

Les dernières grandes classes thérapeutiques en cardiologie

Les anti-diabétiques récents d'un point de vue cardiologique

Dr JB Van Leeuw

Cardiologue au Grand Hôpital de Charleroi (GHDC)

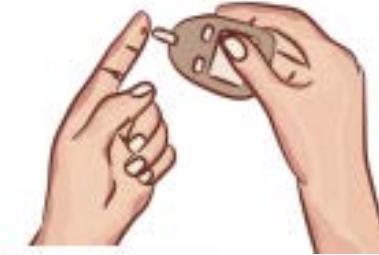
Cardiologue du sport

Fellow en réadaptation cardiaque

Membre du Belgian Working Group en Cardiologie Préventive (BWGPC)

Plan de la présentation

- **Introduction**
- Les inhibiteurs SGLT-2
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Les agonistes GLP-1
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Conclusion



Les antidiabétiques et leur impact cardiovasculaire

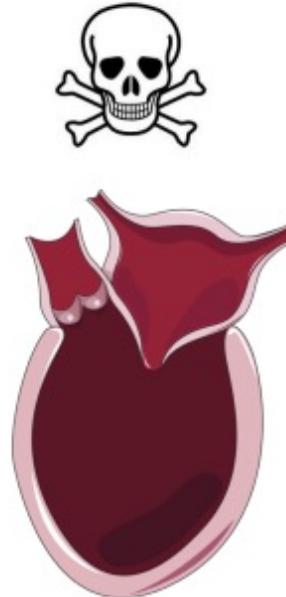
Introduction

Traitement du diabète de type 2



European Heart Journal (2010) 31, 773–776
doi:10.1093/eurheartj/ehq016

EDITORIAL



The rise and fall of rosiglitazone

Steven E. Nissen*

Activateurs
PPAR γ

Thiazolidinediones (TZDs)
Rosiglitazone
Pioglitazone

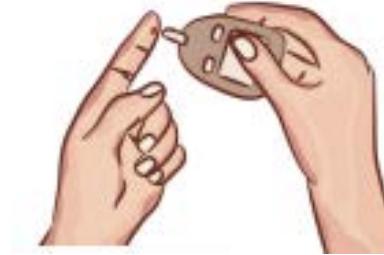
↗ risque d'insuffisance cardiaque
↗ risque de décès et d'infarctus
du myocarde



Impact des antidiabétiques oraux sur les événements cardiovasculaires ?

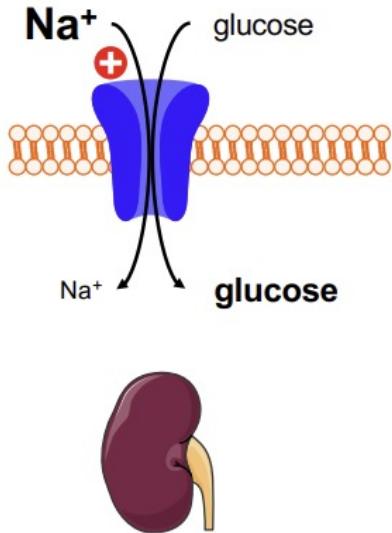
Plan de la présentation

- Introduction
- **Les inhibiteurs SGLT-2**
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Les agonistes GLP-1
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Conclusion

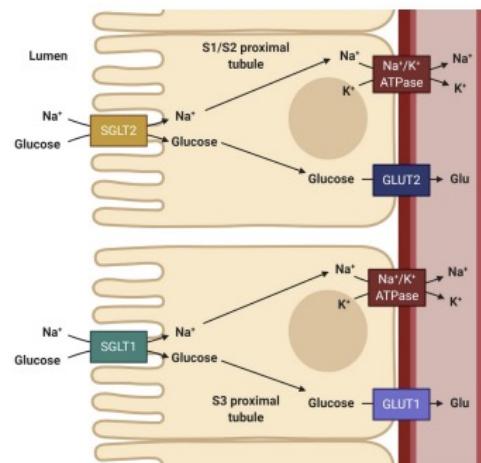
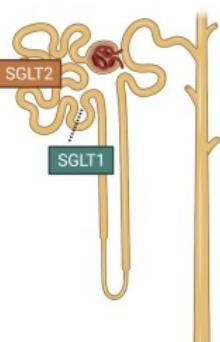


Les inhibiteurs SGLT-2

Physiopathologie



SGLT = sodium glucose co-transporter



SGLT2

- exprimé dans les premiers segments des tubules proximaux (S1 et S2)
- responsable de la réabsorption de 90 à 97 % du glucose filtré

SGLT1

- exprimé dans le segment S3 des tubules proximaux
- responsable de la réabsorption de 3 à 10 % du glucose filtré

Expression de SGLT2 – SGLT1 dans le cœur

	Rat	Mice	Human
SGLT-1	++	+++	+++
SGLT-2	-	-	-
SGLT-3 (SGLT-3b)	+	+/-	+
SGLT-4	+	-	-
SGLT-5	-	-	-
SGLT-6 – SMIT-2	-	-	-
SMIT-1	+++	+++	+++

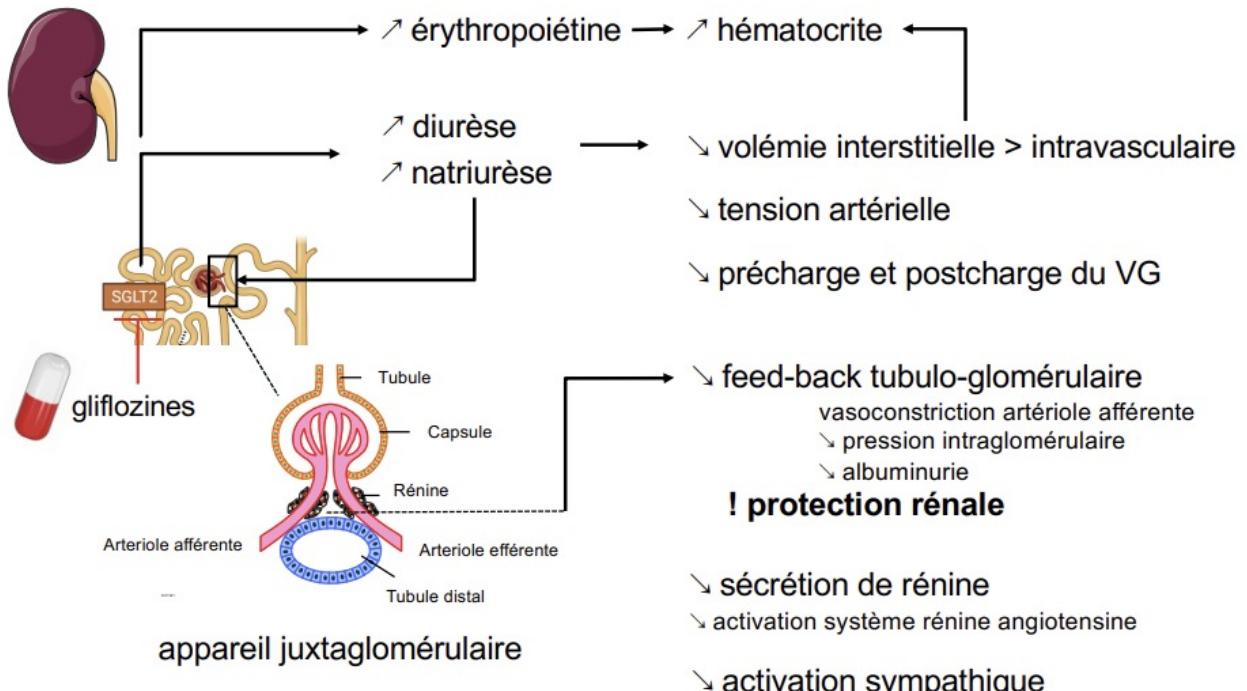
Adapté de Van Steenbergen et al., Sci Rep. 2017;7:41166

→ Les SGLT-2 ne sont donc pas exprimés au niveau cardiaque! Il exprime une forme tronquée de SGLT-1 incapable de transporter le glucose.

