

Historique des études cardiovasculaires : de l'UGDP... aux dernières études

Historical perspectives of cardiovascular trials: From UGDP... to recent studies

A.-J. Scheen

Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique, Département de médecine, CHU Liège, Belgique.

Mots-clés

- Antidiabétiques
- Diabète de type 2
- Complications cardiovasculaires
- Essai clinique
- Mortalité
- Prévention cardiovasculaire secondaire

Key-words

- Antidiabetic agents
- Cardiovascular complications
- Clinical trial
- Mortality
- Cardiovascular secondary prevention
- Type 2 diabetes

Correspondance

André Scheen
Département de médecine
CHU Sart Tilman (B35)
B-4000 Liège Belgique
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Résumé

Les études à visée cardiovasculaire (CV) dans le diabète de type 2 ont, soit testé l'hypothèse qu'un contrôle glycémique plus intensif pouvait réduire le risque de complications micro- et macro-angiopathiques, soit vérifié la sécurité CV avec la possibilité de démontrer une éventuelle protection CV, d'un médicament antidiabétique spécifique. L'UGDP avait fait suspecter une augmentation du risque coronarien avec les sulfamides hypoglycémisants de première génération, non confirmée dans l'étude UKPDS, qui a, par ailleurs, mis en avant la protection CV de la metformine. L'étude PROactive a donné des résultats favorables, mais controversés, avec la pioglitazone. Les études ACCORD, ADVANCE, et VADT n'ont pas démontré une réduction des événements cardiovasculaires avec une intensification du contrôle glycémique, avec même une augmentation du risque de décès CV en cas de contrôle trop strict exposant à des hypoglycémies. Les études les plus récentes ont prouvé la sécurité CV de l'insuline glargine, du lixisénatide, et des gliptines (non-infériorité *versus* placebo), une réduction des événements CV majeurs avec le liraglutide et le semaglutide, et une diminution de la mortalité CV et totale et du risque d'insuffisance cardiaque avec l'empagliflozine. Plusieurs grands essais contrôlés en cours devront apporter des réponses aux nombreuses questions restant en suspens.

Summary

An increasing number of cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes are now available. Schematically, they aimed either at investigating the protective effect of intensifying glucose control on both microangiopathic and macroangiopathic complications, or at proving the cardiovascular safety and if possible the efficacy of one specific antidiabetic agent. The UGDP study suggested an increased coronary risk of first-generation sulfonylureas, which was not confirmed by the UKPDS. The latter landmark study emphasized the cardiovascular protection provided by metformin. The PROactive trial reported favourable results, but which were controverted, with pioglitazone. ACCORD, ADVANCE, and VADT were unable to demonstrate a reduction in major cardiovascular events with the intensification of blood glucose control, and suggested that a too strong intensification leading to hypoglycemia could increase the cardiovascular mortality. Recent studies have proven the cardiovascular safety of insulin glargine, lixisenatide and gliptins (non-inferiority vs. placebo), whereas they showed a significant reduction in major cardiovascular events with liraglutide and semaglutide, and a remarkable reduction in cardiovascular and all-cause mortality as well as in the risk of heart failure with empagliflozin. Several ongoing large prospective trials should provide answers to remaining important questions in a near future.

Introduction

- Le diabète de type 2 (DT2) expose à un risque accru de complications cardiovasculaires (CV), que ce soit une insuffisance coronarienne, avec sa complication ultime, l'infarctus du myocarde (IDM), les accidents vasculaires cérébraux (AVC), ou l'insuffisance cardiaque. Ainsi, il existe non seulement un large éventail de morbidités CV, mais également un sur-risque de mortalité CV chez le patient DT2. Généralement, celui-ci cumule plusieurs facteurs de risque CV. Outre l'hyperglycémie chronique, il présente, en effet, le plus souvent, une obésité abdominale, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un état pro-thrombogène, et une inflammation silencieuse. Devant ce cortège de facteurs de risque, il s'avère difficile de préciser le rôle spécifique joué par l'hyperglycémie chronique, certes majeur pour ce qui concerne la micro-angiopathie, mais plus controversé pour ce qui concerne la macro-angiopathie [1].
- Par ailleurs, l'année 2008 a été une année pivot qui a complètement révolutionné l'approche de la problématique CV chez le patient DT2. Deux événements ont joué un rôle majeur :
 - d'une part, la publication de l'étude ACCORD, montrant une augmentation du

risque de mortalité CV chez les patients DT2 sensés bénéficier d'un contrôle glycémique intensif [2] ;

— d'autre part, la décision de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine d'imposer des études pour démontrer la sécurité CV pour tout nouveau médicament antidiabétique [3]. Cette nouvelle exigence a été dictée, principalement, par la controverse suscitée par une méta-analyse concernant les essais cliniques de phase 2-3 avec la rosiglitazone suggérant une augmentation significative des IDM et un accroissement (non significatif) de la mortalité CV, alors qu'une protection était plutôt escomptée [4]. Cette nouvelle réglementation de la FDA a fait initier une série impressionnante d'essais cliniques contrôlés *versus* un placebo pour démontrer la sécurité CV des nouveaux médicaments anti-hyperglycémiques.

Le traitement pharmacologique du DT2 s'est considérablement complexifié au cours des 15 dernières années [5], ainsi que nous l'avons discuté dans un article précédent [6]. Dans ce contexte, il est capital d'évaluer l'impact des thérapeutiques antidiabétiques sur le pronostic CV des patients DT2, notamment pour guider le choix des traitements les plus appropriés chez les patients DT2 à haut risque CV. De

nombreuses études ont été réalisées avec l'objectif, soit de démontrer une protection CV bienvenue, soit, à tout le moins, de prouver la sécurité CV des médicaments destinés à la pratique clinique [7-9].

Le présent article a pour but de retracer l'historique des grandes études CV réalisées au cours des 40 dernières années chez les patients DT2, depuis la première réalisée dans les années 1960-1970 (UGDP) [10] jusqu'à la dernière, publiée en septembre 2016 (SUSTAIN-6) [11] (*figure 1*).

Deux grands types d'étude

Il est important de bien distinguer deux grands types d'études d'intervention thérapeutique dans le DT2 (*tableau I*).

Dans le premier groupe, les études avaient comme objectif principal de vérifier qu'une intensification du traitement visant à améliorer le contrôle glycémique, par rapport à une prise en charge standard, est associée à une réduction des complications liées à la maladie diabétique, comme cela avait bien été démontré dans le diabète de type 1 avec l'étude DCCT, d'abord pour les complications microvasculaires [12], puis pour les complications macrovasculaires [13]. Les premières études dans le DT2, dont

