

Diabète de type 2

Traitement du diabète sucré de type 2 : davantage que la simple réduction de l'HbA_{1c}

Le diabète de type 2 est une maladie chronique progressive qui s'accompagne de complications microvasculaires et macrovasculaires. Ces dernières années ont vu arriver sur le marché une nouvelle génération d'antidiabétiques dotés de nouveaux mécanismes d'action qui ciblent exactement cette problématique. Ceci a fait l'objet d'un symposium satellite soutenu par AstraZeneca lors du congrès pour la médecine de premier recours (CMPR) à Lucerne.

Le diabète et les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont l'une des principales causes de décès des diabétiques de type 2. **Dr Beat Schwegler**, Hôpital cantonal de Zoug, a commencé par le constat qu'une personne de 50 ans diabétique sans signes d'une maladie vasculaire mourra 6 ans avant une personne non diabétique. Chez les femmes, la proportion de décès cardiovasculaires chez les diabétiques est même encore plus élevée. Le hazard ratio de mort cardiovasculaire est supérieure à 2, celui de mortalité globale presque de 2. Un traitement intensifié contribue à réduire les conséquences. Par exemple, dans l'étude UKPDS (1), une réduction de l'HbA_{1c} moyenne de 1% s'accompagnait d'une réduction de 14% de la mortalité globale et d'une réduction de 21% de la mortalité associée au diabète. Le risque d'un infarctus du myocarde mortel et non mortel a été réduit de 14%, celui d'un AVC mortel et non mortel de 12%. En outre, le risque d'insuffisance cardiaque s'est réduit de 16%. Les

critères d'évaluation microvasculaires ont même été réduits de 37%. Même chez les patients présentant une HbA_{1c} élevée, il existe une tendance à utiliser des doses trop faibles de médicaments pas assez efficaces. Le traitement n'est intensifié qu'une fois que le traitement ne fait plus effet. Plus la période de diabète incontrôlé est longue, moins les interventions thérapeutiques ultérieures visant à réduire les complications vasculaires tardives sont efficaces, selon le conférencier. Pour cette raison, l'ADA et l'EASD recommandent d'intensifier le traitement lorsque l'HbA_{1c} cible n'a pas été atteinte après environ 3 mois (2). Une étude en cohortes rétrospective impliquant plus de 80 000 patients a montré un décalage significatif en terme d'intensification du traitement entre la théorie et la pratique quotidienne (3). La période écoulée avant la première utilisation d'un deuxième antidiabétique oral était de 18 mois, celle avant le troisième antidiabétique oral d'environ 7 ans, l'HbA_{1c} restant insuffisamment contrôlée pendant cette période (>8%).

Traitement moderne et innovant du diabète avec les inhibiteurs du SGLT2

La première mesure est toujours l'ajustement du mode de vie, c'est-à-dire alimentation saine, contrôle du poids, augmentation de l'activité physique et formation sur le diabète. La monothérapie médicamenteuse est constituée par la metformine. Le traitement combiné double peut impliquer divers antidiabétiques. Un groupe d'experts recommande désormais les inhibiteurs du SGLT2 directement après la metformine. Ils représentent une nouvelle approche thérapeutique visant à réduire la réabsorption du glucose et augmenter la sécrétion d'urine. Cela permet d'éliminer du système environ 280 kcal par jour sous forme de glucose. Les inhibiteurs du SGLT2 présentent un potentiel hypoglycémique faible, sont efficaces pour réduire l'HbA_{1c} et permettent de perdre du poids. La perte de poids sous dapagliflozine plus metformine est de presque 3kg après 24 semaines et supérieure à 4,5kg après 2 ans (4). Cette perte de poids est surtout due à la réduction de la masse de graisse. En comparaison à la metformine complétée par une sulfonilurée, la dapagliflozine en complément à la metformine permet une réduction de l'HbA_{1c} supérieure de 0,30% après 208 semaines. Par ailleurs, la tension artérielle a été réduite de 3,67 mmHg. Dans les études d'autorisation, la dapagliflozine a réduit de 0,8 à 1,3% des taux initiaux d'HbA_{1c} de 9 à 11%. Pour un poids initial compris entre 94 et 120kg, la perte de poids allait de 2 à 5kg. En comparaison, l'empagliflozine a réduit de 0,38 à 0,74% une HbA_{1c} initiale comprise entre 7,9 et 8,4%. Pour un poids initial compris entre 77,1 et 96,5kg, la perte de poids sous empagliflozine allait de 1,63 à 2,90kg. Outre la dapagliflozine, l'empagliflozine et la canagliflozine représentent les deux autres inhibiteurs du SGLT2. Les inhibiteurs du SGLT2 modulent de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires tels que la tension artérielle et la raideur artérielle et réduisent l'albuminurie ou les taux plasmatiques d'insuline, de glucose et d'acide urique; ils ont en outre une influence favorable sur le métabolisme lipidique (5). Les inhibiteurs du SGLT2 entraînent une glycosurie et une natriurèse qui réduisent non seulement le risque de l'hyperglycémie, mais aussi le poids, la tension artérielle et la protéinurie. Il est donc probable

