liraglutide et sous empagliflozine, cette dernière molécule exerçant également une protection plus spécifique vis-à-vis des événements liés à l'insuffisance cardiaque. Au-delà de leur effet globalement bénéfique sur les facteurs de risque cardiovasculaire associés, ces molécules recrutent certainement des mécanismes de protection cardiovasculaire spécifiques qui restent à élucider. Ces études récentes livrent, enfin, des données très rassurantes concernant le profil de tolérance et la sécurité d'emploi de ces traitements. Dans l'attente des études en cours, il est sans doute prématuré d'évoquer un effet de classe, mais ces résultats positifs doivent nous amener à revoir rapidement nos stratégies de prise en charge du diabète de type 2.

Correspondance

Pierre Gourdy

Service de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition
Hôpital Rangueil
1 avenue Jean Poulhès
TSA 50032
F-31059 Toulouse cedex 9.
gourdy.p@chu-toulouse.fr

© 2017 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Médecine des maladies Métaboliques - Mars 2017 - Vol. 11 - Supplément au n°2

Key-words

- **GLP-1 receptor agonists**
- **SGLT2 inhibitors**
- **Type 2 diabetes**
- **Cardiovascular events**
- **Randomized controlled trials**

Summary

In the last months, results from the EMPA-REG OUTCOME, LEADER, and SUSTAIN-6 studies provided strong arguments for a cardiovascular protective effect of SGLT2 inhibitors and long-acting GLP-1 receptor agonists. In these placebo-controlled trials conducted in type 2 diabetic subjects with previous history of cardiovascular diseases and/or associated risk factors, the incidence of major cardiovascular events was significantly reduced in patients that received empagliflozin, liraglutide, or semaglutide. A significant decrease in cardiovascular and all-cause mortality was also reported with liraglutide and empagliflozin, as well as events related to heart failure with the latter. Beside their overall beneficial actions on associated cardiovascular risk factors, these molecules certainly exert cardiovascular protection through specific mechanisms that remain to be definitely identified. Finally, these trials also provided reassuring data in terms of tolerance profile and safety. Looking forward to the results from ongoing studies, it is doubtless premature to evoke a "class effect", but the positive conclusions of these recent studies must bring us to urgently revise our therapeutic strategies in type 2 diabetes.

Introduction

• À la fin de l'année 2008, réagissant à l'émoi suscité par « l'affaire rosiglitazone », la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis imposait des règles très rigoureuses pour l'évaluation de la sécurité cardiovasculaire de tout nouveau traitement du diabète de type 2 (DT2), condition *sine qua non* à leur enregistrement et à leur mise à disposition [1]. Cette initiative a considérablement bouleversé les plans de développement des nouvelles molécules. Ceux-ci doivent, en premier lieu, recenser, de façon précise et exhaustive, tout événement cardiovasculaire survenant au cours des études de phase 2 et de phase 3, permettant la réalisation de méta-analyses dont les résultats conditionnent la mise sur le marché. Au-delà de cette première étape s'assurant de l'absence de signal défavorable en termes de sécurité cardiovasculaire, les autorités recommandent le plus souvent la réalisation d'une étude randomisée et contrôlée ayant pour objectif spécifique de vérifier l'absence de sur-risque d'événement cardiovasculaire associé à l'utilisation du nouveau traitement [2]. Dans ce cadre strict, de nombreux essais d'intervention dits « de sécurité cardiovasculaire » ont été mis en place par les firmes pharmaceutiques, ce qui représente un effort considérable sur le plan financier mais également humain, le nombre de sujets DT2 inclus dans ces

études croissant de façon exponentielle depuis 2008 [3,4].

• À ce jour, ont été publiés les résultats de sept essais de sécurité cardiovasculaire répondant aux exigences de la FDA. Trois d'entre eux concernent la classe des inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) et démontrent, respectivement et chronologiquement, la non-infériorité de la saxagliptine (SAVOR-TIMI 53) [5], de l'alogliptine (EXAMINE) [6], et de la sitagliptine (TECOS) [7], en termes de survenue d'événements cardiovasculaires chez des sujets DT2 en situation de prévention secondaire (post-syndrôme coronaire aigu pour EXAMINE) ou considérés à haut risque d'événement. De façon inattendue, les deux premières études ont, par ailleurs, montré un sur-risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, non retrouvé dans TECOS, qui suscite encore de nombreuses discussions et interrogations [5,6].

• Au cours des deux dernières années, les premiers essais consacrés à des molécules de la classe thérapeutique des agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1R) et à celle des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ont livré leur verdict, et généré un véritable enthousiasme au sein de la communauté médicale [8]. En effet, au-delà de la démonstration de non-infériorité *versus* placebo, les études LEADER (liraglutide) [9], SUSTAIN-6 (semaglutide) [10] et EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine) [11]

ont récemment conclu à la supériorité de ces molécules en termes de prévention cardiovasculaire, leur utilisation étant associée à une réduction significative de l'incidence des événements du critère primaire composite.

• Dans cette revue, nous vous proposons une analyse synthétique des particularités méthodologiques et des principaux résultats de ces premiers essais de sécurité cardiovasculaire dédiés aux agonistes du GLP-1R et aux inhibiteurs de SGLT2. Nous concluons ce tour d'horizon en envisageant les questions restant en suspens, et les perspectives ouvertes par ces données positives pour optimiser la prise en charge de nos patients DT2.

Étude ELIXA [12]

Les résultats des études consacrées aux agonistes du GLP-1R étaient tout particulièrement attendus, compte-tenu de nombreux arguments soutenant l'hypothèse de leur effet globalement favorable sur le système cardiovasculaire : amélioration de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire (poids, pression artérielle, lipémie post-prandiale), protection cardiaque et vasculaire dans différents modèles animaux et études cliniques pilotes... Cependant, l'effet tachycardisant de ces molécules, parfaitement documenté chez l'animal comme chez l'homme, pouvait également appeler à la prudence quant à leur utilisation dans ce contexte.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5656578>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5656578>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)