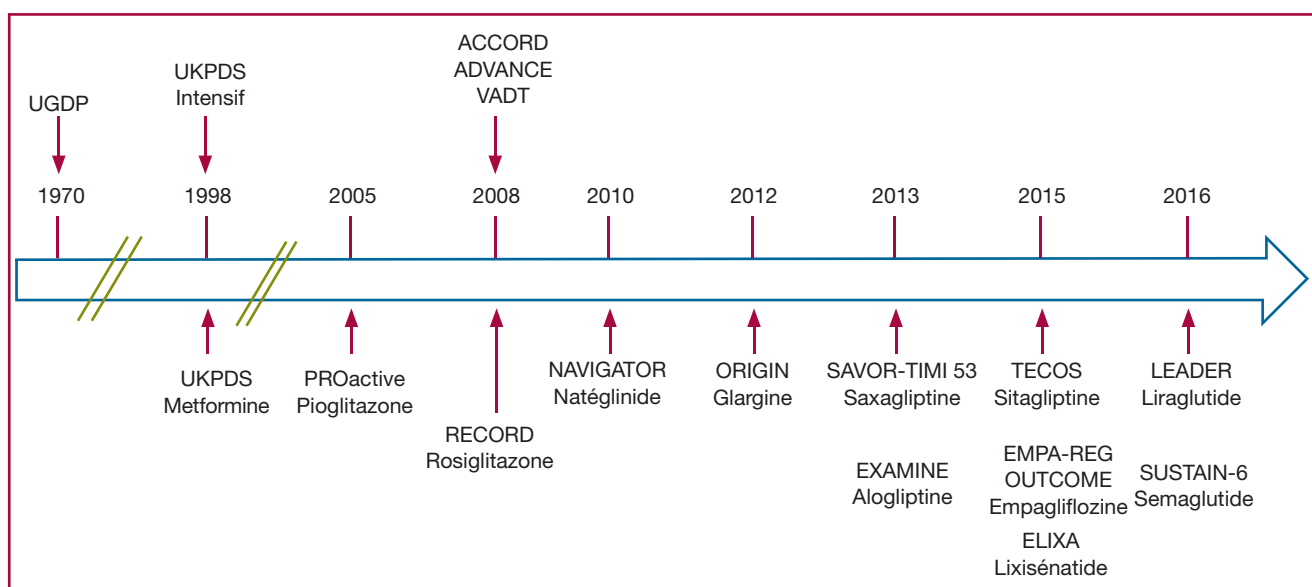


Figure 1. Ligne du temps avec les grandes études des deux types.

A : au-dessus de la ligne du temps, les études ayant testé l'intensification du contrôle glycémique.

B : en-dessous de la ligne du temps, les études ayant testé l'effet spécifique d'un médicament anti-hyperglycémiant.

Tableau I. Distinction entre les deux grands types d'étude.

Caractéristiques	Études d'intensification du contrôle glycémique	Études récentes ciblant un antidiabétique spécifique
Type d'essai	Études d'efficacité	Études de sécurité
Objectif principal	Démontrer une supériorité par rapport au traitement standard	Démontrer une non-infériorité par rapport à un placebo
Objectif secondaire	Vérifier la sécurité de l'approche intensive	Démontrer une éventuelle supériorité par rapport au placebo
Niveau d'HbA _{1c} ciblé	Précisé dans le protocole (différence importante entre les deux bras)	Pas de cible préétablie (niveau équivalent dans les deux bras)
Approche thérapeutique	Intensification par des approches combinées plus ou moins complexes, à la discrétion de l'investigateur	Ajout du médicament actif étudié <i>versus</i> un placebo au traitement en cours (avec possibilité d'ajout ultérieur d'autres médicaments, si nécessaire)
Exemples d'essais cliniques	UKPDS intensif, ACCORD, ADVANCE, VADT	UKPDS metformine, PROactive, NAVIGATOR, ORIGIN, SAVOR TIMI-53, EXAMINE, TECOS, EMPA-REG OUTCOME, ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6

l'UKPDS [14], se sont surtout centrées sur les complications de microangiopathie (rétinopathie et néphropathie) alors que les études les plus récentes, dont ACCORD [2], avaient comme objectif principal la réduction des événements CV majeurs, en ce compris la mortalité. L'intervention thérapeutique pouvait être imposée, et donc relativement bien standardisée, comme dans l'UKPDS (monothérapie par insuline ou par sulfamides hypoglycémiant, ou éventuellement par metformine) [14, 15], ou laissée relativement libre, au choix de l'investigateur clinicien, comme dans ACCORD [2]. La plupart de ces études avaient fixé des objectifs dans le groupe intensif en définissant des valeurs cibles d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) à atteindre (de < 7 % à < 6 %, selon les essais).

- **Dans le second groupe**, les études avaient pour objectif principal de tester la sécurité CV d'un médicament antidiabétique spécifique, indépendamment de l'amélioration du contrôle glycémique. Dans ce type d'études, toutes menées en double insu, les investigateurs avaient le loisir d'ajuster les traitements anti-hyperglycémiant dans les deux groupes actif et placebo, de façon à équilibrer au mieux les patients inclus dans l'essai. Dès lors, idéalement, les deux bras de l'étude devaient avoir le même niveau de contrôle glycémique (« *equipoise* » selon la terminologie anglo-saxonne). Le résultat final s'est généralement soldé par un taux d'HbA_{1c} un peu plus bas dans le groupe actif que dans le groupe placebo (différence de 0,3 à 0,4 %). Ces études, dont

la plupart avaient été exigées par la FDA [3], sont des études de non-infériorité *versus* un placebo [16]. Certaines de ces études ont cependant été planifiées, en termes de recrutement, de façon à avoir la puissance statistique suffisante pour démontrer une éventuelle supériorité par rapport au placebo, après avoir d'abord démontré la non-infériorité. Les études appartenant à ce second groupe concernent tous les nouveaux médicaments antidiabétiques, en particulier les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (gliptines), les agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), et les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (gliflozines) [7-9].

1^{re} étape : de l'UGDP à l'UKPDS

- La première grande étude publiée dans le DT2 est l'étude UGDP [10]. Cette étude multicentrique américaine, menée à la fin des années 1960, a comparé les effets de cinq approches thérapeutiques chez plus de 1 000 patients DT2 : régime plus placebo, tolbutamide, insuline à dose fixe, insuline à dose optimisée, ou phenformine. Cette étude a mis en doute la sécurité des traitements pharmacologiques et, en particulier, a suggéré que le sulfamide hypoglycémiant de première génération, le tolbutamide, était associé à un risque accru d'accidents coronariens, et que la mortalité globale était accrue dans les groupes traités par sulfamide hypoglycémiant ou par phenformine. Depuis, la phenformine a été retirée du

marché en raison d'un risque accru d'acidose lactique, et remplacée par la metformine. Pour le reste, les conclusions de cette étude ont été très critiquées, notamment en raison d'une analyse statistique contestable et de biais divers rendant toute conclusion caduque, notamment en ce qui concerne le sulfamide hypoglycémiant [17].

- L'UKPDS a précisément été initiée pour répondre à ces incertitudes. Elle a étudié les effets d'une intensification du traitement par sulfamides hypoglycémiant (chlorpropamide, pour moitié environ, ou glibenclamide, pour l'autre moitié) ou par insuline basale, par rapport à un traitement hygiéno-diététique seul, chez des patients DT2 nouvellement diagnostiqués et, *a priori*, sans risque CV élevé [14]. Après un suivi moyen de 10 années, une réduction significative des complications microangiopathiques a été démontrée, mais pas des IDM (-16 % ; $p = 0,052$), sans doute suite à un manque de puissance statistique, ni des AVC (+11 % ; $p = 0,52$) (tableau II). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux sous-groupes ayant bénéficié d'une intensification du traitement, que ce soit par sulfamides hypoglycémiant ou par insuline. Ainsi, les résultats de l'UKPDS n'ont pas confirmé la suspicion d'une augmentation du risque CV avec l'intensification du traitement hypoglycémiant par sulfamides hypoglycémiant, telle qu'elle avait été évoquée dans l'étude UGDP. De plus, 10 ans après la fin de l'étude UKPDS proprement dite, et alors que le niveau de contrôle glycémique était devenu

Tableau II. Résumé des résultats cardiovasculaires dans les études d'intensification du contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2.

