

Revirement de tendance dans la diabétologie

Prof. Dr méd. Gottfried Rudofsky^a, Dr méd. Robert Thomann^b

^a Stoffwechselforschung Olten, Kantonsspital Olten; ^b Bürgerspital Solothurn, Solothurn

Des études montrant une efficacité du traitement antidiabétique en termes d'évènements cardiovasculaires et de mortalité ont pendant longtemps fait défaut. La situation a changé en 2015 avec l'étude EMPA-REG-OUTCOME, dont des données supplémentaires ont été publiées cette année.

Introduction

Bien que le diabète sucré de type 2 soit considéré comme l'un des principaux facteurs de risque de mortalité cardiovasculaire accrue, il s'est avéré difficile au cours des dernières années de démontrer qu'un traitement anti-hyperglycémiant avait des effets bénéfiques sur la survenue d'évènements cardiovasculaires, voire entraînait une réduction de la mortalité [1, 2]. A titre de rappel, les résultats de la «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) avaient été publiés en 1998: cette étude a montré une réduction significative des évènements microvasculaires grâce à un traitement antidiabétique plus intense par metformine, sulfonyles ou insuline, mais elle n'est pas parvenue à clairement démontrer une réduction des évènements macrovasculaires au décours de l'étude initiale, réduction qui a uniquement pu être concrétisée dans l'étude de suivi après 20 ans [3, 4]. Depuis lors, le bien-fondé d'un traitement anti-hyperglycémiant en cas de diabète sucré n'a pu être établi ni pour les antidiabétiques oraux ni pour les antidiabétiques injectables, y compris l'insuline [5, 6]. Par ailleurs, l'étude LOOK AHEAD, qui a évalué l'impact d'une modification du mode de vie (avec perte de poids et activité physique accrue) sur la mortalité cardiovasculaire, s'est soldée par des résultats neutres et n'a pas montré d'avantage [7].

Les raisons sous-tendant cette issue mitigée de la plupart des études s'avèrent multiples. D'une part, une raison essentielle réside dans la qualité grandissante du traitement des comorbidités associées au diabète sucré, telles que l'hypertension artérielle et la dyslipidémie. Tandis que les patients de l'étude UKPDS avaient encore en moyenne un taux de cholestérol LDL de 3,5 mmol/l, les patients de l'étude TECOS, qui a évalué

Januvia® et s'est soldée par des effets neutres sur les critères d'évaluation cardiovasculaires, avaient uniquement encore un taux moyen de cholestérol LDL de 2,4 mmol/l. D'autre part, les résultats décevants s'expliquent également par le design de ces études, qui était bien souvent uniquement destiné à exclure un effet négatif pour les patients et non pas à démontrer une supériorité du traitement utilisé. Ainsi, la durée d'étude choisie, avec une durée moyenne de suivi d'env. 2 ans, était sans doute souvent trop courte pour permettre d'observer des effets sur l'artériosclérose. A la lumière des études présentées ici, il est toutefois aussi permis de se demander si le mécanisme d'action évoqué des médicaments utilisés a réellement contribué aux résultats observés et s'il n'existe pas aujourd'hui des approches plus efficaces pour le traitement du diabète de type 2.

Une étude ayant évalué un inhibiteur du SGLT-2 semble conjurer le sort

Depuis la publication des résultats de l'étude EMPA-REG-OUTCOME en septembre 2015, la série noire des études négatives sur le diabète semble en grande partie être terminée [8]. L'étude avait déjà été abordée extensivement dans le *highlight Diabétologie* paru l'année dernière dans cette revue. A ce titre, nous nous contenterons dans cet article d'en résumer les principaux résultats. Cette étude a analysé l'administration de l'inhibiteur hautement sélectif du SGLT-2 empagliflozine (Jardiance®) chez des patients atteints de diabète de type 2. Les médicaments de cette classe thérapeutique inhibent la réabsorption du glucose à partir de l'urine primitive et entraînent ainsi rapidement une



Gottfried Rudofsky

excrétion du glucose avec l'urine et donc une réduction de la concentration sanguine de glucose.

Cette étude de sécurité cardiovasculaire a évalué sur une durée moyenne de suivi de 3,1 ans l'effet de l'empagliflozine aux dosages de 10 et 25 mg (prix public pour le dosage de 10 mg: 2,17 CHF/jour) en termes de survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients, qui avaient déjà reçu un traitement antidiabétique du commerce et dont 48% utilisaient déjà une insulinothérapie. Dans cette étude, la prise d'empagliflozine a prévenu plus d'un tiers des décès d'origine cardiovasculaire et réduit leur fréquence de survenue, qui s'élevait à 5,9% chez les patients sous placebo par rapport à 3,7% dans le groupe sous traitement actif ($p < 0,001$). Le «*number needed to treat*» (NNT) pour prévenir un décès de toutes causes durant la durée de traitement s'élevait à 41. De plus, le taux d'hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque aiguë a diminué de 35%, passant de 4,1 à 2,7% ($p = 0,002$) [8]. Pour nous, médecins exerçant en Suisse et disposant uniquement du dosage de 10 mg comme option thérapeutique, il est rassurant de constater qu'il n'y a pas eu de différence en termes d'efficacité entre les deux dosages. Il convient toutefois de signaler que la plupart des résultats n'étaient significatifs que pour la combinaison des deux dosages.