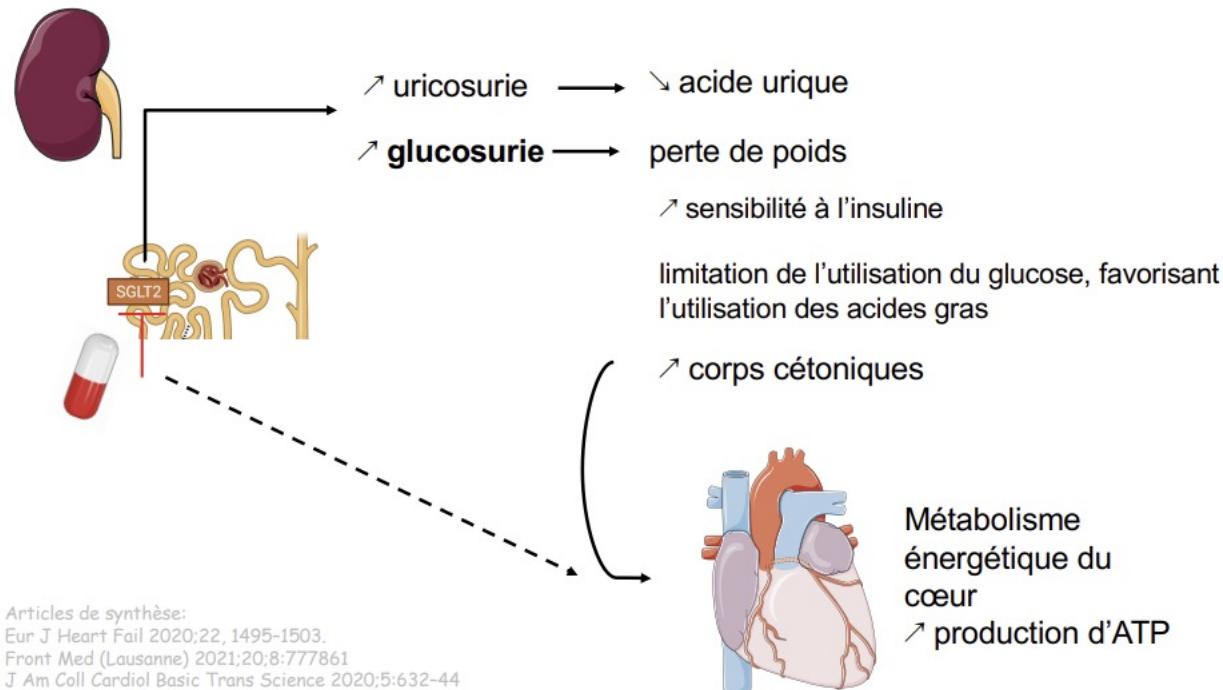
Les inhibiteurs SGLT-2

Physiopathologie

Effets rénaux des inhibiteurs de SGLT2



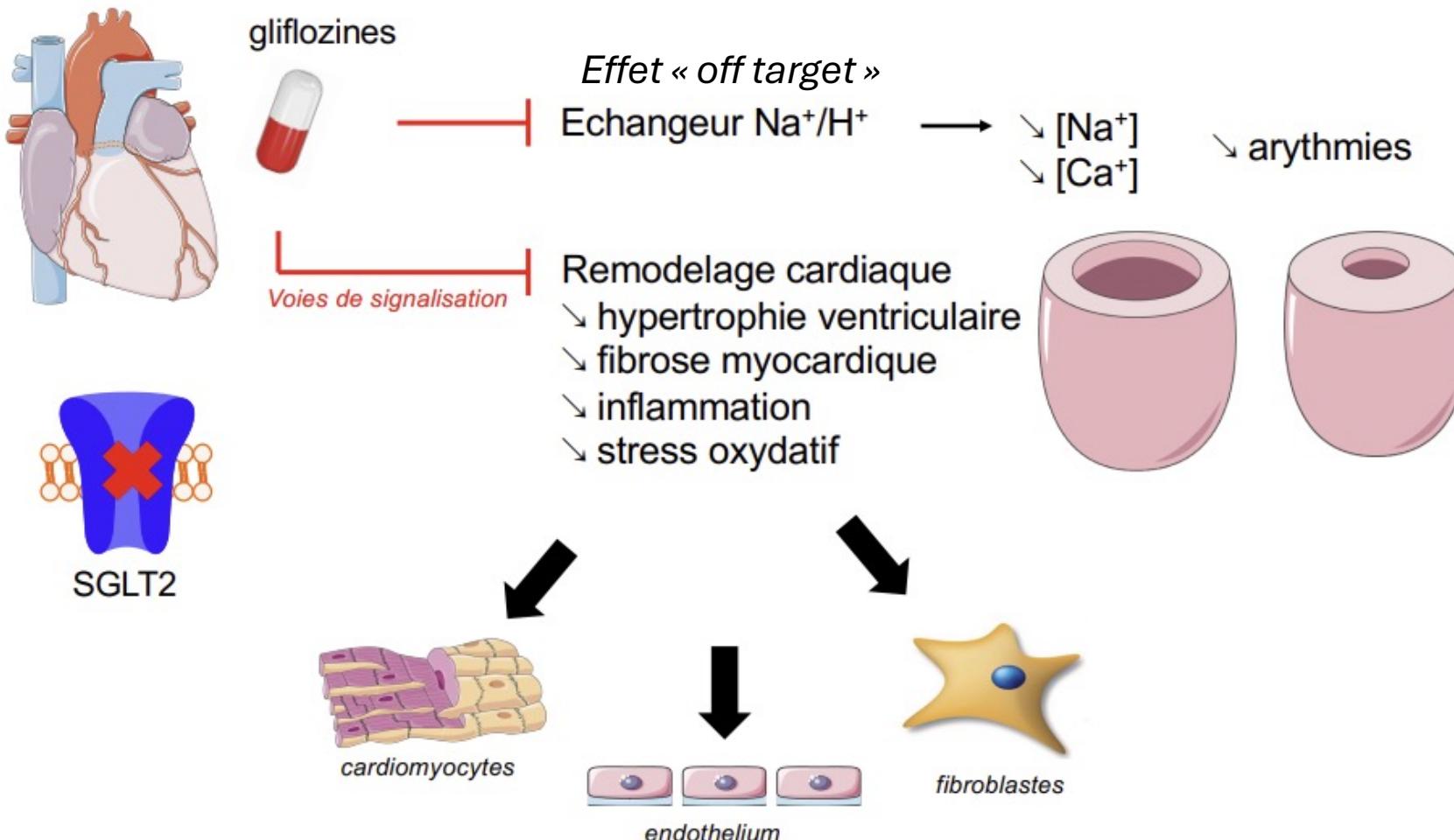
Effets métaboliques des inhibiteurs de SGLT2



Les inhibiteurs SGLT-2

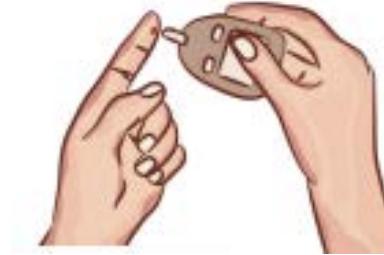
Physiopathologie

Effets cardiovasculaires des inhibiteurs de SGLT2

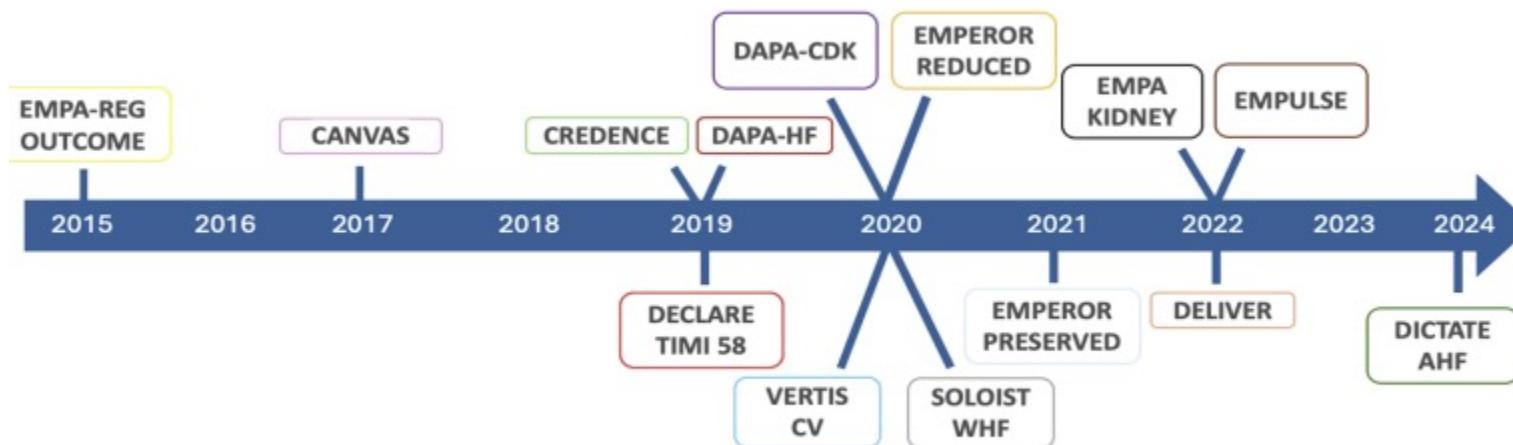
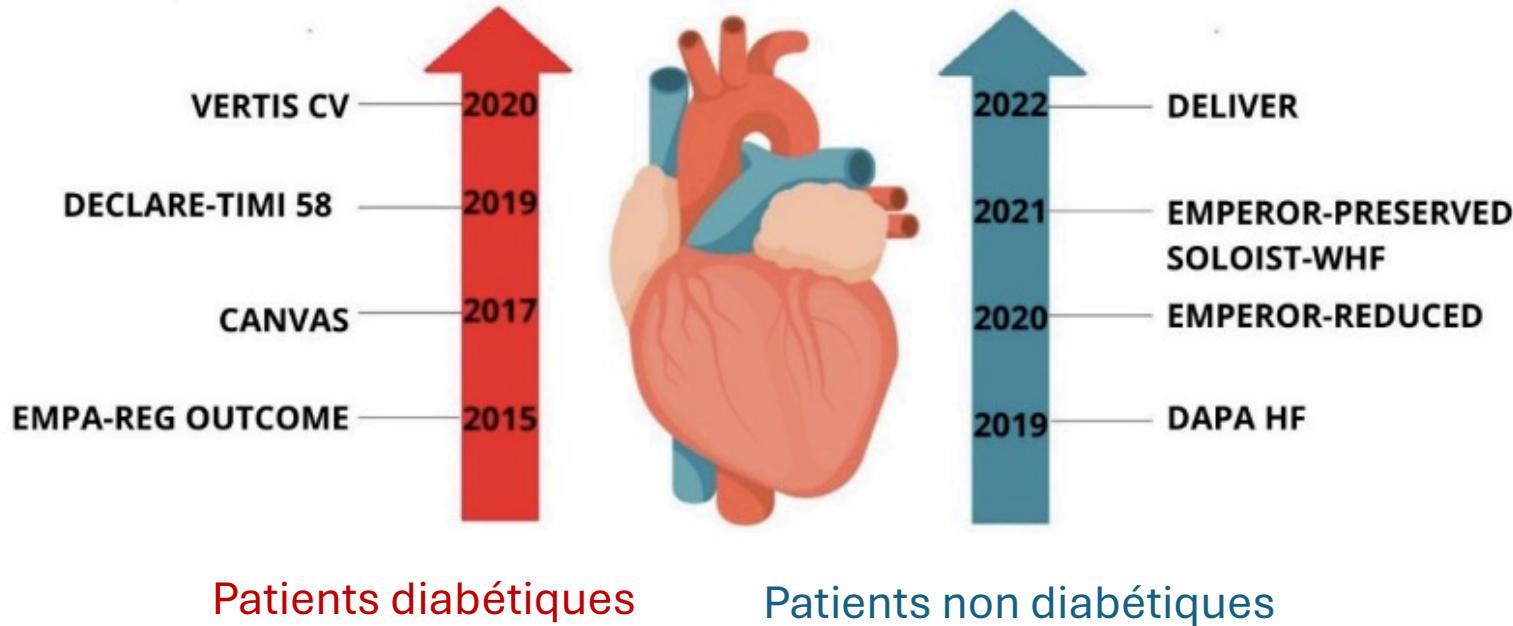


Plan de la présentation

- Introduction
- **Les inhibiteurs SGLT-2**
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Les agonistes GLP-1
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Conclusion