Études	Résultats en fin d'étude				Résultats du suivi post-étude		
	UKPDS [14]	ADVANCE [27]	VADT [28]	ACCORD [2]	UKPDS [18]	ADVANCE-ON [30]	VADT [29]
Suivi (années)	10,0	5,0	5,6	3,5	10,0 ± 10,0	5,0 ± 5,4	5,6 ± 4,2
Patients (n)	3 867	11 140	1 791	10 251	3 867	8 494	1 391
Critère CV composite†	ND	0,94 [0,84-1,06] <i>p</i> = 0,32	0,88 [0,74-1,05] <i>p</i> = 0,14	0,90 [0,78-1,04] <i>p</i> = 0,16	ND	1,00 [0,92-1,08] <i>p</i> = 0,93	0,83 [0,70-0,99] <i>p</i> = 0,04
Infarctus du myocarde non-mortel†	0,84 (0,71-1,00) <i>p</i> = 0,052	0,98 [0,78-1,23] NS	0,82 [0,59-1,14] <i>p</i> = 0,24	0,76 [0,62-0,92] <i>p</i> = 0,004	0,85 [0,74-0,97] <i>p</i> = 0,01	1,02 [0,89-1,19] <i>p</i> = 0,75	0,85 [0,65-1,11] NS
AVC non-mortel†	1,11 (0,81-1,51) <i>p</i> = 0,52	1,02 [0,85-1,24] NS	0,78 [0,48-1,28] <i>p</i> = 0,32	1,06 [0,75-1,50] <i>p</i> = 0,74	0,91 [0,73-1,13] <i>p</i> = 0,39	1,01 [0,89-1,15] <i>p</i> = 0,82	0,98 [0,71-1,36] NS
Insuffisance cardiaque†	0,91 [0,54-1,52] <i>p</i> = 0,63	0,95 [0,79-1,14] NS	0,91 [0,67-1,25] <i>p</i> = 0,57	1,18 [0,93-1,49] <i>p</i> = 0,17	ND	ND	0,92 [0,71-1,18] NS
Mortalité CV†	0,90 [0,73-1,11] <i>p</i> = 0,34*	0,88 [0,74-1,04] NS	1,32 [0,81-2,14] <i>p</i> = 0,26	1,35 [1,04-1,76] <i>p</i> = 0,02	0,83 [0,73-0,96] <i>p</i> = 0,01*	0,97 [0,86-1,10] <i>p</i> = 0,63	0,88 [0,64-1,20] <i>p</i> = 0,42
Mortalité globale†	0,94 [0,80-1,10] <i>p</i> = 0,44	0,93 [0,83-1,06] <i>p</i> = 0,28	1,07 [0,81-1,42] <i>p</i> = 0,62	1,22 [1,01-1,46] <i>p</i> = 0,04	0,87 [0,79-0,96] <i>p</i> = 0,007	1,00 [0,92-1,08] <i>p</i> = 0,91	1,05 [0,89-1,25] <i>p</i> = 0,54

† Hazard ratio, HR [intervalles de confiance à 95 %, IC 95 %].

* Décès liés au diabète et non décès CV stricts.

AVC : accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; ND : non disponible ; NS : non significatif.

quasi-comparable dans les deux groupes, une réduction, cette fois significative, des IDM (-15 % ; *p* = 0,01) et de la mortalité toutes causes (-13 % ; *p* = 0,007), a pu être démontrée chez les patients du groupe initial « intensif » par rapport à ceux du groupe initial « standard ». Cette observation a conduit au concept de l'héritage de l'effet bénéfique d'un bon contrôle glycémique antérieur (« *legacy effect* » des auteurs anglo-saxons) [18].

- L'UKPDS, dans une analyse secondaire, a également inclus un sous-groupe plus restreint (*n* = 342) de patients obèses avec un DT2 qui ont été traités par metformine. Les résultats en termes de protection CV ont été bien plus évidents dans ce sous-groupe [15]. En effet, après un suivi de 6,6 années, une réduction marquée de la mortalité (principalement CV) en relation avec le diabète (-42 % ; *p* = 0,017), de la mortalité toutes causes (-36 % ; *p* = 0,011), des IDM (-39 % ; *p* = 0,010) et des AVC (-41 % ; *p* = 0,13), a été enregistrée dans le groupe metformine par rapport au groupe contrôle (tableau III). De plus, par rapport

au groupe intensif traité par sulfamides hypoglycémisants ou insuline, le groupe metformine a montré une réduction significative de la mortalité toutes causes (*p* = 0,021) et des AVC (*p* = 0,032). Si l'on prend en compte l'ensemble des événements CV (IDM, mort subite, angor, AVC, et artériopathie périphérique), le groupe metformine a présenté une réduction de 30 % ([intervalles de confiance à 95 %, IC 95 % : 5-48 %] ; *p* = 0,020) des événements par rapport au groupe conventionnel hygiéno-diététique, mais sans différence statistiquement significative par rapport au bras intensif sulfamide hypoglycémiant/insuline [15]. Ces résultats ont fait en sorte que la metformine est devenue le premier choix du traitement antidiabétique [5, 6]. Ils ont été confirmés après un suivi de 10 ans dans le groupe qui avait bénéficié initialement du traitement par metformine, avec une réduction finale des IDM (-33 % ; *p* = 0,005) et de la mortalité toutes causes (-27 % ; *p* = 0,002) par rapport au bras conventionnel, confirmant le « *legacy effect* » mentionné plus haut.

2^e étape : de PROactive à la controverse à propos des glitazones

Au vu du rôle mis en avant de l'insulino-résistance dans le DT2 et les maladies CV, il était espéré qu'un médicament insulinosensibilisateur, comme une thiazolidinedione (glitazone), diminue le risque de morbi-mortalité CV.

- L'étude PROactive visait à démontrer un effet protecteur CV de la pioglitazone chez des patients DT2 à haut risque [19]. Elle a montré une diminution non significative du critère d'évaluation primaire étendu (comprenant notamment les revascularisations des membres inférieurs et les amputations) (-10 % ; *p* = 0,095). Par contre, le critère secondaire principal, plus classique, comprenant la mortalité toutes causes, les IDM non mortels et les AVC non mortels, était significativement réduit (-16 % ; *p* = 0,027) (tableau III). Cependant, comme la différence concernant le critère de jugement principal n'était pas statistiquement significative, les spécialistes des essais cliniques

Tableau III. Résumé des résultats cardiovasculaires dans les études testant spécifiquement un médicament antidiabétique et ayant démontré une protection cardiovasculaire (supériorité *versus* placebo ou groupe témoin).

