

Séance commune de l'Académie nationale de Pharmacie et de l'Académie nationale de médecine : « **Actualités sur la prise en charge du diabète** »

COMMUNICATION

Diabète de type 2 : les médicaments hypoglycémiants et leurs risques cardiovasculaires

MOTS-CLEFS : DIABÈTE DE TYPE 2. ANGIOPATHIES DIABÉTIQUES. HYPOGLYCÉMIANTS. MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Type 2 diabetes : hypoglycaemic drugs and their cardiovascular risks

KEY-WORDS: DIABETES MELLITUS. TYPE 2. DIABETIC ANGIOPATHIES. HYPOGLYCEMIC AGENTS. CARDIOVASCULAR DISEASES

Bernard BAUDUCEAU *, Lyse BORDIER *

Les auteurs déclarent avoir effectué des interventions ponctuelles à la demande de la plupart des firmes pharmaceutiques impliquées dans le traitement du diabète.

RÉSUMÉ

Les complications cardiovasculaires du diabète de type 2 constituent la cause principale de la mortalité de ces patients. L'amélioration du pronostic repose sur une stratégie thérapeutique qui doit intégrer la gestion de l'hyperglycémie chronique mais également la prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire. L'importance d'un équilibre glycémique optimal est attestée par les études comportant un suivi prolongé. L'établissement de la sécurité cardiovasculaire des nouvelles classes thérapeutiques a nécessité la mise

* Service d'Endocrinologie. Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 69 avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé. France. Auteur correspondant : bernard.bauduceau@wanadoo.fr.

Tirés à part : Professeur Bernard BAUDUCEAU, même adresse

Article reçu le 7 septembre 2017, accepté le 6 novembre 2017

en place d'études spécifiques dont certaines ont démontré des avancées majeures. Ces progrès ont permis et permettront plus encore, d'obtenir une diminution de l'incidence ou de l'aggravation des complications cardiovasculaires du diabète.

SUMMARY

Cardiovascular complications of type 2 diabetes are the main cause of mortality in these patients. The improvement of the prognosis requires a therapeutic strategy that must integrate the management of chronic hyperglycemia but also the management of all the cardiovascular risk factors. The importance of optimal glycemic control is demonstrated by studies with prolonged follow-up. Establishment of cardiovascular safety in the new therapeutic classes has been proven by specific studies, some of which have demonstrated major advances. These advances have made possible and will further lead to a reduction in the incidence or worsening of cardiovascular complications of diabetes.

INTRODUCTION

En France, 5 % de la population, soit plus de 3 millions de personnes, présentent un diabète de type 2 et les complications cardiovasculaires de la maladie constituent la cause principale de la surmortalité de ces patients. Plus de 90 % d'entre eux sont suivis par des médecins généralistes si bien que la prise en charge de ces patients constitue pour eux un problème quotidien. Outre le nombre de ces malades, les difficultés proviennent d'une certaine remise en cause des certitudes médicales portant sur l'intérêt d'un équilibre glycémique optimal dans la prévention des complications micro mais surtout macroangiopathiques. Dans le même temps, la mise sur le marché de nouvelles classes médicamenteuses complique les arbres décisionnels dans l'organisation des traitements et laisse planer un doute quant à la sécurité de leur prescription. Cette optimisation de l'équilibre glycémique doit naturellement s'intégrer dans le cadre plus vaste d'une prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire ainsi que l'a rappelé récemment l'Académie nationale de Médecine [1].

Pour répondre à ces questions, les sociétés savantes et la Haute Autorité de Santé (HAS) se sont appuyées sur les très nombreuses études afin d'établir les recommandations d'une bonne prise en charge [2, 3]. Enfin, dans la mesure où les données scientifiques progressent rapidement, la SFD (Société Francophone du Diabète) vient de publier une prise de position actualisée sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du diabétique de type 2 [4].

Les conséquences du traitement du diabète sur les complications cardiovasculaires

En définitive deux questions fondamentales se posent dans le traitement du diabète de type 2 et sur ses conséquences dans le domaine des complications cardiovasculaires :

- Un équilibre glycémique de qualité permet-il de limiter les complications cardiovasculaires du diabète ?
- Peut-on affirmer la parfaite sécurité notamment sur le plan cardiovasculaire des nouvelles classes médicamenteuses ... Mais aussi des plus anciennes ?

Pour répondre à ces questions, deux types d'études ont été menés. Les premières se sont attachées à évaluer le bénéfice d'un équilibre glycémique optimal en comparant une population traitée de façon intensive à un groupe de patients suivis de façon habituelle. L'objectif des secondes était de vérifier la sécurité cardiovasculaire du médicament à évaluer, en la comparant celle d'un autre groupe de patients dont l'équilibre glycémique était identique mais assuré par d'autres classes médicamenteuses. Ce dernier type d'étude est exigé par la Food and Drug Administration (FDA) et l'European Medicines Agency (EMA) depuis 2008. Cette demande ne concerne pas les anciennes molécules comme la metformine ou les sulfamides puisque les exigences lors de leur mise sur le marché étaient moins sévères qu'aujourd'hui.