Les inhibiteurs SGLT-2



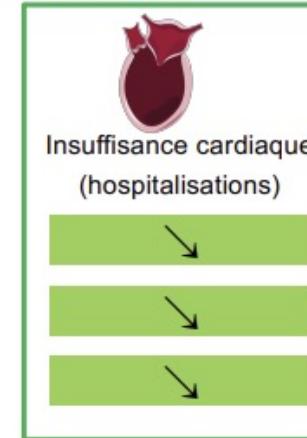
Les inhibiteurs SGLT-2

Inhibiteurs de SGLT2

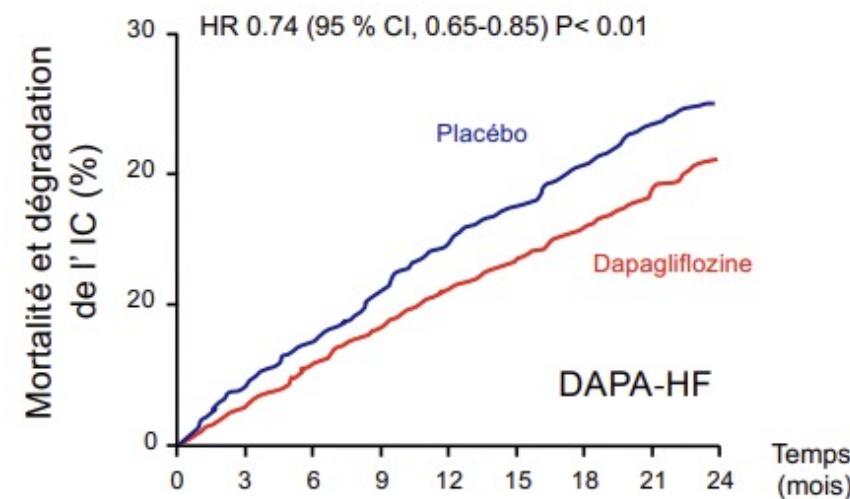
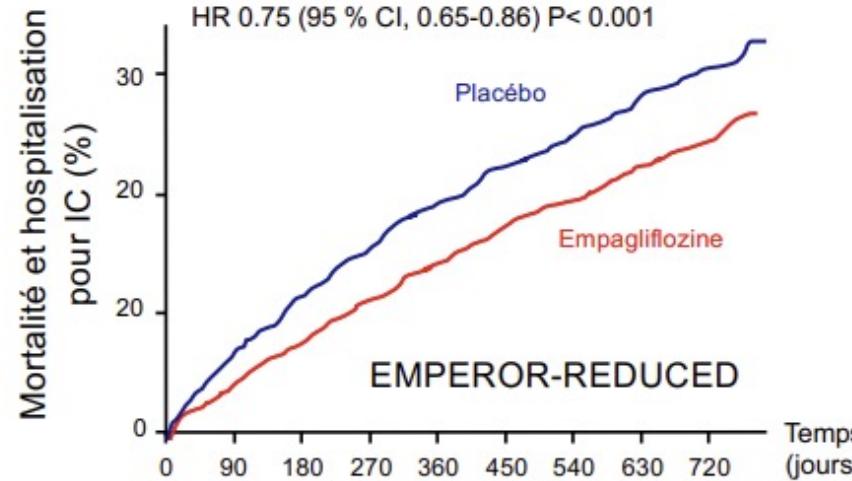
	Nom de l'ETUDE	Mortalité CV, infarctus et AVC
Empagliflozine	EMPAREG	↓
Canagliflozine	CANVAS	↓
Dapagliflozine	DECLARE	≈

→ Prévention « primaire », patients diabétiques avec des facteurs de risque CV

→ Prévention « secondaire », patients diabétiques avec une maladie CV démontrée



Effets CV chez les patients diabétiques



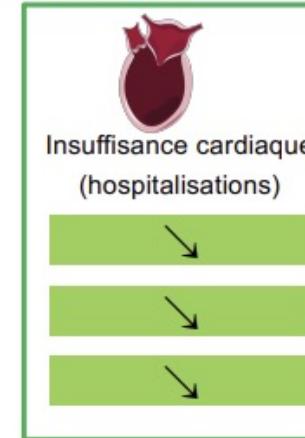
Effets CV chez les patients IC (HFrEF, FEVG ≤ 40 %)

Les inhibiteurs SGLT-2

Inhibiteurs de SGLT2

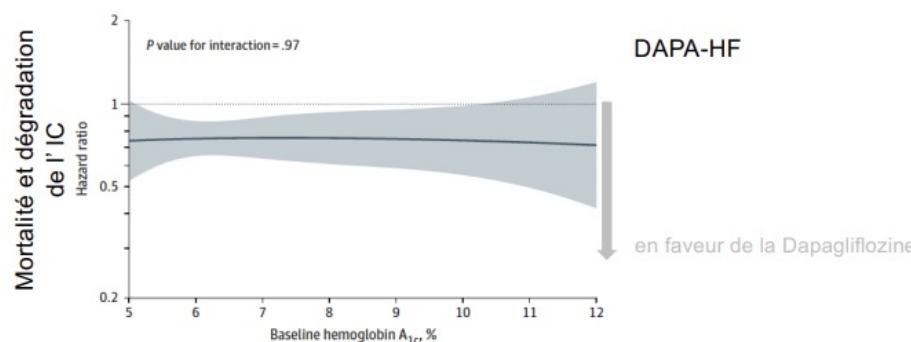
	Nom de l'ETUDE	Mortalité CV, infarctus et AVC
Empagliflozine	EMPAREG	↓
Canagliflozine	CANVAS	↓
Dapagliflozine	DECLARE	≈

→ Prévention « primaire », patients diabétiques avec des facteurs de risque CV
→ Prévention « secondaire », patients diabétiques avec une maladie CV démontrée



Effets CV chez les patients diabétiques

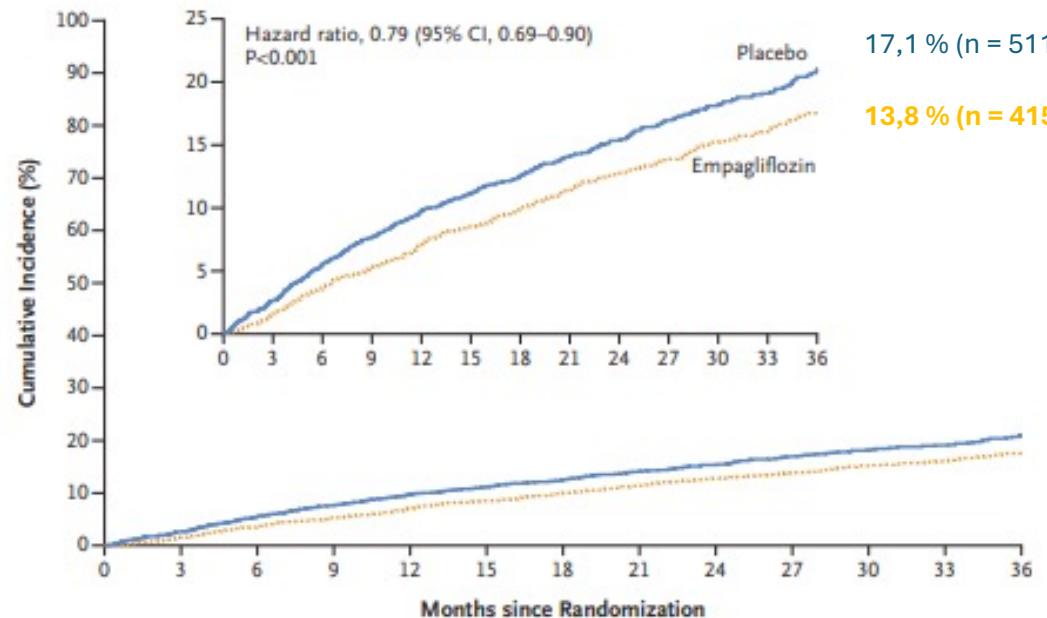
- 👉 Les effets de la Dapagliflozine et l'Empagliflozine sont observés de manière **identiques chez les patients diabétiques ou non diabétiques**
- 👉 Les effets sont similaires, quelque soit le contrôle glycémique (HbA1c)



Effets CV chez les patients IC (HFrEF, FEVG ≤ 40 %)

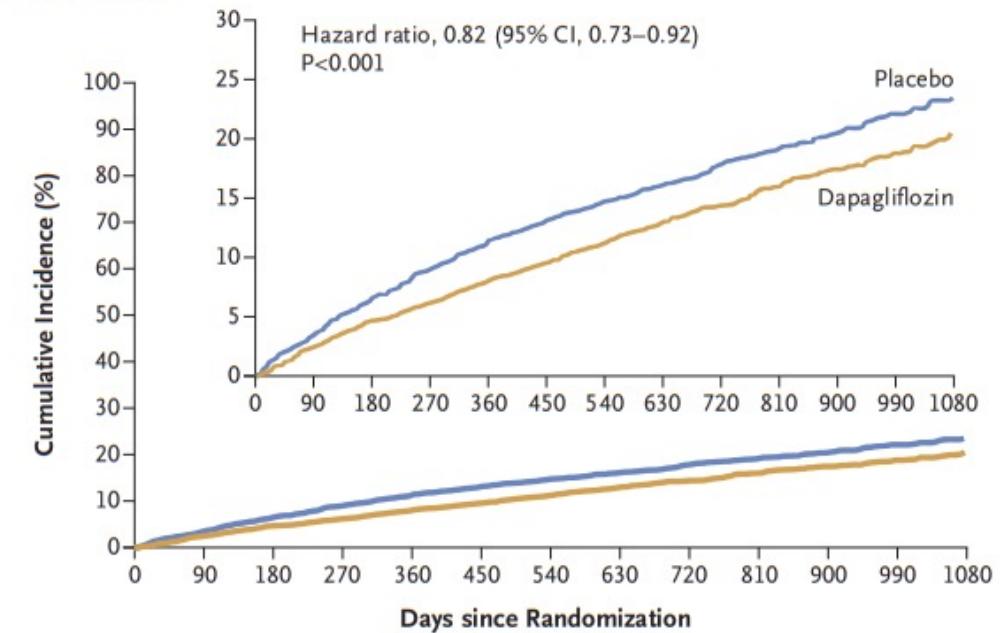
Les inhibiteurs SGLT-2

Emperor-Preserved



HFpEF (FEVG > 40%)

DELIVER



- Outcome primaire:** - 21%

- Hospitalisations pour IC: - 29%
- Mortalité cardiovasculaire: - 9%

- Outcomes secondaire:**

- Hospitalisations pour IC (cumulées): - 27%

- Outcome primaire:** - 18%





European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2022) 43, 1029–1030
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab765>