Études	UKPDS [15]	PROactive [19]	EMPA-REG OUTCOME [42]	LEADER [47]	SUSTAIN-6 [11]
Suivi (années)	10,7	2,8	3,1	3,8	2,1
Patients (n)	753	5.238	7.020	9.340	3.297
Antidiabétique	Metformine	Pioglitazone	Empagliflozine	Liraglutide	Semaglutide
Critère CV composite†	ND	0,90 [0,80-1,02] <i>p</i> = 0,095**	0,86 [0,74-0,99] <i>p</i> < 0,001	0,87 [0,78-0,97] <i>p</i> = 0,01	0,74 [0,58-0,95] <i>p</i> = 0,02
Infarctus du myocarde†	0,61 [0,41-0,89] <i>p</i> = 0,01	0,83 [0,65-1,06] NS	0,87 [0,70-1,09] <i>p</i> = 0,23	0,86 [0,73-1,00] <i>p</i> = 0,046	0,74 [0,51-1,08] <i>p</i> = 0,12
AVC†	0,59 [0,29-1,18] <i>p</i> = 0,13	0,81 [0,61-1,07] NS	1,18 [0,89-1,56] <i>p</i> = 0,26	0,86 [0,71-1,06] <i>p</i> = 0,16	0,61 [0,38-0,99] <i>p</i> = 0,04
Insuffisance cardiaque†	0,73 [0,27-1,97] <i>p</i> = 0,41	1,40 (ND) <i>p</i> = 0,007	0,65 [0,50-0,85] <i>p</i> = 0,002	0,87 [0,73-1,05] <i>p</i> = 0,14	1,11 [0,77-1,61] <i>p</i> = 0,57
Mortalité CV†	0,58 [0,37-0,91] <i>p</i> = 0,017*	ND	0,62 [0,49-0,77] <i>p</i> < 0,001	0,78 [0,66-0,93] <i>p</i> = 0,007	0,98 [0,65-1,48] <i>p</i> = 0,92
Mortalité globale†	0,64 [0,45-0,91] <i>p</i> = 0,011	0,96 [0,78-1,18] NS	0,68 [0,57-0,82] <i>p</i> < 0,001	0,85 [0,74-0,97] <i>p</i> = 0,02	1,05 [0,74-1,50] <i>p</i> = 0,79

† Hazard ratio, HR [intervalles de confiance à 95 %, IC 95 %].

* Décès liés au diabète et non décès CV stricts.

** Critère composite secondaire principal : HR = 0,84 [IC 95 % : 0,72-0,98] ; *p* = 0,027.

AVC : accident vasculaire cérébral. CV : cardiovasculaire. ND : non disponible. NS : non significatif.

considèrent que l'on n'est pas en droit de prendre en considération les critères d'évaluation secondaire, ce qui a conduit à une controverse concernant la protection CV réellement apportée par la pioglitazone en plus d'un traitement standard chez les patients DT2 à risque [20]. Cependant, notre travail de revue exhaustive, reprenant toutes les analyses *post-hoc* réalisées à propos de PROactive, conclut à un profil de protection CV globalement positif de la pioglitazone chez les patients DT2 avec antécédents CV [21]. C'était notamment le cas dans deux groupes à haut risque, à savoir les patients ayant déjà présenté un IDM (récidive : -28 % ; *p* = 0,045), et ceux avec un antécédent d'AVC ischémique (récidive : -47 % ; *p* = 0,0085) [21].

- Une autre grande étude a été réalisée avec la rosiglitazone pour démontrer sa sécurité CV, l'étude RECORD [22]. Cette étude était d'autant plus importante après les données de la méta-analyse des essais cliniques de phase 2-3 qui avaient montré une augmentation significative des IDM, et une tendance non significative à un accroissement de la mortalité CV [4]. RECORD n'a pas montré de risque CV significativement accru avec

la rosiglitazone, prescrite en association avec, soit un sulfamide hypoglycémiant, soit la metformine, par rapport à une combinaison sulfamide hypoglycémiant plus metformine : mortalité CV (-16 %), IDM (+14 %), AVC (-28 %), toutes différences non significatives [22]. Cette étude a cependant été critiquée par le fait qu'elle n'avait sans doute pas la puissance statistique nécessaire pour démontrer une différence éventuelle, avec un doute persistant concernant les IDM. Une nouvelle analyse des données, demandée par la FDA, a confirmé les résultats de la publication *princeps* [23]. RECORD, comme PROactive d'ailleurs, a confirmé que les glitazones étaient associées à un risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, essentiellement lié à une rétention hydro-sodée par un effet rénal [24].

- Quoi qu'il en soit, la controverse concernant les glitazones a fait en sorte que cette classe thérapeutique a été, soit retirée du marché (comme en France), soit relativement peu promotionnée, et donc peu prescrite en pratique clinique (comme en Belgique). La pioglitazone fait cependant toujours partie des possibilités de traitement après échec de la metformine dans

le dernier « *position statement* » commun de l'*American Diabetes Association* (ADA) et de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) [5]. Si les résultats de l'étude PROactive ont été contestés [20], il n'empêche que, globalement, ils apparaissent plus favorables que plusieurs parmi ceux rapportés récemment dans des essais cliniques de non-infériorité décrits plus loin dans cet article, notamment ceux réalisés avec les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-4).

- Par ailleurs, un essai clinique récent (IRIS) a été réalisé chez des patients insulino-résistants, mais sans DT2, ayant déjà présenté un AVC ou un accident ischémique cérébral transitoire. Après un suivi de 4,8 années, le groupe traité par pioglitazone a présenté une réduction de moitié, hautement significative, des événements CV majeurs (AVC ou IDM mortels ou non mortels) (*hazard ratio*, HR = 0,48 [IC 95 % : 0,33-0,69] ; *p* < 0,001), sans diminution de la mortalité toutes causes cependant [25]. Même si cette étude n'a pas été réalisée chez des patients DT2, ces résultats confirment la protection déjà rapportée dans PROactive avec la pioglitazone chez les patients DT2 avec

antécédents d'AVC. Au vu de l'ensemble de ces résultats, certains n'hésitent pas à prédire que la pioglitazone pourrait renaître et avoir une place toute particulière dans le traitement du DT2, notamment dans une visée de protection CV [9, 26]. C'est d'autant plus vrai qu'elle pourrait être avantageusement associée à un inhibiteur des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) [26], ce qui annihilerait sans doute le risque d'insuffisance cardiaque connu sous glitazone [9, 24].

3^e étape : les doutes après ACCORD, ADVANCE, et VADT

- En 2008, les résultats de trois grands essais cliniques ont été publiés et/ou présentés : ACCORD-Glucose [2], ADVANCE [27], et VADT [28]. Ils ont évalué l'impact d'un traitement anti-hyperglycémiant intensif visant à abaisser le taux d'HbA_{1c} en dessous de différents seuils (6 %, 6,5 % et 7 %, respectivement). Aucune de ces études n'a pu démontrer une réduction significative des événements CV dans le groupe intensif par comparaison au groupe standard, après un suivi relativement court de 3 à 5 années (tableau II). Au contraire, dans l'étude ACCORD, où l'objectif était le plus ambitieux (HbA_{1c} < 6 %), la mortalité globale et CV a été supérieure dans le groupe intensif. Cette surmortalité a amené à un arrêt prématuré de l'étude, et suscité énormément d'interrogations et de polémiques, d'autant plus qu'elle contrastait avec une réduction significative des IDM non mortels dans le groupe intensif (tableau II).
- Dans les trois études, le risque hypoglycémique s'est avéré accru dans le groupe intensif, ce qui pourrait contribuer à réduire l'impact positif d'un meilleur contrôle sur les complications CV. Par ailleurs, le suivi était peut-être trop court pour pouvoir objectiver un effet favorable du meilleur contrôle glycémique, comme le suggèrent les résultats bénéfiques mis en évidence lors d'un suivi à plus long terme dans l'étude VADT (-17 % ; $p = 0,04$) après un suivi moyen de près de 10 ans [29]. Cependant, dans ADVANCE-ON, semblable effet à long terme n'a pu être objectivé [30], et aucun suivi après la fin de l'étude ACCORD n'a été publié (tableau II).
- Quoi qu'il en soit, depuis la publication de ces trois études, il est recommandé de ne pas viser nécessairement un taux

d'HbA_{1c} < 7 % chez les patients à haut risque CV, *a fortiori* s'il existe un risque hypoglycémique [5].