Cette année, les données rénales de l'étude EMPA-REG-OUTCOME ont été publiées [9]. Lorsque les inhibiteurs du SGLT-2 ont commencé à être commercialisés, il était redouté que l'excrétion accrue de glucose dans l'urine puisse éventuellement endommager les reins. Les résultats de l'étude indiquent désormais que le traitement par empagliflozine a non seulement des effets bénéfiques sur le risque cardiovasculaire, mais également au niveau rénal. Sous traitement actif, la survenue d'une néphropathie voire la détérioration d'une néphropathie préexistante a pu être réduite de 39% (18,8% sous placebo *versus* 12,7% sous empagliflozine). L'effet était avant tout imputable à une réduction de l'albuminurie de survenue nouvelle comme critère d'évaluation rénale (16,2 vs. 11,2%), mais également à une réduction de critères d'évaluation de type «*hard endpoints*», tels qu'un doublement de la créatinine sérique (qui a diminué de 44%, passant de 2,6 à 1,5%; $p < 0,001$) ou l'initiation d'une thérapie de remplacement rénal (qui a diminué de 55%; 0,6% sous placebo vs. 0,3% sous empagliflozine; $p = 0,04$). Il est étonnant de constater que dans le groupe traité par empagliflozine, la fonction rénale, mesurée au moyen du débit de filtration glomérulaire estimé, est restée stable après la fin de la phase de traitement par rapport aux valeurs de référence, tandis que dans le groupe placebo, elle a diminué de façon naturelle de $-4,7$ ml/min/1,73 m² sur la durée de l'étude [9].

Les analogues du GLP-1 jouent le jeu

Après la publication des premières données concluantes pour les inhibiteurs du SGLT-2, les données de l'étude LEADER® portant sur le liraglutide (Victoza®), qui appartient au groupe des analogues du GLP-1, ont désormais été publiées. Les médicaments de ce groupe de substances abaissent la glycémie par un triple mécanisme: (1) par une stimulation glucose-dépendante des cellules bêta qui intervient uniquement en cas de glycémie élevée; (2) par un ralentissement de la vidange gastrique et donc une sensation de satiété prolongée; (3) par une action centrale directe sur les centres cérébraux qui régulent l'appétit et le système de récompense (en particulier le cortex insulaire et l'amygdale).

Dans l'étude ayant évalué la sécurité et des critères d'évaluation clinique du liraglutide, 9 340 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités durant en moyenne 3,8 ans soit par liraglutide soit par placebo en plus du traitement standard. Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle. Les patients inclus étaient âgés d'au moins 50 ans et avaient un taux d'HbA_{1c} de 7% ou plus. Était autorisé comme traitement concomitant toutes les combinaisons d'antidiabétiques oraux et d'insulines basales ou mixtes, mais également une simple modification du régime alimentaire. Par ailleurs, les patients devaient également présenter une cardiopathie coronaire établie, une insuffisance rénale chronique ou un âge minimum de 60 ans avec d'autres facteurs de risque de cardiopathie coronaire. L'objectif était d'exploiter au maximum le dosage de liraglutide, de sorte qu'au final, une dose journalière moyenne de 1,78 mg de liraglutide (prix public: 7,45 CHF/jour) était administrée. Le critère primaire d'évaluation était la première survenue de l'un des trois événements cardiovasculaires suivants: décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal). Les patients étaient répartis de façon équilibrée entre les deux groupes, avec un âge moyen de 64 ans, une proportion d'hommes de 64% avec une durée moyenne du diabète de 13 ans, un taux moyen d'HbA_{1c} de 8,7% et un IMC de 32,5 kg/m². Par ailleurs, 73% des participants souffraient d'une cardiopathie coronaire manifeste. Dans le groupe traité par liraglutide, une diminution significative du critère primaire d'évaluation (réduction de 13%, passant de 14,9 à 13,0%; $p = 0,01$) et des décès d'origine cardiovasculaire (réduction de 22%, passant de 6,0 à 4,7%; $p = 0,007$) a été observée. Dans cette étude, le NNT pour prévenir un décès de toutes causes s'élevait à 98. Des critères d'évaluation rénale ont également été examinés dans cette étude. Les événements rénaux ont été réduits de 22%, des informations plus précises à ce sujet n'ayant pour l'instant pas encore été publiées [10].