Les études permettant d'évaluer le bénéfice d'une normalisation de la glycémie

Ce sont les études les plus anciennes qui ont permis d'affirmer qu'un équilibre glycémique optimal permettait de globalement limiter les complications du diabète bien que le bénéfice observé soit plus net pour la micro angiopathie que pour la macro angiopathie. Ces études comportent la même structure et s'intéressent à une population ciblée de patients diabétiques randomisés en 2 groupes. Un groupe est traité de façon intensive avec des objectifs ambitieux en matière de glycémie, de pression artérielle ou de lipides tandis que l'autre reçoit un traitement conventionnel. À la fin de l'étude, dont la durée est variable, le nombre des événements est comptabilisé permettant de conclure à la supériorité ou non d'une prise en charge intensive (tableau 1).

L'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) constitue la référence en matière de diabète de type 2 [5]. Cette étude a mis en évidence une réduction de 25 % des complications microvasculaires dans le bras intensif. En revanche, les complications macrovasculaires n'ont pas été diminuées de manière significative en dépit d'une tendance à la réduction des infarctus du myocarde de 16 % dans le groupe intensif.

Dans l'étude observationnelle de suivi de l'UKPDS qui a été prolongée 10 ans de plus, tous les patients ont fait l'objet d'une prise en charge habituelle par leur médecin si bien que le niveau de l'HbA1c est devenu similaire dans les 2 groupes. L'étude de suivi a comparé les deux groupes selon le bras initial de traitement. Dans le groupe initialement intensif, les complications microvasculaires ont été réduites de 24 %, la mortalité de 13 % et les infarctus de myocarde de 15 % [6]. Ainsi, la persistance de cet effet bénéfique à long terme du traitement initialement intensif a été constatée sur les complications micro mais également macroangiopathiques faisant évoquer la notion d'une mémoire glycémique.

	UKPDS 1998	UKPDS 2008	ACCORD	ADVANCE	VADT	VADT suivi
Caractéristiques du diabète	Diagnostic Récent		>10 ans Haut risque	> 8 ans Haut risque	> 11,5 ans Haut risque	
Age (ans)	53		62	66	60	
Durée de suivi (ans)	10	17	3,5	5	6	9,8
HbA1c (%) Dans les 2 bras	7 vs 7,9	7,8	6,4 vs 7,5	6,5 vs 7,3	6,9 vs 8,4	Différence 0,2 à 0,3
Effets sur la Microangiopathie	Positif	Positif	Positif	Positif (néphropathie)	Non significatif	
Effets sur la Macroangiopathie	Non significatif	Positif	Non significatif	Non significatif	Non significatif	Positif
Effets sur la mortalité globale	Non significatif	Positif	Négatif	Non significatif	Non significatif	Non significatif

TABEAU 1. — Les différentes études évaluant l'effet de l'équilibre glycémique

Trois grandes études ont été publiées en 2008 : Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), Action in Diabetes and Vascular disease, perindopril And indapamide Controlled Evaluation (ADVANCE) et Action to Control Cardiovascular risk in diabetes Study Group (ACCORD) [7, 8, 9]. Ces études concernaient des populations plus âgées que celle de l'UKPDS avec des complications plus fréquentes puisque près du tiers des patients était en prévention secondaire. Le traitement intensif a globalement permis d'obtenir une diminution des complications microangiopathiques au prix d'une majoration des hypoglycémies. En revanche, malgré une tendance favorable dans les études ADVANCE et VADT, aucune amélioration significative des complications macrovasculaires, notamment cardiaques, n'a été notée. Ce fait provient très probablement de la durée relativement courte de ces études (3 à 5 ans) au regard de celle de l'UKPDS qui a duré 20 ans.

Le suivi de l'étude VADT après une durée globale de suivi de près de 10 ans a confirmé ces données puisque les événements cardiovasculaires ont diminué de 17 % dans le bras initialement intensif. Cependant, la diminution de la mortalité cardiovasculaire de 12 % n'a pas atteint le seuil de la significativité [10].

L'effet de l'équilibre glycémique sur les complications macroangiopathiques ne se manifeste donc qu'à long terme contrairement à ce qui se passe pour la microangiopathie.