4^e étape : la sécurité cardiovasculaire du gliclazide, du natéglinide, et de l'insuline glargine

- La sécurité CV des sulfamides hypoglycémiant et de l'insuline avait été considérée comme rassurante après les résultats de l'étude UKPDS dans le groupe intensif combinant les patients DT2 nouvellement diagnostiqués (et à relativement faible risque CV) dont le traitement anti-hyperglycémiant avait été intensifié avec, soit l'ajout d'une sulfonurée (déjà ancienne et plus guère prescrite : chlorpropamide, glibenclamide), soit d'une insuline basale à base de zinc ou de protamine [14]. Il était intéressant de confirmer ces données avec des insulinosécrétagogues plus modernes, un sulfamide hypoglycémiant de dernière génération, comme le gliclazide à libération prolongée (étude ADVANCE) [27], un agent de la famille des glinides (étude NAVIGATOR, avec le natéglinide) [31], et un analogue de l'insuline à action basale prolongée (étude ORIGIN, avec l'insuline glargine) et ce, chez des patients DT2 à plus haut risque CV [32].
- L'étude ADVANCE, déjà mentionnée, a utilisé systématiquement le gliclazide à libération prolongée dans le bras intensif, ajouté au traitement de base, et le groupe intensif a été comparé à un groupe témoin standard, dans lequel le contrôle glycémique était moins strict, avec notamment une utilisation moindre d'insuline et de sulfamides hypoglycémiant [27]. Il n'y a pas eu de différence significative en ce qui concerne l'incidence des événements CV majeurs entre les deux groupes après un suivi médian de 5 années. Ces résultats plaident donc en faveur d'une sécurité CV du gliclazide à libération prolongée, mais n'ont pas démontré de protection CV spécifique. Cependant, les données doivent être interprétées avec prudence puisque, là, n'était pas le but principal de cette étude, qui visait à tester l'hypothèse de l'intérêt d'optimiser le contrôle glycémique, comme déjà dit [27].
- La capacité de protection CV du natéglinide, un glinide, insulinosécrétagogue à courte durée d'action, a été testée dans l'étude NAVIGATOR lors d'un suivi de

6,5 années [31]. Par comparaison au placebo, il n'y a pas eu de différence dans l'incidence des événements CV repris dans un critère composite principal (décès CV, IDM non mortel, AVC non mortel, hospitalisation pour insuffisance cardiaque : HR = 0,94 [IC 95 % : 0,82-1,09] ; $p = 0,43$) et un critère composite étendu (mêmes composantes, auxquelles s'ajoutent les hospitalisations pour angor instable et les procédures de revascularisation : HR = 0,93 [IC 95 % : 0,83-1,03] ; $p = 0,16$). Si le natéglinide n'a pu démontrer sa supériorité par rapport au placebo, il a, en tout cas, apporté des preuves de sa sécurité CV [31]. Semblable étude n'a pas été réalisée pour l'autre médicament de cette classe, le répaglinide.

- La sécurité de l'insuline glargine a été évaluée dans la grande étude prospective ORIGIN, chez des patients avec diminution de la tolérance au glucose ou un DT2 et des facteurs de risque CV [32]. Après un suivi de 6,2 ans, l'incidence des événements CV a été similaire dans le groupe glargine et dans le groupe placebo, ce que soit pour le critère composite restreint (mortalité CV, IDM non mortels, et AVC non mortels (HR = 1,02 [IC 95 % : 0,94-1,11] ; $p = 0,63$) ou pour le critère composite élargi (*idem*, plus revascularisations, plus hospitalisation pour insuffisance cardiaque : HR = 1,04 [IC 95 % : 0,97-1,11] ; $p = 0,27$) [32].
- Ainsi, ces trois études n'ont pas montré de différences significatives dans l'incidence des événements CV entre le groupe actif et le groupe témoin, démontrant la sécurité CV du gliclazide à libération prolongée, du natéglinide, et de l'insuline glargine, chez des patients DT2 à haut risque CV.

5^e étape : les études de non-infériorité avec les gliptines

- Les méta-analyses des essais cliniques de phase 2-3 avec différents inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) ont montré une réduction des événements CV majeurs par rapport au comparateur (placebo, ou autre agent hypoglycémiant) [33]. Cependant, les essais repris dans ces méta-analyses sont de relativement courte durée, concernent des patients DT2 à moindre risque CV (prévention cardiovasculaire primaire, pour la plupart d'entre eux) et, surtout, n'ont pas été spécifiquement conçus pour tester l'hypothèse CV [34].

• Plusieurs travaux ont investigué la sécurité CV d'un inhibiteur de la DPP-4 dans de grands essais prospectifs contrôlés : EXAMINE avec l'alogliptine [35], SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine [36], et TECOS avec la sitagliptine [37]. Ces études ont toutes comparé les effets de la gliptine avec ceux d'un placebo chez des patients DT2 à haut risque CV, que ce soit dans les suites d'un accident coronarien aigu (EXAMINE), en prévention CV secondaire (SAVOR-TIMI 53), ou en prévention CV secondaire ou primaire mais avec d'autres facteurs de risque CV (TECOS). Après un suivi de 3 ans environ, l'incidence du critère d'évaluation composite primaire combinant les événements CV majeurs (mortalité CV, IDM non mortels, AVC non mortels) n'a pas été différente entre les deux bras d'intervention thérapeutique, de même que les divers critères d'évaluation secondaire (*tableau IV*). Une seule différence, inattendue, a été rapportée dans l'étude SAVOR-TIMI 53, dans laquelle les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été significativement plus fréquentes chez les patients traités par saxagliptine que chez les patients ayant reçu le placebo [38]. Cette différence n'a pas été retrouvée dans les autres études, en particulier dans TECOS [37]. Il ne semble donc pas s'agir d'un effet de classe, mais les raisons de ce risque spécifique avec la saxagliptine dans SAVOR-TIMI 53 restent mystérieuses [39, 40].

Deux études sont en cours avec la linagliptine : la première, en comparaison avec un placebo, du même type que les trois précédentes (CARMELINA) ; la seconde, unique et particulièrement intéressante, en comparaison avec un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride (CAROLINA) [7-9].

6^e étape : l'enthousiasme après les résultats d'EMPA-REG OUTCOME

Après une série d'essais ayant prouvé la non-infériorité par rapport au placebo, et donc la sécurité CV du médicament, les diabétologues ont été ravis d'enfin pouvoir disposer d'essais d'intervention thérapeutique démontrant une supériorité par rapport au placebo, et donc une plus-value clinique évidente chez les patients DT2 à haut risque CV [16, 41].

• La première étude ayant apporté une telle démonstration est l'essai clinique EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine, un inhibiteur sélectif des SGLT2 [42]. Cet essai clinique prospectif a montré que l'empagliflozine réduit le critère composite primaire (-14 %), mais surtout la mortalité CV (-38 %), la mortalité toutes causes (-32 %) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-35 %), sans effet dose (protection comparable avec 10 ou 25 mg d'empagliflozine par jour), par rapport au placebo (*tableau III*). Les mécanismes

responsables de cette protection, rapide et soutenue, restent controversés [43], même si l'effet diurétique est le plus souvent invoqué, bien que mal étayé [44].