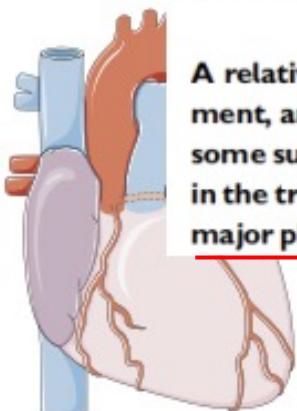


Braunwald's Corner

SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century

Eugene Braunwald ^{1,2*}

¹TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Hale Building for Transformative Medicine, Suite 7022, 60 Fenwood Road, Boston, MA 02115, USA; and ²Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA



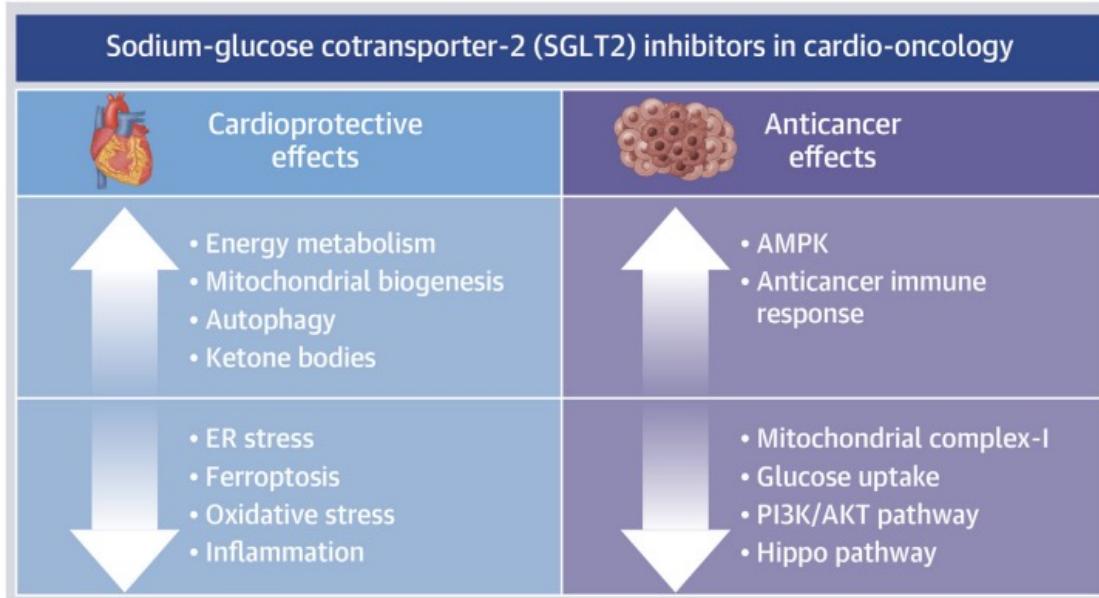
A relatively small number of drugs have been responsible for major advances in medical practice. The discovery, development, and elucidation of the mechanisms of action of aspirin, penicillin, and statins are remarkable success stories, each with some surprises and each crowned by a Nobel Prize. The sodium glucose co-transporter inhibitors have been proven effective in the treatment of type 2 diabetes mellitus, various forms of heart failure, and kidney failure and represent the, or one of the, major pharmacological advances in cardiovascular medicine in the 21st century.

Les inhibiteurs SGLT-2

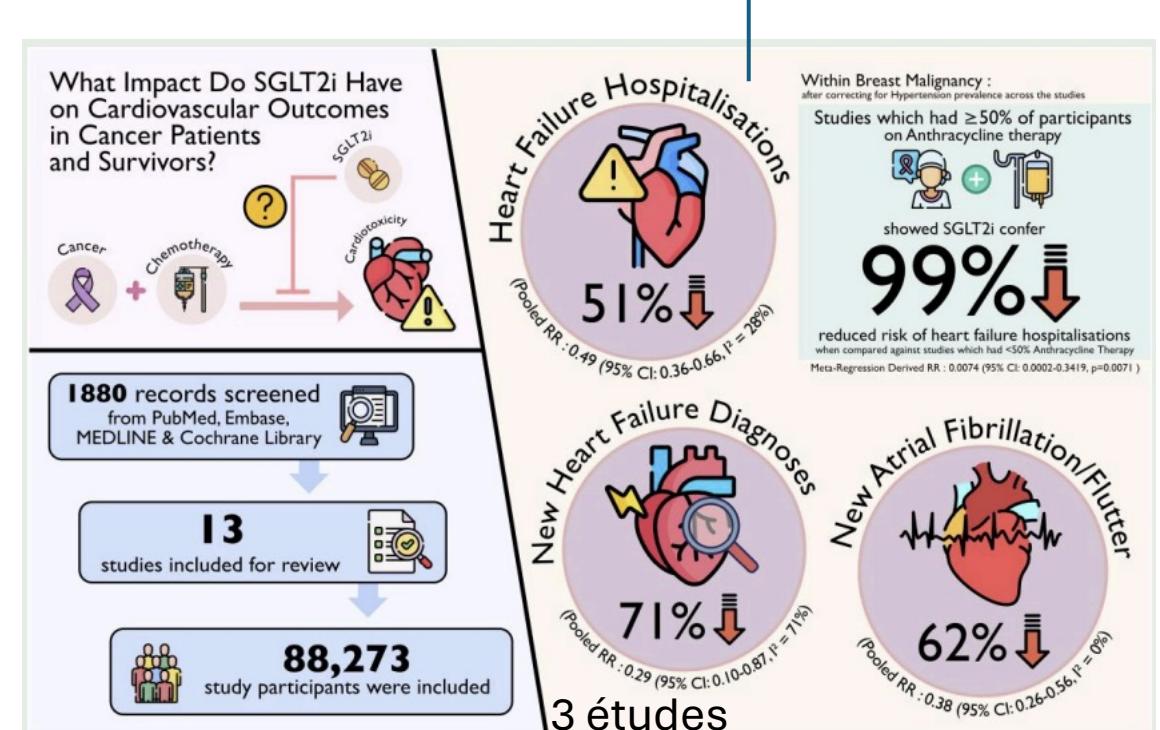
Cardio-oncologie

Surtout pour les néoplasies mammaires traitées par Anthracyclines

CENTRAL ILLUSTRATION The Role of SGLT2 Inhibitors in Cardio-Oncology



Dabour MS, et al. J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2024;6(2):159-182.



Réduction 55% du risque de mortalité toute cause confondue

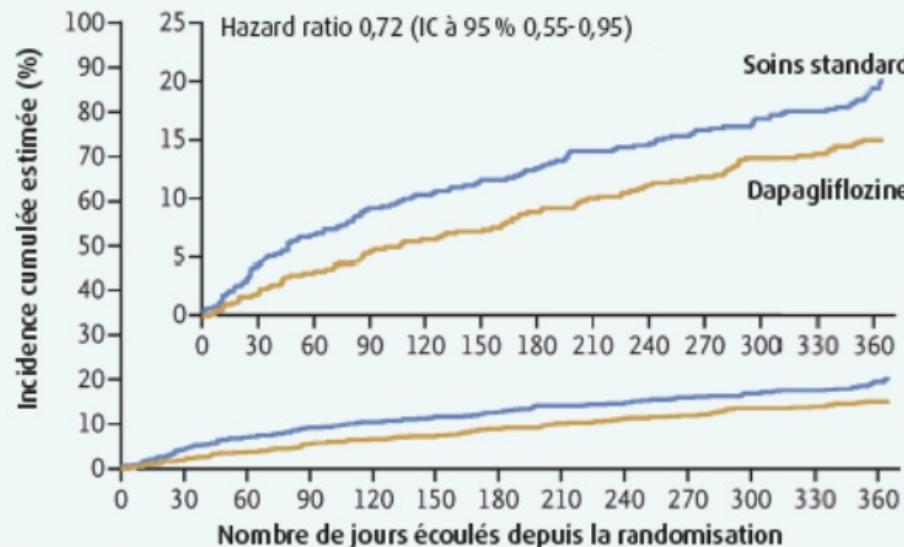
Bhalraam U, Veerni RB, Paddock S, et al. Impact of sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors on heart failure outcomes in cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2025. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf026

Les inhibiteurs SGLT-2

DAPA-TAVI

Sténose aortique

A. Décès toutes causes ou dus à une aggravation de l'insuffisance cardiaque



Nombre de sujets à risque
Soins standard 617 588 572 558 551 543 537 528 524 517 511 507 493
Dapagliflozine 605 592 581 570 564 560 550 543 536 532 522 520 514

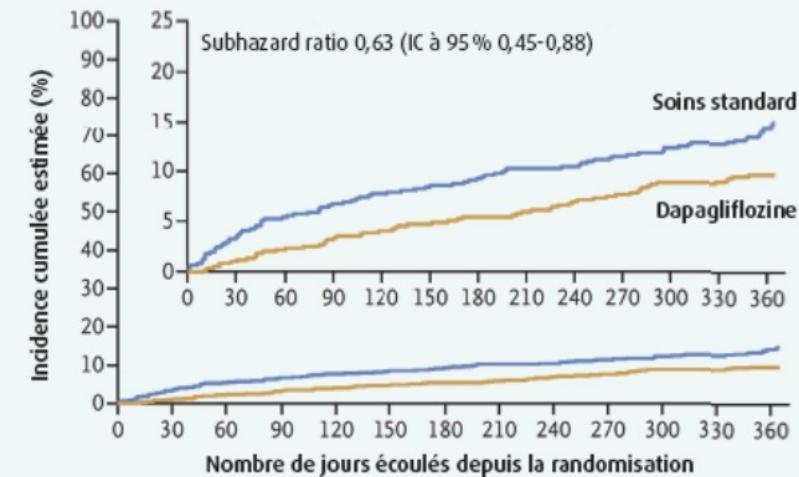
1222 patients, étude randomisée,
multicentrique, espagnole

Affection « à haut risque »

- IRC (DFGe 25-75 ml/min/1,73 m², 88,6 %)
- Diabète de type 2 (DT2, 43,9 %)
- FEVG ≤ 40 % (17 %).

