



Pr Jacques Philippe
Genève



Pr Roger Lehmann
Zürich

FLASH POINT : DIABÈTE

Deux études actuelles

Nouveautés dans le diabète et conséquences pratiques

La première étude :

Du nouveau dans le risque cardiovasculaire et la mortalité des patients diabétiques de type 2

Les patients diabétiques de type 2 ont un risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires 2-4 fois plus importants que ceux retrouvés dans la population générale. Les études d'intervention ont confirmé que le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire pris isolément tels que le contrôle glycémique, la tension artérielle ou du cholestérol réduisait le risque de complications bien que l'importance de la réduction était assez variable selon le type d'intervention. Par contre l'intervention multifactorielle sur les facteurs de risque, comprenant une adaptation du style de vie et des traitements médicamenteux, ont démontré une réduction importante à long terme de la mortalité des événements cardiovasculaires chez les patients traités de manière intensive par rapport au contrôle habituel. A cet égard, l'étude Steno-2 est probablement l'étude la plus parlante. Une étude récemment publiée dans le New England Journal of Medicine, apporte des informations supplémentaires sur les conséquences d'une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire sur le risque de morbidité et de mortalité dans une cohorte nationale de diabétiques de type 2 en Suède. L'étude avait donc pour but d'estimer l'association entre la qualité du contrôle des facteurs de risque et les événements cardiovasculaires.

L'étude a inclus 271'174 patients avec un diabète de type 2 comparé à 1350. 870 patients en fonction de l'âge et du sexe. Les facteurs de risque analysés étaient le contrôle du diabète estimé par l'hémoglobine glyquée, le LDL-cholestérol, l'albuminurie, le tabagisme et la tension artérielle. Le niveau de contrôle de ces facteurs de risque a été analysé en fonction de la mortalité, du risque d'infarctus, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Le suivi médian a été de 5,7 ans, période durant laquelle 175 345 décès sont survenus. Le contrôle optimal de chacun des facteurs de risque examiné était associé avec une diminution aussi bien de la mortalité que des événements cardiovasculaires. **Parmi les patients diabétiques qui avaient les cinq facteurs de risque contrôlés, la mortalité, de même que le risque d'infarctus et d'AVC étaient similaires au contrôle.** Par contre le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était plus important chez

les patients diabétiques que les patients non-diabétiques quel que soit le niveau de contrôle des facteurs de risque. Une élévation de l'hémoglobine glyquée s'est révélée le meilleur prédicteur d'AVC et d'infarctus alors que le tabagisme était le déterminant principal de la mortalité.

Cette étude de cohorte tirée d'un registre suédois entre 1998 et 2012 démontre que les patients diabétiques de type 2 avec un bon contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire ont un risque de mortalité, d'AVC et d'infarctus du myocarde similaire à celui retrouvé dans la population générale. Ce résultat est une observation extrêmement importante pour les médecins qui très clairement peuvent influencer sur la morbidité et la mortalité de leurs patients avec une excellente prise en charge des facteurs de risque. Néanmoins, cette étude démontre aussi que le risque d'insuffisance cardiaque quel que soit le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire est plus fréquent chez les patients diabétiques.

A l'inverse un mauvais contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire augmente la mortalité de 3-5 fois, le risque d'infarctus de 4-8 fois, d'AVC de 3-6 fois et d'insuffisance cardiaque de 2-4 fois par rapport aux patients diabétiques bien contrôlés, qui eux-mêmes ont un risque 2-3 fois plus important que les patients non diabétiques. Par rapport à l'hospitalisation pour l'insuffisance cardiaque, la présence d'une fibrillation auriculaire, d'un indice de masse corporelle (IMC) élevé, d'un contrôle du diabète médiocre et d'une fonction rénale diminuée permettaient une bonne prédiction.

Commentaire:

Cette étude suédoise nous apporte donc deux messages principaux. Le premier est qu'un très bon contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire permet de réduire considérablement la morbidité et les événements cardiovasculaires à un niveau similaire à celui retrouvé chez les patients non diabétiques. Par contre, le risque d'insuffisance cardiaque est plus élevé chez les patients diabétiques et doit nous obliger à mieux identifier les patients à risque et leurs éventuels symptômes.

Une prise en charge plus précoce devrait améliorer leur pronostic à long terme.