• L'effet sur l'insuffisance cardiaque est d'autant plus intéressant qu'il contraste avec l'augmentation du risque rapportée avec les glitazones [24] et avec la saxagliptine [38]. Cette protection a été jugée suffisamment impressionnante pour que la Société européenne de cardiologie reconnaisse l'intérêt de l'empagliflozine chez les patients DT2 pour réduire ou retarder le risque de développer une insuffisance cardiaque (classe de recommandation IIa, niveau d'évidence B) [45].

7^e étape : la protection cardiovasculaire démontrée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1

Après les résultats de non-infériorité par rapport au placebo rapportés avec les inhibiteurs de la DPP-4, les premiers résultats des études CV réalisées avec les agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) étaient attendus avec intérêt [41] et ce, d'autant plus que l'empagliflozine avait démontré une protection particulièrement remarquable dans EMPA-REG OUTCOME [42].

• La première étude (ELIXA), réalisée chez des patients DT2 dans les suites d'un

Tableau IV. Résumé des résultats cardiovasculaires dans les études testant spécifiquement un médicament antidiabétique et n'ayant pas démontré une protection cardiovasculaire (non-infériorité *versus* un placebo).

Aucune différence significative *versus* placebo (sauf pour l'insuffisance cardiaque avec la saxagliptine).

Études	SAVOR-TIMI 53 [36]	EXAMINE [35]	TECOS [37]	ELIXA [46]
Suivi (années)	2,1	1,5	3,0	2,1
Patients (n)	16 492	5 380	14 671	6 068
Antidiabétique	Saxagliptine	Alogliptine	Sitagliptine	Lixisénatide
Critère CV composite [†]	1,00 [0,89-1,12]	0,96 [≤ 1,16]*	0,98 [0,89-1,08]	1,02 [0,89-1,17]
Infarctus du myocarde [†]	0,95 [0,80-1,12]	1,08 [0,88-1,33]	0,95 [0,81-1,11]	1,03 [0,87-1,22]
AVC [†]	1,11 [0,88-1,39]	0,95 [≤ 1,14]*	0,97 [0,79-1,19]	1,12 [0,79-1,58]
Insuffisance cardiaque [†]	1,27 [1,07-1,51] <i>p</i> = 0,007	1,07 [0,79-1,46]	1,00 [0,83-1,20]	0,96 [0,75-1,23]
Mortalité CV [†]	1,03 [0,87-1,22]	0,85 [0,66-1,10]	1,03 [0,89-1,19]	0,98 [0,78-1,22]
Mortalité globale [†]	1,11 [0,96-1,27]	0,88 [0,71-1,09]	1,01 [0,90-1,14]	0,94 [0,78-1,13]

[†] Hazard ratio, HR [intervalles de confiance à 95 %, IC 95 %]. * Limite supérieure de l'intervalle de confiance au seuil de *p* = 0,01.
AVC : accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; ND : non disponible ; NS : non significatif



accident coronaire aigu, n'a pas montré de réduction des événements CV majeurs chez les patients traités par lixisénatide par rapport à ceux traités par placebo (*tableau IV*) [46].

- En revanche, deux autres études, publiées plus récemment chez des patients DT2 avec antécédents CV, ont rapporté des résultats en faveur du traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1.

- La première, LEADER, a montré que le liraglutide, à la dose de 1,8 mg par jour, était associé à une réduction significative du critère composite primaire classique combinant la mortalité CV, les IDM non mortels, et les AVC non mortels (HR = 0,87 [IC 95 % : 0,78-0,97] ; $p = 0,01$) [47]. La mortalité CV (HR = 0,78 [IC 95 % : 0,66-0,93] ; $p = 0,007$) et la mortalité toutes causes (HR = 0,85 [IC 95 % : 0,74-0,97] ; $p = 0,02$) étaient significativement réduites, alors qu'il n'y avait pas de diminution significative en ce qui concerne les IDM, les AVC, ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans le groupe liraglutide par rapport au groupe placebo (*tableau III*).

- La seconde, SUSTAIN-6, a montré que le semaglutide, un nouvel agoniste des récepteurs du GLP-1 en phase finale de développement [48], était également associé à une réduction du même critère composite primaire (HR = 0,74 [IC 95 % : 0,58-0,95] ; $p = 0,02$) [11]. Cependant, pour une raison non connue, les effets sur chacune des composantes du critère principal ont été différents de ceux observés dans LEADER avec le liraglutide. Ainsi, dans SUSTAIN-6, le semaglutide était associé à une réduction significative des AVC (HR = 0,61 [IC 95 % : 0,38-0,99] ; $p = 0,04$), mais, contrairement à LEADER, pas de la mortalité CV (*tableau III*) [11]. Les mécanismes sous-jacents expliquant la protection CV dans LEADER et dans SUSTAIN-6 restent, à ce stade, hypothétiques, de même que les raisons rendant compte des différences en termes de mortalité CV entre les deux essais, ou encore l'absence d'effets favorables observée dans l'étude ELIXA avec le lixisénatide [46].

Discussion : des réponses certes, mais aussi bien des questions

Les études CV publiées ont apporté une série de réponses, mais elles ont également soulevé pas mal de nouvelles questions.

- **Parmi les réponses apportées**, on peut raisonnablement conclure que les nouveaux médicaments antidiabétiques commercialisés ont prouvé leur sécurité d'emploi sur le plan CV. Par ailleurs, tous ne sont pas équivalents puisque, par exemple, parmi les médicaments à effet incrétine, les agonistes des récepteurs du GLP-1 apparaissent prodiguer une meilleure protection CV que les inhibiteurs de la DPP-4, mais au prix d'un traitement injectable plus contraignant et d'un coût plus élevé. Par ailleurs, un contrôle plus intensif de l'hyperglycémie doit veiller à éviter d'occasionner des hypoglycémies et une prise pondérale susceptible d'aggraver le syndrome métabolique, phénomènes dommageables sur le plan CV. Les nouvelles molécules commercialisées, que ce soient les médicaments à effet incrétine ou les inhibiteurs des SGLT2, offrent l'avantage de répondre à ces exigences.

- **Parmi les questions soulevées**, trois paraissent mériter une attention particulière.

- **La première question** est de comprendre les mécanismes susceptibles d'expliquer les réductions des événements CV dans les études les plus récentes. La remarquable diminution de la mortalité CV et de la mortalité toutes causes dans EMPA-REG OUTCOME a soulevé l'enthousiasme, mais a aussi engendré nombre d'hypothèses quant au mécanisme de cette protection liée à l'utilisation de l'empagliflozine. Cependant, aucune, actuellement, ne peut se targuer d'apporter l'explication définitive [43,49]. La réduction importante des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a fait mettre en avant le rôle diurétique de l'inhibiteur des SGLT2, mais l'analyse comparative de la littérature ne permet pas de conclure formellement à la validité de cette hypothèse [44]. La comparaison des résultats d'EMPA-REG OUTCOME et de LEADER, à la fois sur la cinétique de la divergence des courbes actuarielles et sur les différences observées entre les divers composants du critère de jugement composite primaire, plaident pour des mécanismes de protection différents de l'empagliflozine et du liraglutide [41]. Pour ce dernier, la protection pourrait résulter d'un effet indirect systémique, *via* la réduction d'une série de facteurs de risque d'athérosclérose (hyperglycémie, surpoids, pression artérielle...) mais, peut-être aussi, d'un effet plus direct du GLP-1 sur la fonction endothéliale et le myocarde [50]. Si les médicaments exercent

cette protection CV par des mécanismes différents et en partie complémentaires, la voie peut être ouverte pour utiliser des combinaisons pharmacologiques de façon à optimiser la protection CV et garantir le meilleur pronostic chez le patient DT2 à haut ou très haut risque CV. De ce point de vue, une triple combinaison orale metformine-pioglitazone-empagliflozine pourrait offrir des avantages évidents du point de vue de la protection CV [9]. Mais d'autres combinaisons peuvent être également attractives, dont celles incluant un agoniste des récepteurs du GLP-1, surtout après la publication des résultats de LEADER avec le liraglutide [47], confortés par ceux de SUSTAIN-6 avec le semaglutide [11].