Comparaison SGLT2 inhibiteur et soins standards **1 an après TAVI**

C. Aggravation de l'insuffisance cardiaque



Nombre de sujets à risque
Soins standard 617 588 572 558 551 543 537 528 524 517 511 507 493
Dapagliflozine 605 592 581 570 564 560 550 543 536 532 522 520 517

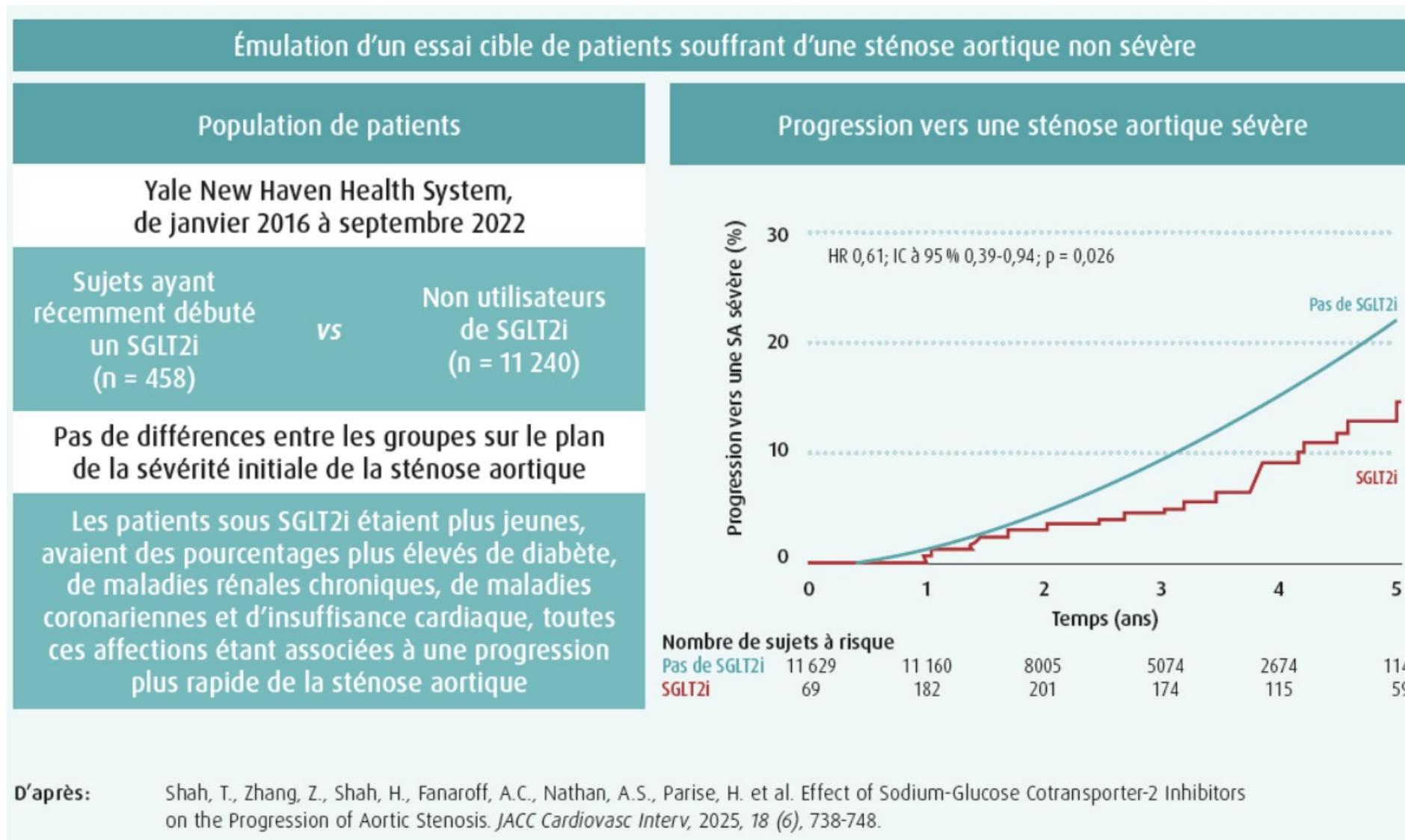
Après un an, la dapagliflozine diminue l'incidence du critère d'évaluation primaire combiné (mortalité toutes causes et événements d'insuffisance cardiaque), comparativement au traitement standard.

Raposeiras-Roubin et al. NEJM 2025

F de Roeck, TVCJDC, 2025

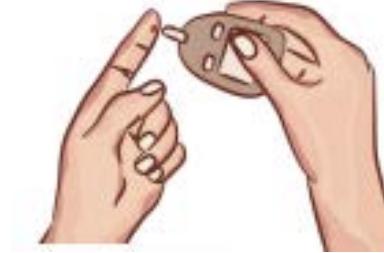
Les inhibiteurs SGLT-2

Sténose aortique



Plan de la présentation

- Introduction
- **Les inhibiteurs SGLT-2**
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Les agonistes GLP-1
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Conclusion



Les inhibiteurs SGLT-2

Recommandations européennes

Management of patients with **HFrEF** FEVG < 40%

- ACE-I/ARNI^a
- Beta-blocker
- MRA
- Dapagliflozin/Empagliflozin
- Loop diuretic for fluid retention
(Class I)

ESC guidelines, 2021

Management of patients with **HFmrEF** FEVG 40- 50%

Diuretics for fluid retention
(Class I)

Dapagliflozin/
Empagliflozin
(Class I)

ACEI/ARNI/ARB
(Class IIb)

MRA
(Class IIb)

Beta-blocker
(Class IIb)

Management of patients with **HFpEF** FEVG > 50 %

Diuretics for fluid retention
(Class I)

Dapagliflozin/
Empagliflozin
(Class I)

Treatment for aetiology,
CV and non-CV comorbidities
(Class I)

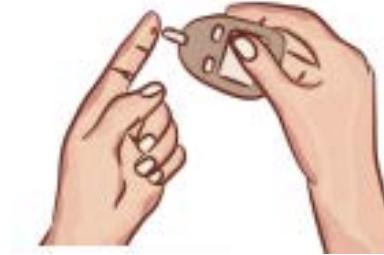


ESC guidelines, 2023



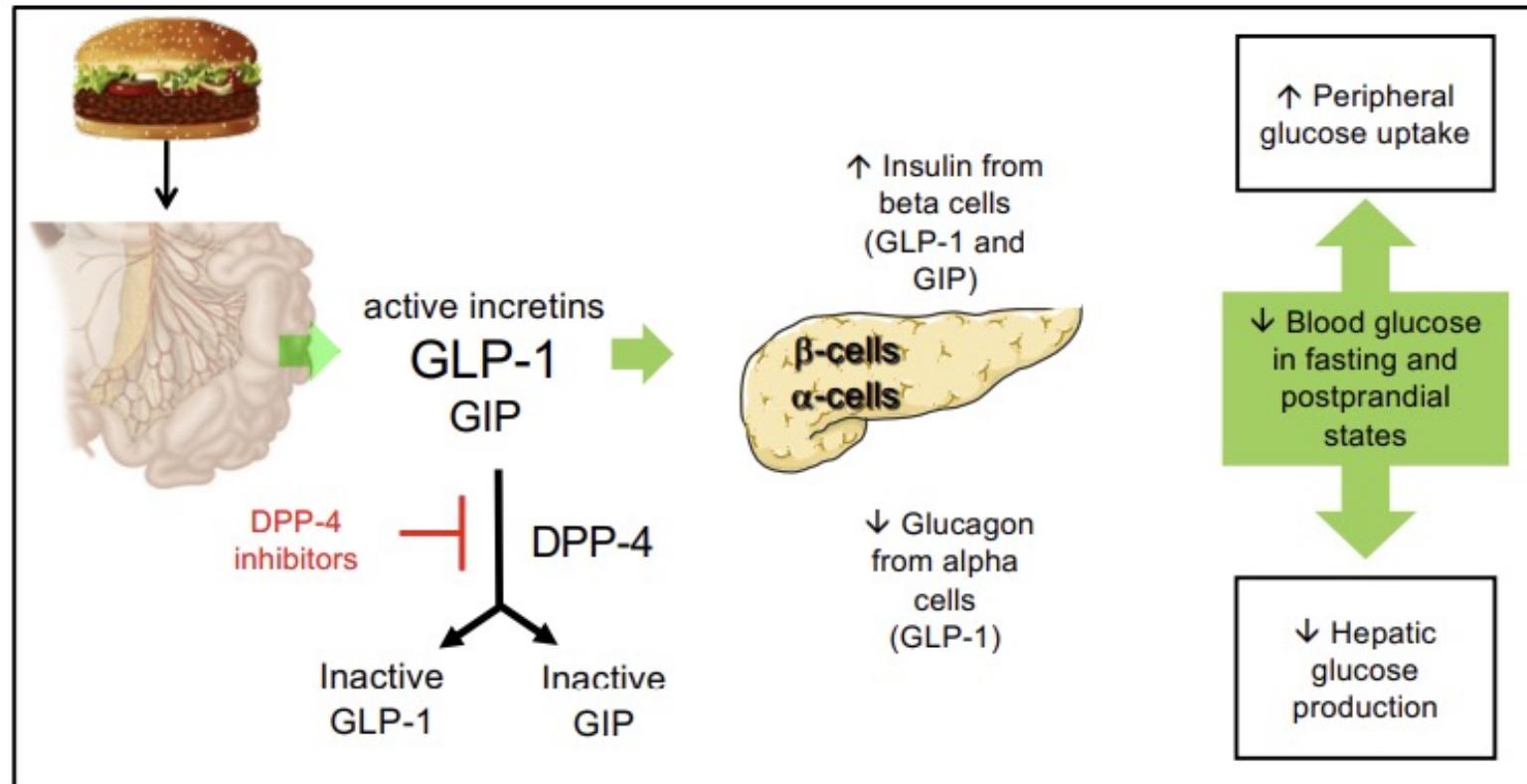
Plan de la présentation

- Introduction
- Les inhibiteurs SGLT-2
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- **Les agonistes GLP-1**
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Conclusion



Les agonistes GLP-1

Physiopathologie: effets glycémiques



Agoniste GLP-1 R

Injection sous cutanée

Résiste à la dégradation par DDP4

Taux pharmacologique de GLP1R agonist

Effets glycémique:

- ↗ sécrétion d'insuline (glucose-dependent)
- ↘ sécrétion de glucagon (glucose-dependent)

Effets digestifs et alimentaires:

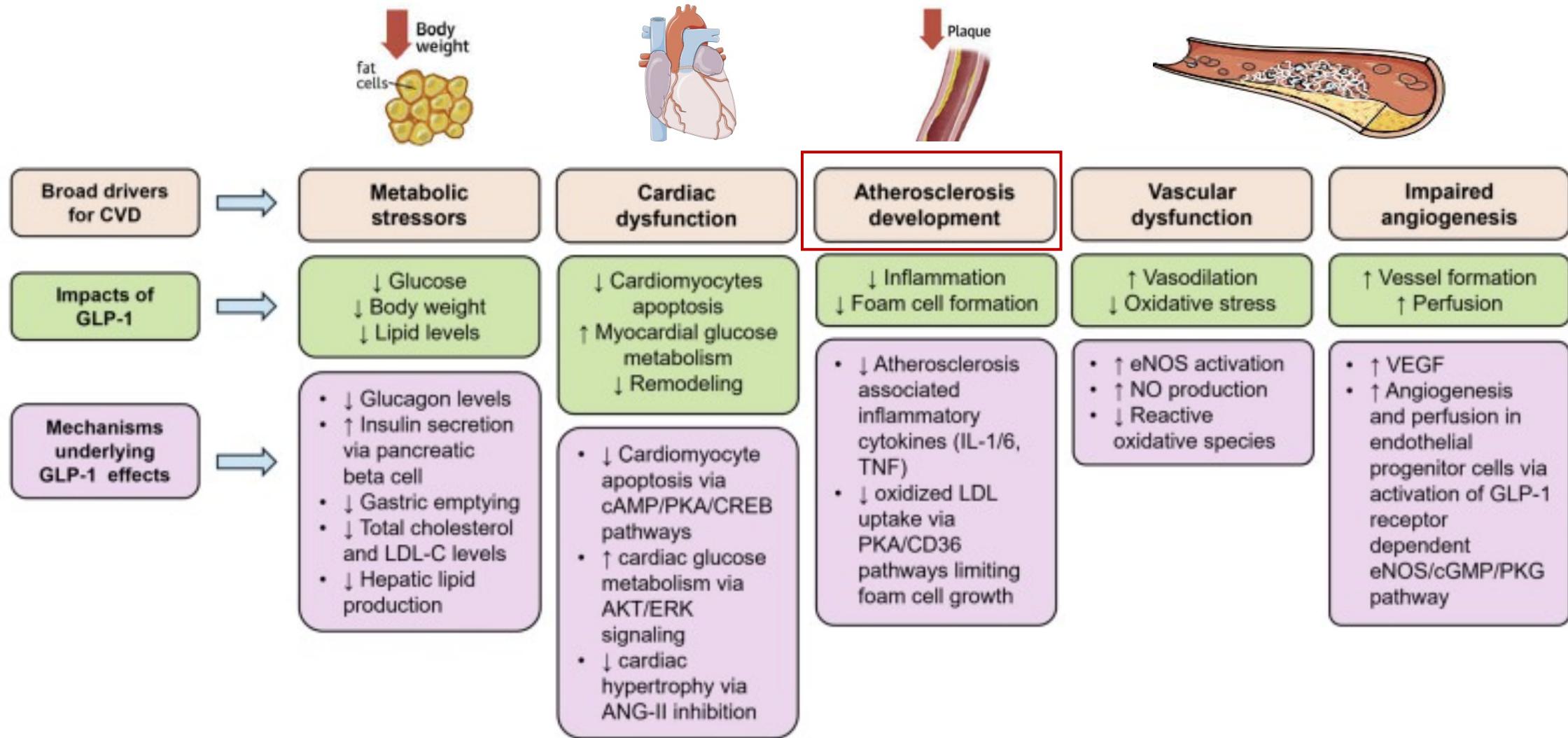
- Favorise la satiété
- ↘ prise de calories
 - ↘ vitesse de vidange gastrique

Effets en monothérapie:

HbA1C	↘ 0.4 – 1.5 %
Poids	↘ 2.0 – 4.3 Kg
Hypoglycémie	risque faible

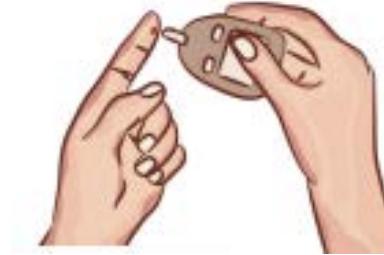
Les agonistes GLP-1

Physiopathologie: effets cardiovasculaires



Plan de la présentation

- Introduction
- Les inhibiteurs SGLT-2
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- **Les agonistes GLP-1**
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Conclusion



Les agonistes GLP-1

Les effets CV chez les patients diabétiques

SUSTAIN-6

(Semaglutide, forme injectable)

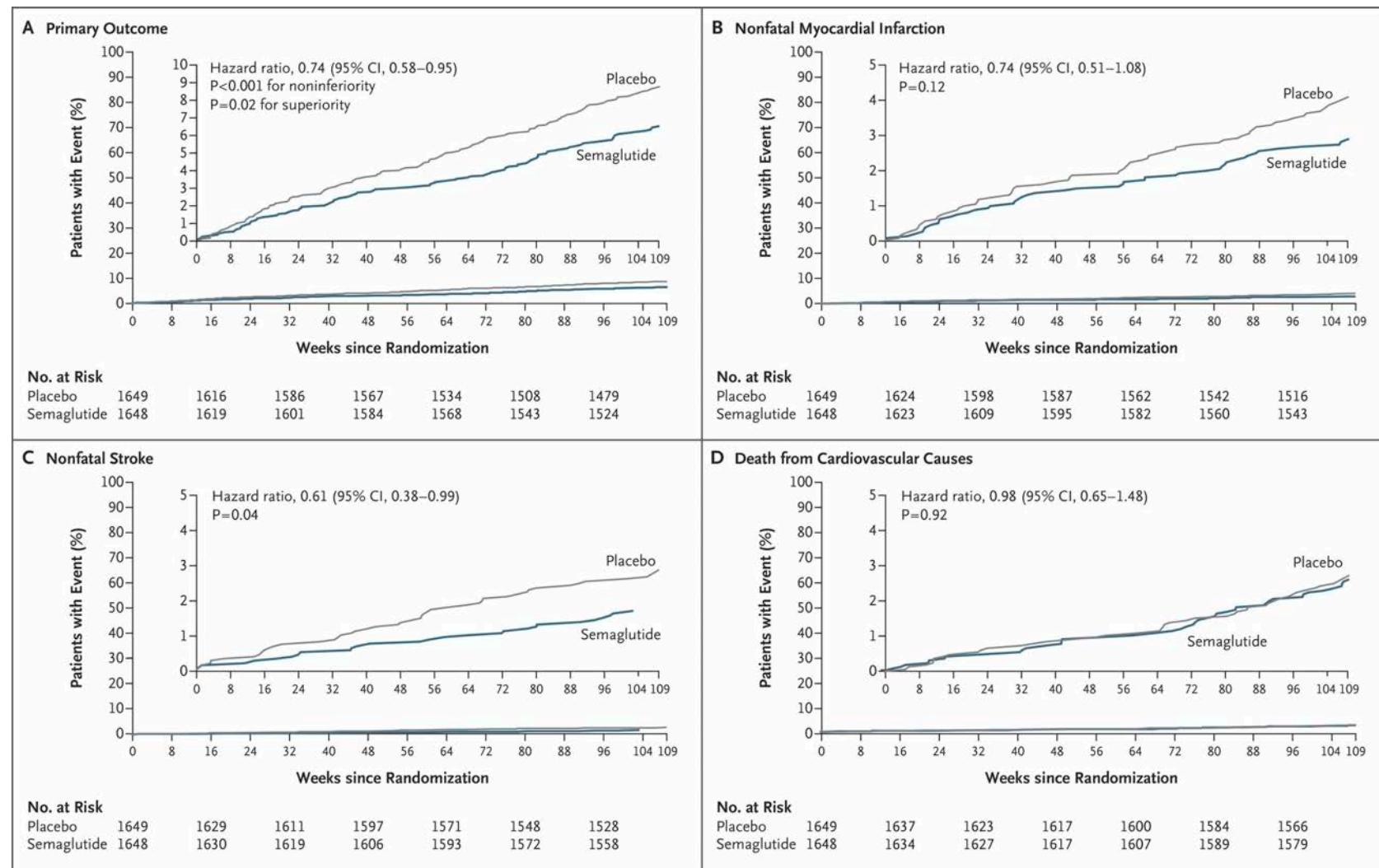
Composite:

- Mortalité CV
 - Infarctus non fatal
 - AVC non fatal

Effet similaires avec:

- Liraglutide (LEADER, 2016)
 - de  CV
 - Dulaglutide (REWIND, 2019)
 - Semaglutide oral (SOUL, 2025)

Pas d'effet concernant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque



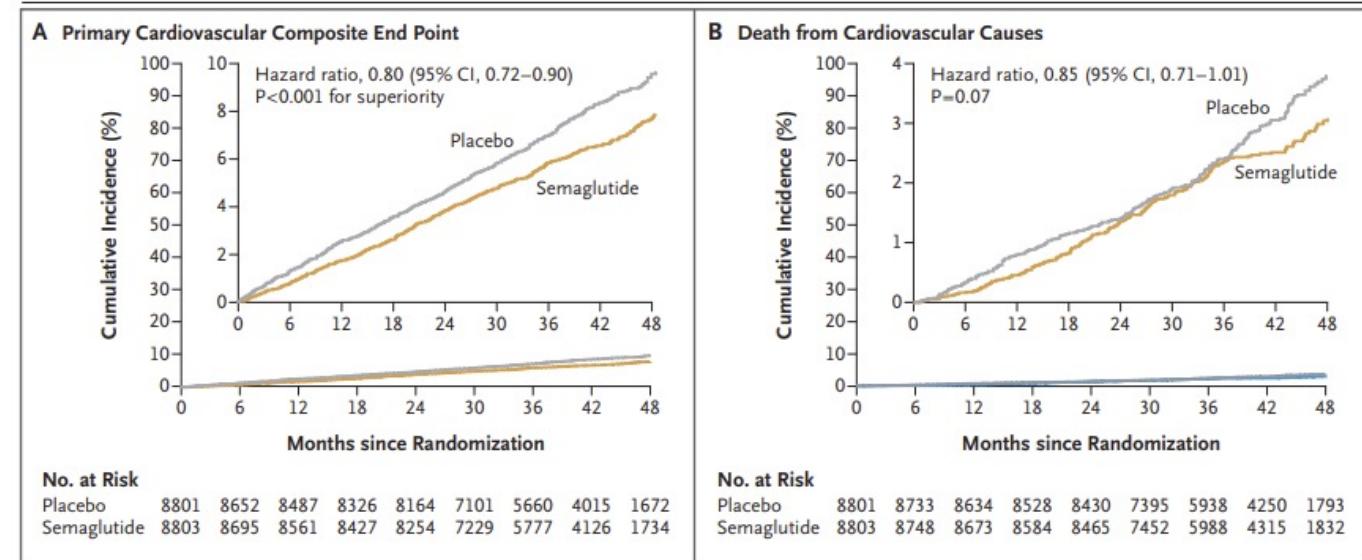
Effets athérosclérotiques

SELECT

(Semaglutide, forme injectable)