	MC	HI	Hypoglycémie	Autres
Metformine	⊙(UKPDS)	indiqué	Risque faible	–
Acarbose	⊙(MERIA, STOP-NIDDM), ACEongoing	Peut être utilisé	Risque faible	–
Pioglitazone	⊙(PROactive)	Contre-indiqué >NYHA I	Risque faible	Rétention d'eau
Inhibiteurs de la DPP-4	⊙pas de dommages CV	Augmentation IC? Pas sitagliptine ⊙	Risque faible	–
Agonistes des récepteurs du GLP-1	Données de résultats CV à venir (⊙ELIXA, ⊙LEADER)	Peut être utilisé?	Risque faible	Fréquence cardiaque accrue
Inhibiteurs du SGLT2	⊙Résultat EMPA-REG	Peut/doit être utilisé	Risque faible	Élévation LDL-C, infections urogénitales
Sulfonilurées	⊙(UKPDS) ⊙Neutre (DIGAMI2)	(non recommandé)?	Risque fortement accru (risque CV dans ORIGIN)	Empêche le pré-conditionnement ischémique(?)
Insuline	⊙(UKPDS) ⊙ quelques effets indésirables (DIGAMI2)	?, mais neutre avec insuline glargine	Risque fortement accru (risque CV faible dans ORIGIN)	Rétention d'eau potentielle

Tab. 1 : Médication antihyperglycémique

qu'ils aient une influence favorable sur l'insuffisance cardiaque. Ils peuvent par conséquent jouer un rôle plus important chez les patients insuffisants cardiaques (6).

Les effets secondaires indésirables les plus fréquents sont les infections urogénitales, qui se produisent avec les trois inhibiteurs du SGLT2 autorisés.

Études à critères d'évaluation cardiovasculaires

Des études à critères d'évaluation cardiovasculaires ont été réalisées avec les inhibiteurs de DPP4 saxagliptine (SAVOR TIMI53, HR 1,0), alogliptine (EXAMINE, HR 0,96) et sitagliptine (TECOS, HR 0,98). Tous les inhibiteurs de DPP4 étaient non inférieurs au placebo du point de vue du critère d'évaluation cardiovasculaire primaire combiné. Le lixésénatide, un agoniste des récepteurs du GLP-1 n'a pas non plus modifié le taux d'événements cardiovasculaires sévères ou d'autres événements sévères chez des diabétiques de type 2 ayant présenté récemment un syndrome coronarien aigu dans l'étude ELIXA.

Par contre, dans l'étude EMPA-REG (7), l'inhibiteur du SGLT2 empagliflozine a entraîné une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité globale. Des études de résultat similaires sont en cours avec la canagliflozine et la dapagliflozine. Les résultats définitifs sont attendus entre 2017 et 2019.

Une méta-analyse et une revue systématique sur les résultats cardiovasculaires sous inhibiteurs du SGLT2 semble indiquer que ces médicaments pris en tant que classe réduisent le risque de MACE (Major Adverse Cardiac Event) (8). Une autre méta-analyse sous dapagliflozine a permis d'observer une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde (HR 0,57; IC 95 % 0,34-0,95) et une très nette réduction du risque d'insuffisance cardiaque (HR 0,36; IC 95 % 0,16-0,84). L'étude n'a pas révélé d'augmentation du risque de MACE par rapport aux contrôles, quelle que soit le groupe étudié (9). Par contraste avec l'étude EMPA-REG, une étude en prévention secondaire, l'étude sur la dapagliflozine a inclus un tiers de patients à risque cardiovasculaire et deux tiers de patients sans risque cardiovasculaire. Le HR était de 0,77 pour l'ensemble des groupes de risque et de 0,80 dans le groupe ayant une anamnèse d'événements cardiovasculaires. En outre, on n'a pas constaté une augmentation du risque de MACE chez les patients ayant subi une hypoglycémie par rapport à ceux n'ayant pas eu d'hypoglycémie.