Enfin, une majoration de la mortalité a été observée dans le bras intensif de l'étude ACCORD dont les objectifs glycémiques étaient les plus ambitieux et pour tout dire déraisonnables. Après l'arrêt prématuré de cette étude, les HbA1c des 2 groupes sont devenues semblables mais la mortalité globale est restée plus élevée dans le groupe initialement traité de façon intensive [11]. Cette mortalité s'est avérée plus importante chez les sujets du groupe intensif qui n'avaient pas répondu au traitement et

n'avaient pas atteint les objectifs. En revanche, les sujets qui avaient bien répondu à la thérapeutique tiraient bénéfice de l'amélioration de l'HbA1c. Les hypoglycémies, initialement mises en cause, semblent en fait un marqueur de la fragilité des patients plutôt que directement responsables de la majoration des décès.

Les conclusions de ces différentes études ont prêté à de nombreuses discussions mettant même en doute l'intérêt d'obtenir un bon équilibre glycémique pour limiter les complications macroangiopathiques alors que l'effet sur la microangiopathie était cependant confirmé. Toutefois, la méta-analyse publiée en mai 2009 a montré, en regroupant les résultats des études UKPDS, PROACTIVE, ADVANCE, VADT et ACCORD, qu'un contrôle glycémique intensif réduisait de 15 % l'incidence des événements coronaires sans majorer la mortalité [12].

Les études évaluant les risques et les bénéfices d'une molécule donnée

La question de la sécurité cardiovasculaire de la rosiglitazone a suscité une polémique infondée comme l'a montré l'étude RECORD, en dehors du risque bien connu d'insuffisance cardiaque avec cette classe médicamenteuse [13]. Cette affaire a jeté une suspicion sur l'ensemble des glitazones en dépit des résultats intéressants bien que non significatifs de la pioglitazone dans l'étude PROACTIVE [14, 15].

A la suite de cette inquiétude suscitée par la prescription des classes médicamenteuses originales, la FDA et l'EMA ont demandé aux firmes pharmaceutiques désirant introduire sur le marché de nouvelles molécules, d'effectuer des études de sécurité cardiovasculaire. La structure de ces études diffère des plus anciennes puisqu'elles ne portent plus sur le bénéfice lié à la réduction du niveau glycémique mais sur l'effet propre du médicament utilisé. Ainsi, l'un des bras reçoit la molécule à évaluer et l'autre un traitement classique. Le niveau de l'HbA1c doit être identique ou du moins très proche entre ces 2 bras, ce qui amène fréquemment à majorer le traitement du groupe contrôle. Ce fait doit être bien compris, car une lecture rapide des résultats pourrait inciter à conclure que le médicament n'a pas d'effet sur la glycémie et est donc sans intérêt.

Toutes les nouvelles classes médicamenteuses se sont donc soumises à ces directives de façon à démontrer leur sécurité d'emploi et si possible leur apport dans la protection cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 indépendamment de leur effet sur la glycémie.

Le critère le plus souvent utilisé est le MACE qui regroupe les événements cardiovasculaires majeurs : décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal et AVC non fatal.

En revanche, les anciennes classes médicamenteuses n'ont pas été et ne seront probablement pas soumises à ce type d'études très onéreuses. Ainsi, leur sécurité ne peut être appréciée qu'à la lecture des études anciennes mais également à l'aide de registres qui reflètent l'utilisation de ces médicaments dans la « vraie vie ».

Les effets cardiovasculaires des médicaments hypoglycémiants

Lorsque ces modifications du mode de vie ne sont pas suffisantes pour parvenir aux objectifs glycémiques ou quand les chiffres de glycémie sont très élevés avant leur mise en œuvre, le recours à la pharmacopée s'avère indispensable. La mise récente sur le marché de nouvelles classes médicamenteuses permet de mieux individualiser le traitement mais nécessite de bien les connaître pour organiser au mieux la démarche thérapeutique (tableau 2).

	Efficacité sur la glycémie	Effet sur le poids	Risque hypoglycémique	Bénéfice cardiovasculaire
Metformine	++	↔	non	Sécurité démontrée
Inh. alphaglucohydrolases	+	↔	non	Pas de bénéfice
Sulfamides	++	↑	oui	Sécurité non démontrée Pas d'étude
i-DPP4	++	↔	non	Sécurité démontrée
iSGLT2	++	↓	non	Bénéfice démontré
Analogues du GLP-1	+++	↓↓	non	Bénéfice démontré pour le liraglutide
Insuline	++++	↑↑	oui ++	Sécurité démontrée pour la glargine

TABLEAU 2. — Les effets des différentes classes médicamenteuses.
Adapté de la prise de position de la SFD

La metformine

La metformine demeure de façon consensuelle, le traitement de première intention d'autant que son coût est très faible. Cette molécule est efficace et peut être associée à toutes les autres classes. Elle offre l'intérêt d'agir sur l'insulinorésistance, de ne pas induire d'hypoglycémies et d'être neutre ou favorable sur le poids.