Patients non diabétiques ≥ 45 ans
 BMI $\geq 27 \text{ Kg/m}^2$
 ATCD d'IDM, AVC ou AOMI

Réduction de 20% de l'endpoint primaire surtout par une réduction **d'infarctus non fatal**



AM Lincoff et al. NEJM, 2023

Dans un contexte de CMI aigue:

Données limitées:

- Diminution de la taille de l'infarctus
- Elévation moindre des CK-MB
- Amélioration FEVG

Effet sur l'artériopathie périphérique, étude STRIDE:

- Augmentation de **13%** de la distance de **marche**
- Amélioration de l'index de pression systolique (**IPS**)

Les agonistes GLP-1

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity

M.N. Kosiborod, S.Z. Abildstrøm, B.A. Borlaug, J. Butler, S. Rasmussen, M. Davies, G.K. Hovingh, D.W. Kitzman, M.L. Lindegaard, D.V. Møller, S.J. Shah, M.B. Treppendahl, S. Verma, W. Abhayaratna, F.Z. Ahmed, V. Chopra, J. Ezekowitz, M. Fu, H. Ito, M. Lelonek, V. Melenovsky, B. Merkely, J. Núñez, E. Perna, M. Schou, M. Senni, K. Sharma, P. Van der Meer, D. von Lewinski, D. Wolf, and M.C. Petrie, for the STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators*

STEP-HFpEF

Réduction significative du taux de NT-Pro-BNP

Réduction significative du volume de l'OG

N Engl J Med. 2023 Aug 25. doi: 10.1056/NEJMoa2306963

Study population

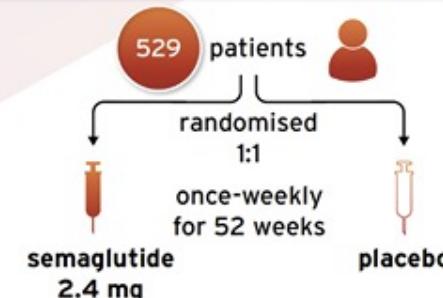
HFpEF patients

- left ventricular ejection fraction $\geq 45\%$
- body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- HF symptoms
- functional limitations (New York Heart Association functional class II-IV and Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score [KCQ-CSS] < 90 points)

Where?

13 countries in Asia, Europe, North America and South America
96 sites

Who and what?



Primary endpoints

change from baseline to week 52 in KCQ-CSS

mean change
16.6 points

estimated treatment difference 7.8 points
95% CI 4.8 to 10.9
 $p < 0.001$

change from baseline to week 52 in body weight

mean change
-13.3%

-2.6%

estimated treatment difference -10.7%
95% CI -11.9% to -9.4%
 $p < 0.001$

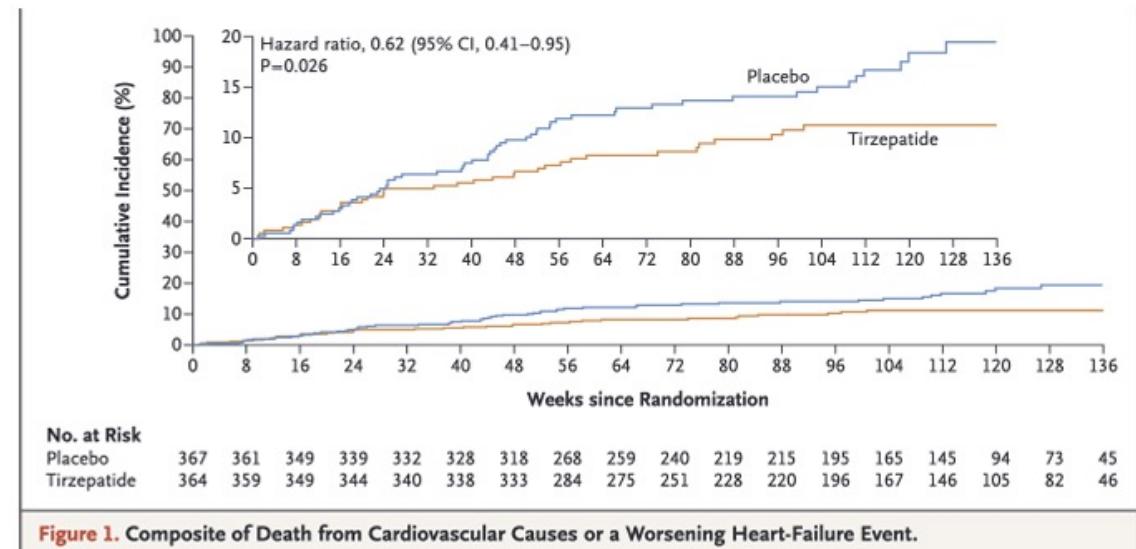
Serious adverse events

Rate%
13.3%
26.7%
 $p < 0.001$

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Etude SUMMIT

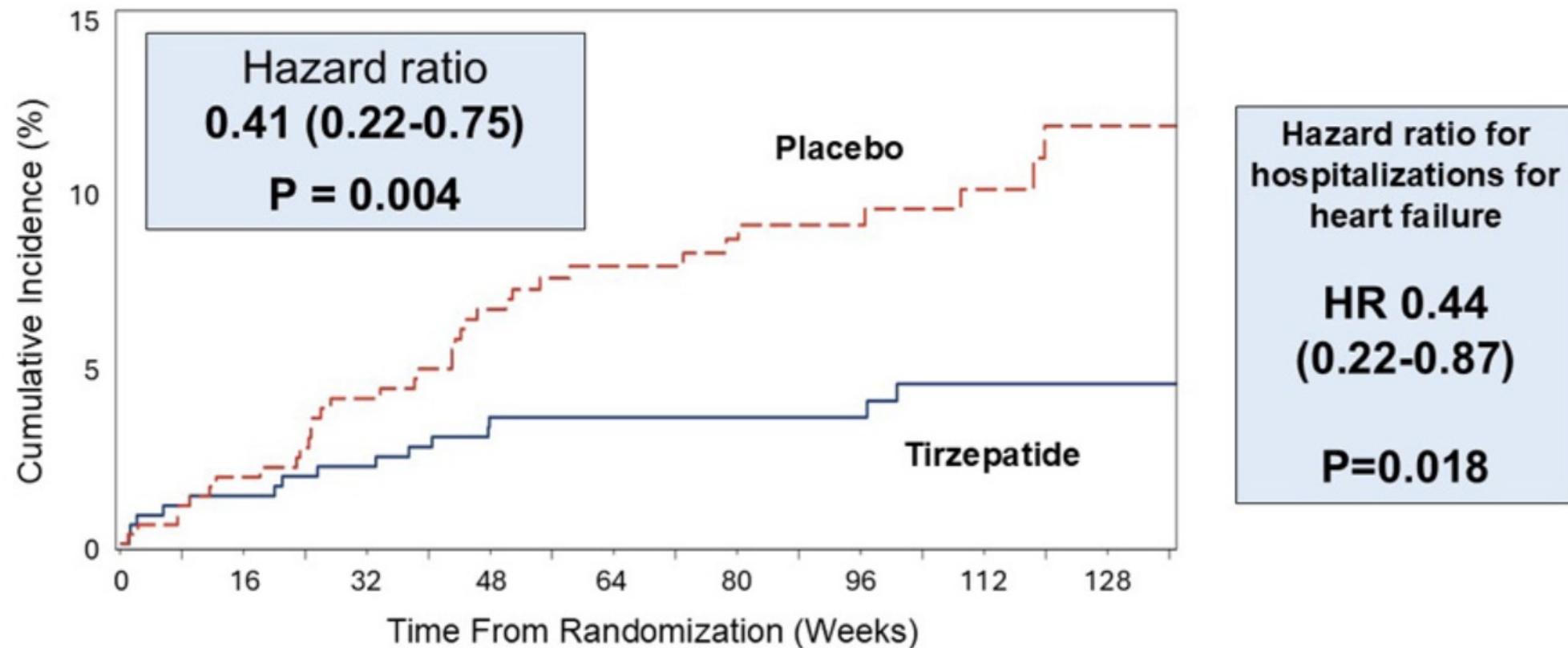
- 731 patients with HFpEF and $BMI \geq 30$ $FEVG > 50\%$
- Tirzepatide (**GLP-1RA and GIP agonist**) vs placebo
- Primary outcomes;
 1. HF event or oral diuretic intensification or CV death
HR 0.62 (95%CI 0.41-0.95,
 $p=0.026$)
 2. KCCQ-CSS at 1 year+9.8 points