Référence : Rawshani A et al, Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 379:633-4

La deuxième étude :**Le traitement futur du diabète de type 2**

Les études récentes d'intervention avec les nouvelles molécules antidiabétiques ont démontré que certaines pouvaient être associées à une diminution de la mortalité et des événements cardiovasculaires. Les études EMPA-REG et CANVAS qui ont investigué le bénéfice du traitement d'empagliflozine et de canagliflozine, respectivement en plus d'un traitement antidiabétique standard ont démontré que ces deux gliflozines pouvaient diminuer la mortalité, les événements cardiovasculaires et surtout les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. De même, deux études récentes avec les analogues du GLP-1, liraglutide et semaglutide, les études LEADER et SUSTAIN-6 ont aussi démontré que ces molécules ajoutées à un traitement antidiabétique standard pouvaient diminuer la morbidité et/ou la mortalité cardiovasculaire. Ces deux types de traitement s'accompagnent aussi d'une perte de poids et d'une légère diminution de la tension artérielle, sans causer d'hypoglycémie. Il était donc logique de s'imaginer que la combinaison de substances de ces 2 classes pouvait non seulement améliorer le contrôle du diabète mais aussi s'accompagner d'une perte de poids significative et potentiellement diminuer encore de manière plus marquée la morbidité cardiovasculaire.

C'est dans ce contexte que plusieurs études de comparaison combinant un analogue du GLP-1 et une gliflozine ont été réalisées récemment. L'une de ces études DURATION-8 a investigué la sécurité et l'efficacité de l'exenatide en injection sous-cutanée hebdomadaire avec la dapagliflozine en association comparée soit à l'exenatide seule soit à la dapagliflozine seule sur la base d'un traitement de metformine chez les patients diabétiques de type 2. La durée de l'étude était de 52 semaines.

695 patients ont été randomisés avec une hémoglobine glyquée moyenne de 9,3%. A 52 semaines, la réduction de l'hémoglobine glyquée était plus importante avec la combinaison d'exenatide et de dapagliflozine (-1,75%) comparé à l'exenatide seule (-1,38%) et/ou à la dapagliflozine seule (-1,23%). Dans les trois groupes, l'HbA1c moyenne était de 6,9% avec la combinaison; 7,2% avec l'exenatide et 7,4% avec la dapagliflozine. La perte de poids était aussi plus importante avec la combinaison (-3,3 kg) par rapport aux deux autres groupes (-1,5 kg et -2,28 kg respectivement), de même que la tension artérielle. 5 à 10% des patients se sont plaints de nausées avec l'exenatide et 1 à 5% des patients ont arrêté l'étude pour des effets secondaires.

Commentaire:

Cette étude démontre que les nouveaux traitements tels que gliflozines et les analogues du GLP-1 résultent non seulement en un meilleur contrôle du diabète mais aussi en une perte de poids et une diminution de la tension artérielle, aussi bien seule qu'en combinaison, sans hypoglycémie. Dans cette étude, la combinaison de l'exenatide et de la dapagliflozine bien que plus efficace que les molécules seules n'arrivent pas à un effet additionnel par rapport à ceux observés avec la monothérapie en plus de la metformine. Malgré cette déception, cette combinaison est probablement la plus efficace dans le traitement actuel du diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie, du poids et potentiellement pour les événements cardiovasculaires. Il est aussi probable qu'avec des substances plus puissantes que l'exenatide tel que le semaglutide, l'efficacité soit encore plus importante au niveau du contrôle glycémique, du poids et des complications aussi bien cardiovasculaires que rénales. L'avenir nous le dira mais cette combinaison semble le traitement le plus prometteur des traitements antidiabétiques à disposition.

Référence : Jabbour SA et al. Safety and efficacy of exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy : 52-week results of the DURATION-8 randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2018;41:2136-46

Pr Jacques Philippe

Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Genève
Jacques.Philippe@hcuge.ch

Pr Roger Lehmann

UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Roger.Lehmann@usz.ch

✚ Conflit d'intérêts :

Pr J. Philippe : subside de recherche de Novo Nordisk et participation d'Advisory Boards et honoraires de conférencier avec Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca et Johnson & Johnson

Pr R. Lehmann : participation d'Advisory Boards et honoraires de conférencier avec Novo Nordisk, Sanofi, MSD, Boehringer Ingelheim, Servier et Astra Zeneca