Les effets secondaires sont marqués par des troubles digestifs qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement si une augmentation progressive des doses et la prise après les repas n'en limitent pas l'apparition ou l'intensité.

À la suite de la modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la posologie maximale est aujourd'hui fixée à 3 grammes par jour pour un Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) supérieur à 60 ml/mn/1,73 m², à 2 grammes par jour pour un DFG de 45 à 60 ml/mn/1,73 m² et à 1 gramme par jour pour un DFG de 30 à 45 ml/mn/1,73 m². En dessous de 30 ml/mn/1,73 m², la metformine doit être interrompue de même qu'en cas d'affection intercurrente ou avant la réalisation

d'une imagerie nécessitant une injection de produit iodé. Ces mesures de prudence permettent d'éviter la survenue d'une acidose lactique qui est rare mais dont la gravité est redoutée.

L'intérêt tout particulier de la metformine dans la protection cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 avait déjà été souligné par les résultats de l'analyse d'un sous-groupe de patients obèses dans l'étude UKPDS [16]. En effet, un traitement précoce par la metformine dans le groupe intensif permettait de réduire de 39 % les infarctus du myocarde après 10 ans et d'un tiers lors de l'étude de suivi. De façon parallèle la mortalité toute cause était également diminuée de façon significative.

L'étude du registre REACH suggère que la metformine a un effet bénéfique sur la mortalité des sujets diabétiques en prévention secondaire. Ce bénéfice est observé également dans des sous-groupes autrefois récusés pour cette option thérapeutique comme les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou une insuffisance cardiaque [17].

Ces résultats confirment l'intérêt d'une utilisation très large de la metformine en initiation du traitement mais également en association avec toutes les classes médicamenteuses y compris l'insuline.

Les sulfamides

En cas d'insuffisance de la metformine, la prescription d'une bithérapie comporte l'ajout d'un sulfamide hypoglycémiant selon les recommandations de la HAS essentiellement pour des raisons économiques [3]. L'utilisation des sulfamides de nouvelle génération comme le glimépiride ou le gliclazide doit être privilégiée d'autant que la prise unique quotidienne permet d'améliorer l'observance. La posologie doit débiter par une faible dose puis l'intensification du traitement nécessite la prudence et se faire par paliers.

L'étude ADVANCE réalisée chez 11140 patients diabétiques de type 2 a comparé un traitement intensif de la glycémie en visant une HbA1c à 6,5 % avec du gliclazide versus un traitement conventionnel avec un objectif d'HbA1c à 7 % [18]. Si le critère principal composite a été atteint au prix d'une majoration des hypoglycémies sévères, ce résultat n'a été obtenu que grâce à une protection vis à vis de la néphropathie. En effet, il n'y a pas eu d'impact de cette stratégie thérapeutique sur les événements macroangiopathiques. Cette étude ne permet cependant pas d'apprécier globalement le rôle de la classe des sulfamides puisque ces médicaments étaient présents dans les 2 bras.

La prescription d'une auto-surveillance glycémique est nécessaire en cas d'utilisation des sulfamides afin d'adapter la posologie et de dépister d'éventuelles hypoglycémies notamment en fin d'après-midi. Ces accidents peuvent être silencieux ou de présentation atypique notamment chez les personnes âgées si bien que leur fréquence est largement sous-estimée en pratique médicale courante [19]. Les hypo-

glycémies induites par cette classe médicamenteuse peuvent être prolongées notamment en cas d'insuffisance rénale, aussi un DFG inférieur à 40-50 ml/mn/1,73 m² contre-indique leur utilisation.

Les sulfamides favorisent la prise de poids et souffrent enfin d'un déficit dans la durabilité de l'effet par rapport aux gliptines ou inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP-4) [20]. Toutes ces considérations expliquent que le maintien du traitement par iDPP-4 soit deux fois supérieur à celui par sulfamides dans l'étude ODYSSEE [21].

Le répaglinide peut être rapproché des sulfamides en tant qu'insulinosécréteur. L'intérêt de cette molécule tient à une plus courte durée d'action, à une plus grande efficacité sur les glycémies post-prandiales et à une utilisation possible en cas d'insuffisance rénale modérée. Toutefois, le répaglinide est responsable d'hypoglycémies, nécessite plusieurs prises quotidiennes et n'est pas recommandé, faute d'études, chez les malades de plus de 75 ans.