- **La deuxième question**, importante, est de savoir si les effets observés sont redevables à l'ensemble de la classe pharmacologique concernée, ou s'ils doivent être attribués à la molécule spécifiquement étudiée. Certains éléments plaident pour une certaine sélectivité, mais dont l'explication reste néanmoins mal étayée. C'est le cas pour le risque accru d'insuffisance cardiaque avec la saxagliptine (non retrouvé avec la sitagliptine) [40], de la protection CV rapportée avec le liraglutide et le semaglutide (mais non observée avec le lixisénatide) ou encore, de la remarquable diminution de la mortalité CV et totale avec l'empagliflozine (qui doit encore être confirmée avec la canagliflozine et la dapagliflozine). Il n'est pas facile de répondre à cette question cruciale en l'absence d'essais cliniques comparatifs directs. En effet, toute comparaison indirecte expose au risque de l'intervention de facteurs confondants, dont, notamment, des différences dans les caractéristiques des patients enrôlés dans les différentes études, voire dans les modalités de suivi. À titre d'exemple, ELIXA a recruté des patients dans les suites d'un accident coronaire aigu [46], alors que LEADER [47] et SUSTAIN 6 [11] ont enrôlé des patients avec une maladie CV stable. EMPA-REG OUTCOME a sélectionné des patients en prévention CV secondaire [42], alors que l'étude toujours en cours DECLARE-TIMI 58, a randomisé des patients en prévention CV secondaire ou en prévention CV primaire, avec un suivi d'étude qui sera, par ailleurs, plus long que dans EMPA-REG OUTCOME.

- **La troisième question** est de savoir quels sont les patients qui vont bénéficier le plus de la protection CV rapportée et,

en fonction du profil du patient, quel médicament choisir parmi ceux qui ont montré des effets positifs. La plupart des essais ont été réalisés chez des patients DT2 à haut risque CV, soit parce qu'ils avaient une coronaropathie stable ou des antécédents d'AVC, soit parce qu'ils venaient de présenter un accident coronaire aigu. Si la protection a assez bien été étayée en prévention CV secondaire, on ne dispose que de peu de données en prévention CV primaire, chez des patients DT2 sans antécédents, mais avec un profil de risque CV élevé. Par ailleurs, certains sous-groupes pourraient aussi être plus enclin à répondre plus favorablement à une classe pharmacologique qu'à une autre. Par exemple, le risque cérébro-vasculaire paraît être influencé différemment selon la molécule utilisée, avec une protection rapportée avec la pioglitazone dans les études PROactive [19, 21] et IRIS [25], et avec le semaglutide dans SUSTAIN-6 [11], mais une augmentation mal expliquée avec l'empagliflozine dans EMPA-REG OUTCOME [42]. De même, le profil de certains patients pourrait les exposer davantage à un risque d'insuffisance cardiaque, ce qui pourrait alors favoriser le recours à l'empagliflozine [45].

- Enfin, on suivra avec attention les résultats des études en cours, non seulement

avec des molécules de classes déjà évaluées, comme les inhibiteurs de la DPP-4, les inhibiteurs des SGLT2, ou les agonistes des récepteurs du GLP-1, mais aussi d'une classe bien connue – mais peu utilisée – comme les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales ([tableau V](#)). Toutes ces études apporteront des réponses importantes.

- Pour les inhibiteurs de la DPP-4, CAROLINA nous dira si la linagliptine offre une meilleure protection qu'un sulfamide hypoglycémiant (glimépiride).

- Pour les inhibiteurs des SGLT2, CANVAS et DECLARE-TIMI 58 nous indiqueront si la canagliflozine et la dapagliflozine confirment les résultats remarquables de l'empagliflozine.

- Pour les agonistes des récepteurs du GLP-1, on disposera de données avec des agents à longue durée d'action en injection sous-cutanée hebdomadaire, avec EXSCEL (exénatide à libération prolongée), REWIND (dulaglutide), et HARMONY OUTCOME (albiglutide) ([tableau V](#)).

- Pour ce qui concerne les inhibiteurs des alpha-glucosidases, on connaîtra enfin la véritable efficacité en termes de protection CV de la part de l'acarbose, suggérée dans l'étude STOP-NIDDM chez

des sujets non-diabétiques [51], grâce à la grande étude prospective actuellement en cours dans la population asiatique DT2 (essai ACE) [52].

- De même, une étude comparant la pioglitazone à un sulfamide hypoglycémiant devrait permettre de préciser la réelle valeur de protection CV de la thiazolidinedione.

- Enfin, une étude (DEVOTE), terminée récemment et dont on attend la publication des résultats, a vérifié la sécurité CV de l'insuline dégludec, comme cela avait été réalisé avec l'insuline glargine dans l'étude ORIGIN [32] ([tableau V](#)).

Conclusion

De nombreux essais ont été réalisés au cours des 40 dernières années pour démontrer l'efficacité des médicaments quant à leur capacité à réduire la morbi-mortalité CV, chez les patients DT2, grâce à un meilleur contrôle de la glycémie. Les études ont rapporté des résultats assez hétérogènes, avec une diminution, une fréquence comparable, voire une augmentation des événements CV, suivant les essais et les antidiabétiques testés. Depuis 2008, suite aux nouvelles exigences de la FDA, la communauté

Tableau V. Essais cliniques à visée cardiovasculaire en cours chez les patients diabétiques de type 2 testant un médicament antidiabétique versus un placebo (sauf si autre comparateur mentionné).

Classes pharmacologiques	Dénomination de l'essai	Antidiabétique
Inhibiteurs de la DPP-4	CARMELINA	Linagliptine
	CAROLINA	Linagliptine (versus sulfamide hypoglycémiant)
Agonistes des récepteurs du GLP-1	EXSCEL	Exénatide de longue durée d'action (LAR)
	FREEDOM (Cardiovascular outcomes)	Exénatide en continu (ITCA 650 : implant sous-cutané)
	REWIND	Dulaglutide
	HARMONY OUTCOME	Albiglutide
Inhibiteurs des SGLT2	CANVAS	Canagliflozine
	CRENCE	Canagliflozine
	DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozine
	VERTIS CV	Ertugliflozine
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	ACE	Acarbose
Thiazolidinediones	TOSCA-IT	Pioglitazone (versus sulfamide hypoglycémiant)
Insuline	DEVOTE	Dégludec

DPP-4 : dipeptidyl peptidase IV ; GLP-1 : *glucagon-like peptide-1* ; SGLT2 : co-transporteurs sodium-glucose de type 2