Les agonistes GLP-1

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

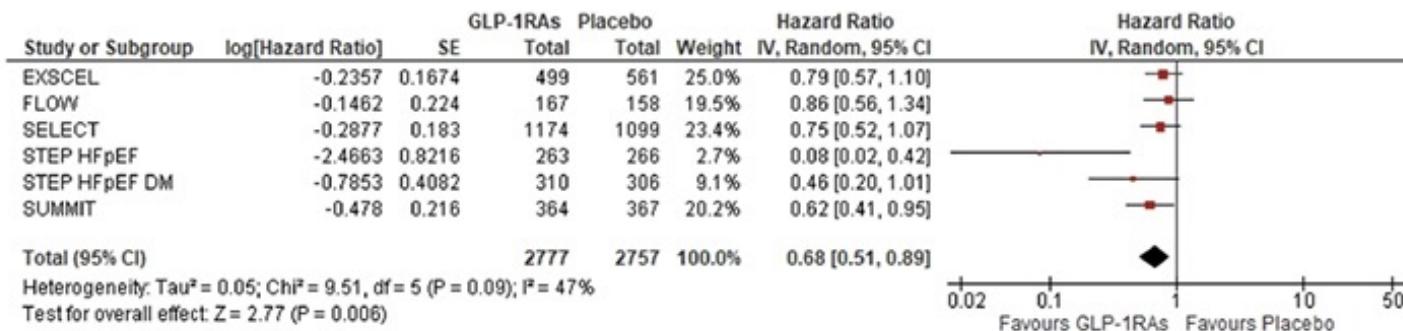
Etude SUMMIT



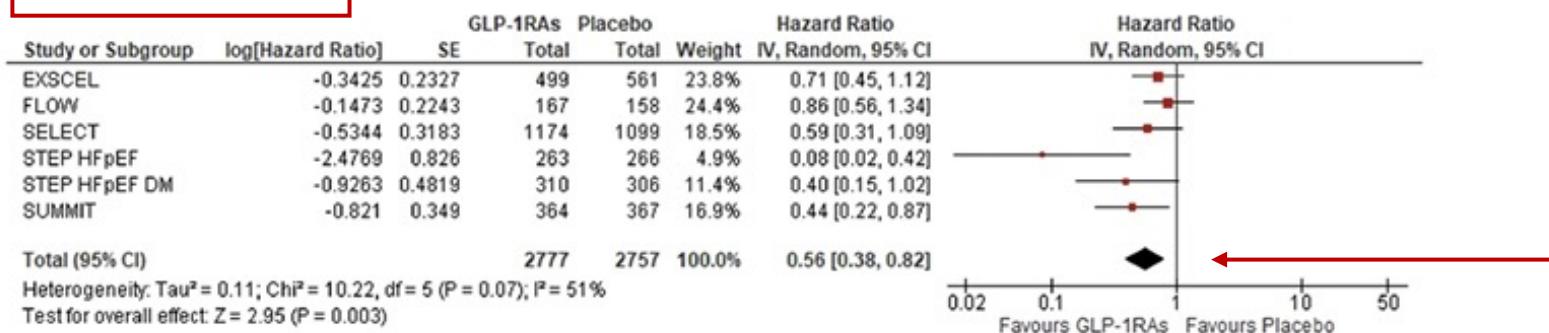
Tirzepatide	364	352	347	340	285	238	208	157	87
Placebo	367	353	339	327	265	226	199	150	76

Les agonistes GLP-1

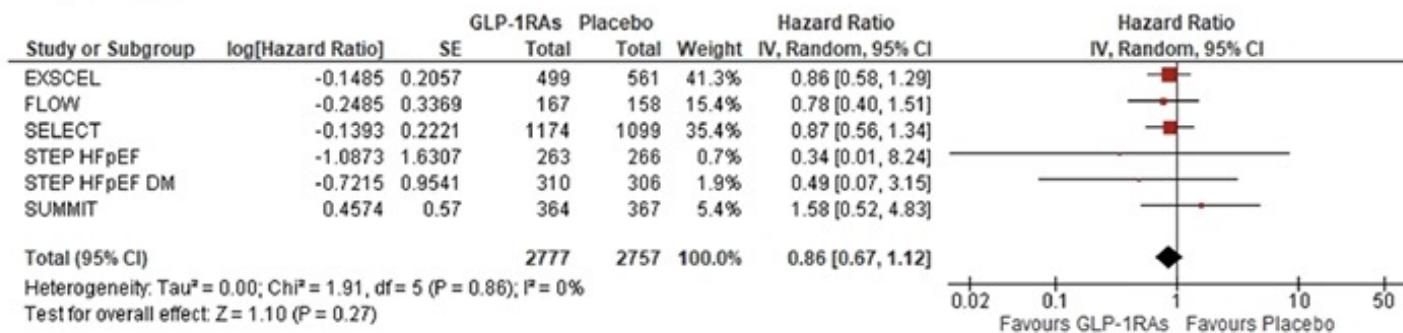
A) Composite of CV Death or Worsening HF event



B) Worsening HF event



C) CV Death



Les agonistes GLP-1

Autres effets

- Diminution (modeste mais significative) de la **pression artérielle** (réduction de 0,65 – 4.7 mmHg)
 - 6 mmHg pour le Tirzepatide
 - Effets en partie liés à la perte de poids
 - Pas de grandes études spécifiques sur le sujet
- Ralentissement de l'évolution de **l'insuffisance rénale chronique** (SURPASS-4, 2024), confirmé par la suite dans des méta-analyses.
- Majoration significative de la **fréquence cardiaque**.
- Effets plus discutés dans la **FA**:
 - Réduction de la survenue de FA à 1 an après hospitalisation pour IC chez des patients obèses.
 - Réduction de la récurrence d'arythmies après ablation de FA chez des patients obèses utilisant des GLP-1... mais pas si utilisé lors de la première année avant ablation?
- Perte de poids mais aussi **perte musculaire** dont des cardiomyocytes!

	Tirzepatide (n=364) No. (%)	Placebo (n=367) No. (%)
COVID-19	34 (9.3)	41 (11.2)
Dizziness	34 (9.3)	18 (4.9)
Atrial fibrillation	23 (6.3)	12 (3.3)
Dyspepsia	23 (6.3)	8 (2.2)
Hypotension	22 (6.0)	11 (3.0)

Packer et al, NEJM 2024

Les agonistes GLP-1

Perte de masse VG

	Placebo (Baseline)	Placebo (52 weeks)	Tirzepatide (Baseline)	Tirzepatide (52 weeks)	Placebo-corrected difference (mean, 95% CI for difference)	P Value
LV mass (g)	122±44	123±47	120±33	110±33	-11 (-19 to -4)	.004
LVEDV (mL)	152±43	151±50	139±37	132±42	-7 (-16 to 2)	.10
LVESV (mL)	63±32	63±34	56±25	55±24	-2 (-8 to 4)	.56
LV SV (mL)	88±21	89±23	83±25	77±23	-8 (-14 to -2)	.011
LV CO (L/min)	5.7±1.3	5.7±1.6	5.5±1.5	5.4±1.4	0 (-1 to 0)	.43
LVEF (%)	60±12	61±11	60±11	59±8	-1 (-4 to 1)	.27
LV GCS (%)	-22±5	-21±5	-21±8	-21±5	1 (-1 to 3)	.23
LV GLS (%)	-19±5	-19±5	-19±7	-18±5	0 (-1 to 2)	.66
LV concentricity index (mass/EDV)	0.82±0.27	0.83±0.27	0.89±0.20	0.87±0.22	0.02 (-0.07 to 0.04)	.59
EAT (mL)	45±27	36±18	47±31	35±20	-2 (-9 to 5)	.57
PAT (mL)	186±73	197±85	174±81	147±54	-43 (-65 to -21)	<.001
Paracardiac adipose tissue (ml)	233±85	232±93	221±101	182±65	-45 (-69 to -22)	<.001
LAESV (mL)	80±31	75±34	85±33	78±40	-2 (-10 to 6)	.60
LAEDV (mL)	48±34	46±32	48±32	49±41	2 (-5 to 9)	.56
LAEF (%)	41±30	45±17	42±18	40±18	-5 (-11 to 1)	.10
LA GCS (%)	-35±11	-37±10	-35±14	-36±11	1 (-2 to 4)	.41
LA GLS (%) <small>Values are Mean ± SD or Mean (95% CI)</small>	-24±7	-25±7	-25±8	-24±7	1 (-2 to 3)	.56

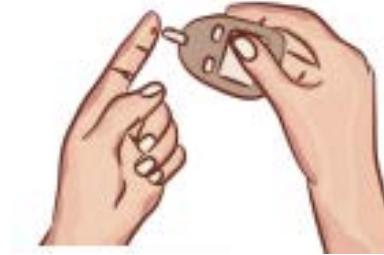
CI=Confidence Interval; CMR=Cardiac Magnetic Resonance; CO=Cardiac Output; EDV=End-Diastolic Volume; GCS=Global Circumferential Strain; GLS=Global Longitudinal Strain; LA=Left Atrial; LAEDV=Left Atrial End-Diastolic Volume; LAEF=Left Atrial Ejection Fraction; LAESV=Left Atrial End-Systolic Volume; LV=Left Ventricular; LVEDV=Left Ventricular End-diastolic Volume; LVEF=Left Ventricular Ejection Fraction; LVESV=Left Ventricular End-Systolic Volume; SD=Standard Deviation; SV=Stroke Volume.

Kramer CM, et al. JACC. 2024;doi:10.1016/j.jacc.2024.11.001 (Ahead of print).

Kramer CM et al.,
JACC 2025

Plan de la présentation

- Introduction
- Les inhibiteurs SGLT-2
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- **Les agonistes GLP-1**
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Conclusion



Les agonistes GLP-1

Recommandations européennes

Recommendations for sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors and/or glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with chronic coronary syndrome

CCS patients with type 2 diabetes

SGLT2 inhibitors with proven CV benefit are recommended in patients with T2DM and CCS to reduce CV events, independent of baseline or target HbA1c and independent of concomitant glucose-lowering medication.

I	A
---	---

GLP-1 receptor agonists with proven CV benefit are recommended in patients with T2DM and CCS to reduce CV events, independent of baseline or target HbA1c and independent of concomitant glucose-lowering medication.

I	A
---	---

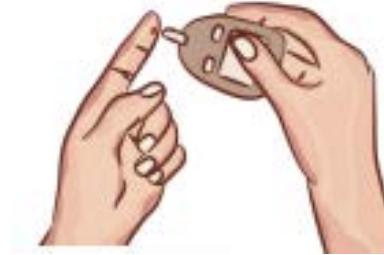
Patients non diabétiques

The GLP-1 receptor agonist semaglutide should be considered in CCS patients without diabetes, but with overweight or obesity ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$), to reduce CV mortality, MI, or stroke.

IIa	B
-----	---

Plan de la présentation

- Introduction
- Les inhibiteurs SGLT-2
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Les agonistes GLP-1
 - Physiopathologie
 - Bénéfices prouvés en cardiologie
 - Place dans les recommandations
- Conclusion



- Les **inhibiteurs SGLT2** sont indiqués
 - Chez **tous les patients** avec insuffisance cardiaque, quelle que soit leur FEVG (HFrEF, HFmrEF, HFpEF).
 - Chez les patients diabétiques avec un « profil » d’insuffisance cardiaque.
- Les **agonistes GLP-1** sont indiqués:
 - Chez les patients **obèses** avec maladies **cardiovasculaires** établies ou à haut risque cardiovasculaire.
 - Chez les patients diabétiques avec un profil « **vasculaire** ».
 - Attention à la **perte de masse musculaire**, surtout chez les personnes plus âgées et fragiles.



Merci pour votre attention!