Enfin, les dernières publications laissent enfin planer un doute quant à la sécurité de prescription des sulfamides sur le plan cardiovasculaire. Dans une grande étude de cohorte suédoise concernant 52 760 patients, une majoration du risque de maladie cardiovasculaire, des décès toute cause et des hypoglycémies sévères a été notée chez des patients recevant une association metformine-sulfamides versus metformine-iDPP-4. Le risque d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals était majoré de 17 % sous sulfamides par rapport aux patients sous iDPP-4. Les sulfamides doublent le risque d'hypoglycémie sévère et augmentent la mortalité toute cause de 25 %. Parmi cette classe, le glibenclamide était le médicament qui procurait les plus grands risques [22].

Des biais importants, notamment de recrutement, sont constatés dans les différentes méta-analyses mais après ajustement statistique, les risques de morbi-mortalité des sulfamides demeurent significatifs bien que diminués [23, 24].

Les conséquences des différentes propriétés des sulfamides selon leur durée d'action, la puissance de leur effet hypoglycémiant et leur interférence sur les canaux potassiques des cellules des cellules myocardiques influant sur le pré conditionnement ischémique, font l'objet de débat [25]. Cependant, une étude de registre menée en Angleterre a comparé le suivi de 1863 des patients traités par glimépiride ou glibenclamide (longue durée d'action et moindre spécificité pancréatique) et celui de 1574 malades traités par gliclazide, glipizide ou tolbutamide (courte durée d'action et forte spécificité pancréatique). Aucune différence n'a été notée en ce qui concerne la mortalité totale ou cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux de nature ischémique. En revanche, les hypoglycémies sévères étaient près de 3 fois plus fréquentes chez les patients traités par les sulfamides de longue durée d'action [26].

Quoi qu'il en soit la prudence est donc de réserver les sulfamides aux patients à faible risque hypoglycémique et sans antécédents cardiovasculaires.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases :

La classe des inhibiteurs des alpha-glucosidases est bien connue depuis de nombreuses années. Ses inconvénients sont représentés par une efficacité modérée avec une diminution de l'HbA1c de l'ordre de 0,5 % et par des troubles digestifs à type de flatulence ou de diarrhée qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. En revanche, ils offrent l'intérêt d'être peu coûteux, de bien agir sur les glycémies post-prandiales et de ne pas entraîner d'hypoglycémies.

L'étude STOP-NIDDM, antérieure aux récentes demandes des autorités de santé, démontrait l'intérêt d'une prise en charge précoce au stade même de l'intolérance aux hydrates de carbone. Dans ce travail, l'acarbose a permis de réduire de 49 % le risque relatif de survenue d'événements cardiovasculaires et tout particulièrement des infarctus du myocarde [27]. Cependant, l'évaluation du risque cardiovasculaire n'était pas l'objectif principal de l'étude qui portait sur la prévention du diabète. Enfin, le nombre d'événements a été très faible (2 infarctus du myocarde dans le groupe acarbose contre 19 dans le groupe placebo).

Dans l'étude ACE, 6522 patients ont été recrutés dans 176 hôpitaux chinois et suivis pendant une médiane de 5 ans. Dans cette cohorte de patients coronariens intolérants au glucose, 3272 ont reçu de l'acarbose et 3250 du placebo. La prise d'acarbose (50 mg trois fois par jour) ou de placebo a été ajoutée au traitement habituel de patients présentant une coronaropathie. Le résultat portant un critère composite (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et Accident Vasculaire Cérébral non fatal, hospitalisation pour angor instable ou pour insuffisance cardiaque) n'a montré aucune différence significative entre les 2 groupes. Cette étude ne confirme donc pas les résultats contestés de STOP-NIDDM et ne s'inscrit pas en faveur de la responsabilité des glycémies post-prandiales dans la survenue des accidents cardiovasculaires [28].

Les inhibiteurs de la DPP-4 (iDPP-4)

Les iDPP-4 ou gliptines font partie de la classe des incrétines. L'effet incrétine qui est diminué chez les patients diabétiques de type 2, est lié à l'action du Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1). Cette hormone est sécrétée par certaines cellules intestinales et est physiologiquement dégradée en quelques minutes par la dipeptidyl peptidase-4. Le GLP-1 agit en augmentant la sécrétion d'insuline et en inhibant celle du glucagon de façon adaptée au niveau de la glycémie mais également en ralentissant la vidange gastrique et en réduisant l'appétit.

Deux types de classes thérapeutiques ont été développées en s'appuyant sur l'effet incrétine. Les gliptines inhibent la DPP-4 et limitent la dégradation du GLP-1 endogène et les agonistes des récepteurs du GLP-1 qui, du fait de la modification de la séquence peptidique du GLP-1, les protège de leur dégradation par la DPP4.

Les iDPP-4 restaurent des taux physiologiques de GLP-1, s'administrent per os, ne provoquent pas d'hypoglycémie, ont un impact pondéral neutre et n'entraînent pas de trouble digestif. Toutes ses propriétés rendent cette classe médicamenteuse très bien adaptée aux malades fragiles ou à risque hypoglycémique.