Dans l'étude LEADER (10), publiée il y a peu, une réduction des événements cardiovasculaires a aussi été observée sous l'agoniste des récepteurs du GLP-1 liraglutide. Dans cette

	Dapagliflozin Forxiga®	Canagliflozin Invokana®	Empagliflozin Jardiance®
Indications	<ul style="list-style-type: none"> – En monothérapie en cas de glycémie insuffisamment contrôlée sous régime et activité physique – En association à d'autres anti-diabétiques oraux (metformine, inhibiteurs de DPP4 (avec ou sans metformine, SU)) – En association à l'insuline (avec ou sans metformine) 	<ul style="list-style-type: none"> – En monothérapie chez les patients ne pouvant pas être traités par metformine – En association à la metformine et/ou SU – En association à l'insuline (avec ou sans metformine) 	<ul style="list-style-type: none"> – En monothérapie chez les patients pour qui la metformine ne peut pas être utilisée en raison de contre-indications ou d'intolérance. – En association à la metformine (avec ou sans SU) – En association à l'insuline (avec ou sans metformine et/ou SU)
Dose	5 mg à 10 mg/j En cas de Cl-créa <60 ml/min: non recommandé	100 mg à 300 mg/j En cas de Cl-créa <60 ml/min: 100 mg/j En cas de Cl-créa <45 ml/min: non recommandé	10 mg/j En cas de Cl-créa <45 ml/min: non recommandé
ES	idem	Vulvovaginite/balanite IU Soif, polyurie (nycturie) Dérégulation CV orthostatique, baisse de TA	idem
Prix	5 mg 2.66 CHF/j 10 mg 2.66 CHF/j	100 mg: 2.53 CHF/j 300 mg 3.44 CHF/j	10 mg: CHF 2.54/j

Tab. 2: Vue d'ensemble des inhibiteurs du SGLT2 (11)

étude, le HR pour le résultat primaire (mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel) était de 0,87 (IC 95 % 0,78-0,97).

Mesures de précaution lors de l'utilisation d'inhibiteurs du SGLT2

Les inhibiteurs de SGLT2 ne doivent pas être utilisés en cas de diabète de type 1. Le traitement doit être interrompu avant toute intervention chirurgicale prévue. L'arrêt du traitement est aussi indiqué en cas de réduction de la sécrétion d'insuline (pas assez de glucides, efforts physiques extrêmes) et en cas de néoglycogénèse réduite (consommation excessive d'alcool).

En cas de traitement par inhibiteurs du SGLT2, les centres d'urgence doivent être rendus attentives à la possibilité d'une acidocétose diabétique euglycémique (12).

Médication antihyperglycémique en cas de DMT2 associé à une MC et à une insuffisance cardiaque

Le tab.1 présente une vue d'ensemble des diverses options médicamenteuses d'un traitement antidiabétique, les résultats cliniques correspondants du point de vue de leur influence sur la maladie coronarienne et de leur utilisation en cas d'insuffisance cardiaque, ainsi que de leur risque d'hypoglycémies.

Vue d'ensemble des inhibiteurs du SGLT2 disponibles

L'indication, le dosage, les effets secondaires et les prix des inhibiteurs du SGLT2 dapagliflozine, canagliflozine et empagliflozine sont résumés dans le tab.2.

Références

1. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310:83-88
2. Inzucchi SE 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
3. Khunti K et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80'000 people. *Diabetes Care* 2013;36:3411-3417
4. Bolinder J et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over two years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 159-69
5. Inzucchi SE et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100
6. Rajasekaran H et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int* 2016;89:524-526
7. Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *NEJM* 2015;373:2117-2128
8. Wu JH et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4: 411-419
9. Sonesson C et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:37.
10. Marso SP et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes *NEJM* 2016 Jun 13 (Epub ahead of print)
11. Standl E et al. Heart failure considerations of antihyperglycemic medications for type 2 diabetes *Circ. Res.* 2016;118:1830-1843
12. http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/65_medikamenten-infos/Stellungnahme_Ketoazidose-SGLT2_DEF_15-07-28.pdf; 9.8.2016

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Pr Walter F. Riesen

Source: Symposium satellite «T2DM-Therapie heute: mehr als nur HbA_{1c}-Senkung», KHM Luzern, 23.06.2016

Rédaction: Dr Heidrun Ding

avec le soutien d'**AstraZeneca AG**, Grafenauweg 10, 6301 Zoug

© Aertzteverlag **medinfo AG**, Erlenbach