Toujours pour le groupe des analogues du GLP-1, des données cardiovasculaires relatives au sémaglutide issues de l'étude SUSTAIN-6 ont été publiées à l'automne [11]. Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 devant être administré une fois par semaine, qui est actuellement en cours d'autorisation de mise sur le marché et sera probablement commercialisé en Suisse au début de l'année 2018. Dans cette étude, près de 3300 patients, dont 72,2% présentant déjà une cardiopathie coronaire lors de l'inclusion dans l'étude, ont été suivis sur une durée moyenne de 2,1 ans et ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit du sémaglutide soit un placebo. Dans cette étude également, le critère primaire d'évaluation a été réduit de 26%, passant de 8,9 à 6,6% ($p = 0,02$), chez les patients traités par sémaglutide. Ce résultat était principalement attribuable à une réduction massive du risque d'infarctus du myocarde (-26%) et d'accident vasculaire cérébral (-39%), tandis que le nombre de décès d'origine cardiovasculaire a uniquement été réduit de manière insignifiante et non pertinente sur le plan clinique, passant de 2,8 à 2,7% ($p = 0,92$). Toutefois, dans cette étude également, une baisse des cas de nouvelle néphropathie ou de détérioration d'une néphropathie préexistante a été observée (placebo 6,1% vs. sémaglutide 3,8%; $p = 0,005$), avec particulièrement une diminution considérable de la macroalbuminurie.

Signification pour la pratique quotidienne?

Il reste encore à éclaircir dans quelle mesure les données issues de ces études sont transposables à d'autres représentants de ce groupe de substances; une discussion à ce sujet sortirait du cadre de cet article. Il convient également s'abstenir de comparer les études entre elles, car elles avaient certes des populations et des plans d'étude similaires, mais elles n'étaient en fin de compte pas identiques.

Quelles sont finalement les implications de ces résultats d'études pour notre pratique quotidienne? En principe, ces trois études représentent toutes une percée pour le traitement des patients atteints de diabète sucré de type 2. Etant donné que les études présentées ont exclusivement inclus des patients à risque élevé qui souffraient déjà d'une cardiopathie coronaire établie ou affichaient un profil de risque cardiovasculaire élevé, les résultats peuvent être extrapolés à ce collectif de patients dans la pratique clinique. Il est intéressant de noter que dans l'ensemble des trois études, ce sont précisément les patients avec une fonction rénale limitée qui ont particulièrement profité de ces substances. Dans cette population de patients à haut risque, ces groupes de substances devraient probablement être

inclus dans nos algorithmes thérapeutiques directement après la metformine [12]. Quant à savoir laquelle des deux substances disponibles devrait être utilisée, il convient de prendre cette décision sur la base du profil d'effets indésirables, de la tolérance individuelle, des comorbidités et éventuellement du prix des substances. En revanche, les données sont difficilement transposables aux patients ayant un profil de facteurs de risque moins prononcé et laissent tout au mieux supposer un NNT plus élevé pour éviter un événement correspondant. Il reste encore à démontrer si les résultats sont reproductibles dans ce collectif de patients.

Une autre question qui se pose légitimement est celle de savoir si une combinaison des deux classes de substances, les inhibiteurs du SGLT-2 et les analogues du GLP-1, peut exercer un effet synergique et additif sur les événements cardiovasculaires. Des données à ce sujet font défaut et un tel traitement d'association ne fait actuellement pas partie des limitations respectives de ces substances.

Disclosure statement

G. R. a perçu des honoraires pour des conférences et/ou des comités consultatifs de tous les fabricants des médicaments mentionnés dans l'article. R. T. a perçu des honoraires pour des conférences de la part de NovoNordisk.

Références

- 1 Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1720–32.
- 2 ACCORD. Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818–28.
- 3 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.
- 4 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(15):1577–89.
- 5 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42.
- 6 ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319–28.
- 7 Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145–54.
- 8 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):217–28.
- 9 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–34.
- 10 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22.
- 11 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(11):1843–4.
- 12 Lehmann R, Bianda T, Brändle M, Czock A, Egli M, Philippe J, Stettler C, Thalmann S, Wenig T. Recommendations de la SGED/SSED: Mesures visant contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète sucré de type 2. Version 17.10.2016

Correspondance:
Prof. Dr méd.
Gottfried Rudofsky
Leitender Arzt Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung
Kantonsspital Olten
Stoffwechszentrum Olten
Fährweg 6
CH-4600 Olten
gottfried.rudofsky[at]
spital.so.ch