Par prudence, il est recommandé de ne pas les prescrire chez les patients aux antécédents de pancréatite.

La parfaite sécurité cardiovasculaire a été établie dans l'étude TECOS avec la sitagliptine [29]. L'étude EXAMINE avec l'alogliptine qui n'est pas commercialisée en France, a montré une discrète tendance à la majoration des hospitalisations pour insuffisance cardiaque tandis que cette complication s'est avérée significative dans l'étude SAVOR avec la saxagliptine [30, 31]. L'explication de ce phénomène fait l'objet de discussions et n'a pas été confirmée dans une large étude de cohorte portant sur l'ensemble des incrétines [32]. Toutes ces études ont donc démontré l'absence d'effet délétère sur l'apparition des événements cardiovasculaires mais sans entraîner leur réduction, à équilibre glycémique équivalent, du moins après simplement quelques années de recul.

Le principal reproche qui est fait aux gliptines par rapport aux sulfamides, est centré sur le prix de la boîte de médicament. Cette approche ne prend pas en compte la réduction des coûts liés à l'auto surveillance glycémique et aux hypoglycémies. Ce fait a conduit à une certaine restriction de leur utilisation dans les recommandations de la HAS même si cet argument n'apparaissait pas de façon explicite [3].

Les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2)

Cette nouvelle classe médicamenteuse, qui n'est pas encore disponible en France, offre un mode d'action original indépendant de l'action de l'insuline en limitant la réabsorption rénale du glucose. Il est donc possible de l'associer à tous les autres médicaments, insuline comprise, avec une efficacité intéressante puisque qu'elle semble au moins égale à celle des iDPP-4. Ces médicaments ont également un effet favorable sur le poids, la pression artérielle et n'entraînent pas d'hypoglycémies.

En revanche, une majoration des effets indésirables est à souligner. Les plus communs sont représentés par les mycoses génitales notamment chez les femmes. Les symptômes liés à l'hypovolémie, conséquence de la majoration de la diurèse, quelques cas d'acidocétose chez les patients insulinopéniques ainsi qu'une tendance à l'augmentation des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) a été signalée. Le rôle de l'hyperviscosité sanguine liée à l'hémoconcentration due à l'effet diurétique a été soulevé pour expliquer cette augmentation du nombre des AVC [33]. Enfin, une majoration des fractures et des amputations a été notée avec la canagliflozine.

Les résultats positifs de l'étude EMPA REG OUTCOME montrent pour la première fois dans l'histoire des antidiabétiques oraux, un effet favorable de l'empagliflozine qui permet d'obtenir une réduction significative de 15 % des événements cardiovasculaires. Cet effet est rapidement obtenu aussi bien à la dose de 10 que de

25 mg d'empagliflozine. Une diminution remarquable de 38 % de la mortalité cardiovasculaire et de 35 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque est également notée [34].

Le mécanisme du bénéfice obtenu sur le plan cardiovasculaire est discuté. Le rôle de l'effet diurétique vient immédiatement à l'esprit mais les conséquences de l'élévation du glucagon ont été également évoquées. Plus récemment, l'augmentation discrète de la cétonémie et en particulier du β -hydroxybutyrate, a semblé à l'origine de cet effet favorable. En effet, ce corps cétonique dont la concentration sanguine est multipliée par 2 à 3 sous inhibiteurs du SGLT2, est facilement assimilé et oxydé, renforçant les capacités métaboliques du myocarde. Ce mécanisme permettrait d'expliquer la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque observées au cours de l'étude EMPA-REG OUTCOME [35].

L'étude CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) avec la canagliflozine récemment publiée confirme ces résultats favorables avec une diminution de 14 % du critère principal au prix d'une majoration des cas d'acidocétose, des fractures et des amputations [36].

Les résultats de l'étude DECLARE (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events) avec la dapagliflozine sont donc très attendus.

Cette classe médicamenteuse semble aussi apporter une protection rénale aussi bien avec la canagliflozine que dans EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine [37, 38]. Le mécanisme de cet effet favorable serait lié à la majoration du sodium parvenant à la macula densa du fait du blocage de sa réabsorption ce qui induirait une modification de la pression intraglomérulaire.

La mise sur le marché français de cette classe médicamenteuse, déjà largement commercialisée dans le monde, est donc très attendue par les médecins français et leurs patients.

Les analogues du GLP-1

Les analogues du GLP-1 qui nécessitent une ou deux injections quotidiennes ont été enrichis par la mise sur le marché de formes hebdomadaires et de nouvelles molécules sont en développement. Ces médicaments ont pour intérêt une efficacité qui est supérieure à celle des antidiabétiques oraux, l'absence d'hypoglycémie et un effet très favorable sur le poids [39].