Signification des acronymes des études citées

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Acarbose Cardiovascular Evaluation
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicron modified release Controlled Evaluation
ADVANCE-ON	Action in Diabetes and Vascular Disease preterax and diamicron modified release Controlled Evaluation post trial Observational study
CANVAS	CANagliflozin cardiovascular Assessment Study
CARMELINA	CARdiovascular and renal Microvascular outcomE study with LINAgliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk
CAROLINA	CARdiovascular Outcome study of LINAgliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes
CREDESCENCE	evaluation of the effects of Canagliflozin on RENal and cardiovascular outcomes in participants with DiabEtic NEphropathy
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on the incidence of Cardiovascular Events-TIMI group 58
DEVOTE	a trial comparing cardiovascular safety of insulin DEgludec Versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events
ELIXA	Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome
EMPA-REG OUTCOME	EMPAgliflozin cardiovascular OUTCOME events in type 2 diabetes mellitus patients
EXAMINE	EXAMINATION of cardiovascular outcomes : alogliptin vs. standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome
EXSCEL	EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering trial
FREEDOM (Cardiovascular outcomes)	a study to evaluate cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes treated with ITCA 650
HARMONY OUTCOME	effect of albiglutide, when added to standard blood lowering therapies, on major cardiovascular events in subjects with type 2 diabetes
IRIS	Insulin Resistance Intervention after Stroke trial
LEADER®	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results
NAVIGATOR	NAteglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research
ORIGIN	Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention
PROactive	PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events
RECORD	Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes
REWIND	Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53
STOP-NIDDM	Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
SUSTAIN™ 6	Trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes
TECOS	Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
TOSCA-IT	Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents-Intervention Trial
UGDP	University Group Diabetes Program
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VERTIS CV	cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in type 2 diabetes mellitus participants with vascular disease, the VERTIS CV study

Les points essentiels

- Le patient diabétique de type 2 (DT2) est exposé à un risque important de morbi-mortalité cardiovasculaire (CV).
- Les études d'intensification du contrôle glycémique ont montré une amélioration du pronostic CV, à condition que le patient ne soit pas confronté à des hypoglycémies sévères et que le suivi soit suffisamment prolongé.
- Depuis 2008, la *Food and Drug Administration* américaine a exigé que tout nouveau médicament antidiabétique démontre sa sécurité CV par des études de non-infériorité *versus* un placebo.
- Plusieurs médicaments anti-hyperglycémiant ont montré une incidence des événements CV comparable à celle du groupe contrôle, comme le gliclazide à libération prolongée, l'insuline glargine, le natéglinide, le lixisénatide, et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) ou gliptines.
- D'autres ont montré, non seulement une non-infériorité *versus* le placebo, mais aussi une supériorité avec une réduction significative des événements CV majeurs, comme la metformine, la pioglitazone, l'empagliflozine, le liraglutide, et le semaglutide.
- De nombreux essais CV, avec des représentants de diverses classes pharmacologiques, sont toujours en cours, et devraient apporter des réponses complémentaires aux nombreuses questions restant en suspens.

scientifique dispose de nombreux essais visant à démontrer la sécurité CV des nouveaux médicaments anti-hyperglycémiant en montrant une non-infériorité par rapport au placebo chez des patients DT2 à haut risque CV. Récemment, quelques études ont montré une supériorité avec une réduction de l'incidence des événements CV majeurs et de la mortalité CV et toutes causes. Les mécanismes précis responsables de cette protection CV restent mal précisés, de même que la question de savoir s'il s'agit d'un effet de classe, et si tous les patients DT2 peuvent bénéficier de cette protection, ou seulement certains sous-groupes particuliers à mieux définir.

Déclaration d'intérêt

L'auteur ne déclare pas de conflit d'intérêt par rapport à cet article. Il a reçu des honoraires, à titre personnel ou institutionnel, comme orateur, conseiller scientifique et/ou investigateur clinicien de la part des firmes suivantes : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.

Références

[1] Scheen AJ, Charbonnel B. Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: a critical reappraisal. *Diabetes Metab* 2014;40:176-85.

[2] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

[3] Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *N Engl J Med* 2008;359:1092-5.

[4] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71 [Erratum in: *N Engl J Med* 2007;357:100].

[5] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429-42.

[6] Scheen AJ. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques* 2015;9:186-97.

[7] Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014;383:2008-17 [Erratum in: *Lancet* 2014;383:2212].

[8] Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2015;36:2288-96.

[9] Schernthaner G, Schernthaner-Reiter MH, Schernthaner GH. EMPA-REG and other cardiovascular outcome trials of glucose-lowering agents: implications for future treatment strategies in type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2016;38:1288-98.

[10] University Group Diabetes Program (UGDP) Research Group. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: Sections I and II. *Diabetes* 1970;19(Suppl 2):747-830.

[11] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.

[12] The Diabetes Control and Complications Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.

[13] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.

[14] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53 [Erratum in: *Lancet* 1999;354:602].

[15] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65 [Erratum in: *Lancet* 1998;352:1558].

[16] Scheen AJ. Editorial : Que penser de tous ces essais de non-infériorité pour démontrer la sécurité cardiovasculaire des nouveaux médicaments antidiabétiques ? *Rev Med Suisse* 2015;11:1515-6.

[17] Kilo C, Miller JP, Williamson JR. The crux of the UGDP. Spurious results and biologically inappropriate data analysis. *Diabetologia* 1980;18:179-85.

[18] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.

[19] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

[20] Skyler JS. PROactive: A sad tale of inappropriate analysis and unjustified interpretation. *Clin Diabetes* 2006;24:63-5.

[21] Scheen AJ. Outcomes and lessons from the PROactive study. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:175-86.

[22] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated



for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.

[23] Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J* 2013;166:240-9.e1.

[24] Scheen AJ. Do thiazolidinediones increase the risk of congestive heart failure and cardiovascular death? *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:260-1.

[25] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31.

[26] DeFronzo RA, Chilton R, Norton L, et al. Revitalization of pioglitazone: the optimal agent to be combined with a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:454-62.

[27] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

[28] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39 [Erratum in: *N Engl J Med* 2009;361:1028].

[29] Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206 [Erratum in: *N Engl J Med* 2015;373:198].

[30] Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392-406.

[31] NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463-76 [Erratum in: *N Engl J Med* 2010;362:1748].

[32] 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.

[33] 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.

[34] Hoogwerf BJ, Manner DH, Fu H, et al. Perspectives on some controversies in cardiovascular disease risk assessment in the pharmaceutical development of glucose-lowering medications. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl.2):S219-27.

[35] 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.

[36] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.

[37] 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 [Erratum in: *N Engl J Med* 2015;373:586].

[38] 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;130:1579-88 [Erratum in: *Circulation* 2015;132:e198].

[39] Scheen AJ. Gliptines, sécurité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque : le point après l'étude TECOS. *Rev Med Suisse* 2015;11:1526-31.

[40] Standl E, Erbach M, Schnell O. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and heart failure: class effect, substance-specific effect, or chance effect? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014;16:353.

[41] Scheen AJ, Wallemacq C, Jandrain B, Ernest P. Protection cardiovasculaire du patient diabétique de type 2 : d'EMPA-REG OUTCOME à LEADER. *Rev Med Suisse* 2016;12:1370-5.

[42] 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.

[43] Scheen AJ. Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. *Diabetes Metab* 2016;42:71-6.

[44] Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME: Comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab* 2016;42:224-33.

[45] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200 [Erratum in: *Eur Heart J* 2016 Dec 30. Epub ahead of print].

[46] 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.

[47] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.

[48] Scheen AJ. Semaglutide, a promising new glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Jan 16 [Epub ahead of print].

[49] Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016;59:1333-9 [Erratum in: *Diabetologia* 2016;59:1573-4].

[50] Kang YM, Jung CH. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016;31:258-74.

[51] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.

[52] Holman RR, Bethel MA, Chan J.-C., et al; ACE Study Group. Rationale for and design of the Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial. *Am Heart J* 2014;168:23-9.e2.