Les effets secondaires les plus fréquents sont représentés par les troubles digestifs qui s'amendent habituellement au bout de quelques semaines [40]. En revanche, la réalité des complications thyroïdiennes et pancréatiques a pu être complètement écartée.

La sécurité cardiovasculaire a été affirmée par les résultats de l'étude ELIXA avec le lixisénatide qui n'est pas commercialisé en France, mais sans montrer de bénéfice particulier [41]. L'étude LEADER avec le liraglutide a mis en évidence un effet

significatif sur le plan cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque dont 81 % en prévention secondaire avec une réduction de 13 % du critère composite principal composé des décès d'origine cardiovasculaire, des infarctus du myocarde et des AVC non fatals [42].

Tous les constituants du MACE se situent dans la zone favorable contrairement à l'étude EMPAREG OUTCOME dont les bons résultats sont « tirés » par le critère « mort cardiovasculaire ».

Ces résultats remarquables sont confirmés par l'étude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide, un analogue hebdomadaire du GLP-1 non encore commercialisé, avec une réduction de 26 % du MACE 3 points au prix d'une majoration de la rétinopathie observée chez les patients dont l'équilibre glycémique s'est rapidement et spectaculairement amélioré [43].

Cette classe médicamenteuse apporte un outil très intéressant chez les patients diabétiques de type 2 en surpoids, mais elle est peu utilisée chez les malades très âgés en raison des risques de troubles digestifs susceptibles d'aggraver la dénutrition. D'ailleurs l'expérience de l'utilisation de cette classe médicamenteuse est très limitée au-delà de 75 ans et n'est donc pas recommandée surtout chez les patients fragiles.

Enfin, l'association d'un analogue du GLP-1 avec une insulinothérapie offre un intérêt tout particulier chez les patients diabétiques obèses et très insulino-résistants en échec d'une insulinothérapie basale.

L'insuline

La nécessité d'initier une insulinothérapie au cours du diabète de type 2 est une circonstance fréquente et souvent redoutée par les malades. Cependant, l'acceptation de l'insuline est le plus souvent acquise après quelques mois en raison de la dédramatisation des injections et du bien-être apporté par le traitement. L'initiation de l'insulinothérapie nécessite une éducation thérapeutique adaptée qui, dans l'idéal, doit être fournie au malade lui-même. Cette démarche est indispensable puisque la titration de l'insulinothérapie constitue le prérequis à l'obtention d'un équilibre glycémique optimal [44, 45].

Certains arguments incitent à ne pas retarder l'insulinothérapie, voire à l'utiliser d'emblée. Ainsi, les contre-indications aux antidiabétiques oraux, notamment l'insuffisance rénale, l'importance du déséquilibre glycémique, la présence de signes d'insulinopénie c'est à dire une perte de poids en dépit d'une alimentation satisfaisante, la survenue d'un épisode médical aigu lié ou non au diabète, une intervention chirurgicale et certaines situations individuelles médicales ou sociales constituent les circonstances les plus habituelles imposant le passage à l'insulinothérapie.

Les objectifs de cette insulinothérapie sont d'améliorer l'équilibre glycémique en limitant le risque d'hypoglycémie et de conserver la qualité de vie. Si tous les schémas d'insulinothérapie sont possibles, l'injection unique d'un analogue lent est

la façon la plus simple et la plus sûre de débiter une insulinothérapie. Les nouveaux analogues lents de l'insuline, glargine 300 et degludec (cette dernière n'est pas commercialisée de façon isolée en France) ont pour intérêt d'offrir une plus longue durée d'action, une meilleure stabilité et d'entraîner moins d'hypoglycémies notamment la nuit.

Cependant, peu d'études ont démontré spécifiquement l'effet de protection cardiovasculaire de l'insulinothérapie en dehors de son action directe sur le niveau glycémique comme dans l'UKPDS.

L'étude ORIGIN avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de la glargine chez des patients pré-diabétiques ou diabétiques de type 2 présentant un haut risque cardiovasculaire [46]. Cette étude d'une durée de plus de 6 ans portant sur une cohorte de 12 537 patients a conclu à un effet neutre d'une insulinothérapie relativement précoce sur les complications cardiovasculaires et l'incidence des cancers au prix d'une majoration des hypoglycémies et d'une modeste prise de poids.

L'étude DEVOTE avait pour but d'établir la non infériorité de l'insuline degludec par rapport à la glargine. Les résultats obtenus ont démontré l'absence de différence significative sur les complications cardiovasculaires définies par le MACE mais une réduction des accidents hypoglycémiques sévères notamment nocturnes [47].

CONCLUSION

Les résultats des grandes études publiées ces dernières années confirment l'importance de normaliser la glycémie des patients diabétiques comme l'a rappelé l'Académie nationale de Médecine [1]. La lutte contre les complications cardiovasculaires du diabète nécessite une éducation thérapeutique adaptée, une individualisation des objectifs glycémiques, la prévention des hypoglycémies comprenant la prescription de l'auto mesure glycémique mais également la prise en charge l'ensemble des facteurs de risque. L'étude STENO 2 illustre parfaitement l'intérêt d'un contrôle optimal des facteurs de risque cardiovasculaire qui permet de réduire des complications macroangiopathiques et de la mortalité de plus de 50 % [48]. Ce but nécessite de bien hiérarchiser les indications thérapeutiques et de privilégier les médicaments qui ont fait la preuve de leur sécurité d'emploi ou qui ont démontré une efficacité sur les complications notamment cardiovasculaires. C'est pour s'inscrire dans cette démarche que la Société Francophone du Diabète a publié une prise de position sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du diabétique de type 2 [4].

L'augmentation de l'espérance de vie des patients diabétiques de type 2 est l'heureuse conséquence de cette démarche qui doit s'attacher à normaliser la glycémie mais également à intervenir sur les facteurs de risque cardiovasculaires qu'il est possible de traiter. Cet objectif passe par l'implication des patients dans la gestion de cette maladie chronique dans le cadre d'une bonne coopération avec l'équipe soignante qui doit être multidisciplinaire.

RÉFÉRENCES

- [1] Jaffiol C, Godeau P. Les complications du diabète de type 2 exigent une prévention multifactorielle qui passe obligatoirement par un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique. Communiqué de l'Académie nationale de Médecine du 6 octobre 2015.
- [2] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, 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] HAS. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. <http://www.has-sante.fr>
- [4] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, B. Charbonnel B, et al pour la Société Francophone du Diabète. Prise de position de la Société Francophone du Diabète sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du diabétique de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2017;115: 577-93.
- [5] 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.
- [6] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- [7] Duckworth W, Abairra C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al ; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.
- [8] *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
- [9] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- [10] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- [11] Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al ; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.
- [12] *N Engl J Med*. 2015;372:2197-206.
- [13] Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, et al. ACCORD Study Group. Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818-28.
- [14] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-72.
- [15] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al ; RECORD Study Team. 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.
- [16] Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010;170:1191-1201.
- [17] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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.

- [18] UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-65.
- [19] Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et al ; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010 ; 170:1892-9.
- [20] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M., et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- [21] Halimi S. Les hypoglycémies iatrogènes chez le diabétique de type 2 : un manque préjudiciable de données ? *Médecine des maladies Métaboliques*. 2011;5:357-58
- [22] Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67:307-16.
- [23] Valensi P, de Pouvourville G, Benard N, Chanut-Vogel C, Kempf C, Eymard E, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. *Diabetes Metab*. 2015;41:231-8.
- [24] Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A.
- [25] Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:39-47.
- [26] Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care*. 2017;40:706-14.
- [27] Charbonnel B. Quelle place reste-t-il pour les sulfamides hypoglycémiant dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ? Une place très réduite. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2017;11:539-542.
- [28] Riddle MC. Modern Sulfonylureas: Dangerous or Wrongly Accused? *Diabetes Care*. 2017 ; 40:629-631.
- [29] Douros A, Yin H, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Pharmacologic Differences of Sulfonylureas and the Risk of Adverse Cardiovascular and Hypoglycemic Events. *Diabetes Care*. 2017;40:1506-13.
- [30] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. 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;290:486-494.
- [31] Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, et al ; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30309-1.
- [32] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al ; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 ; 373:232-42.
- [33] White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al ; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.

- [34] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, 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.
- [35] Fillion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al ; CNODES Investigators. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016;374:1145-54.
- [36] Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:411-9.
- [37] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al ; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
- [38] Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “ Thrifty Substrate ” Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1108-14.
- [39] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al ; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57.
- [40] Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;382:941-50.
- [41] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al ; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-34.
- [42] Zinman B, Schmidt WE, Moses A, Lund N, Gough S. Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7 % without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab.* 2012 ;14:77-82.
- [43] Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al ; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet.* 2010;375:1447-56.
- [44] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al ; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-57.
- [45] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al ; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
- [46] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-44.
- [47] Khunti K, Davies MJ, Kalra S. Self-titration of insulin in the management of people with type 2 diabetes: a practical solution to improve management in primary care. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:690-700.
- [48] Arnolds S, Heise T, Flacke F, Sieber J. Common standards of basal insulin titration in type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7:771-88.
- [49] Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, et al. ORIGIN Trial Investigators.

- [50] Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012 ; 367:319-28.
- [51] Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al ;DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:723-732.
- [52] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.

