

Avancées récentes avec les analogues du GLP-1 et l'insuline basale

Implications des études actuelles pour le traitement du diabète

Lors d'un symposium Novo Nordisk à l'occasion du congrès Quadrimed 2017 à Crans Montana, les implications des études les plus récentes sur la réduction du risque cardiovasculaire dans le diabète de type 2 ont été présentées.

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique qui, à part l'hyperglycémie, est associée à des complications micro- et macro-vasculaires (1), a déclaré le **Dr Marc Egli**. Celles-ci augmentent le risque d'événements cardiovasculaires et rénaux et la mortalité associée. Ainsi, les événements cardiovasculaires sont la cause de décès chez 75 à 80% des patients atteints de diabète (2,3).



Dr Marc Egli

Réduction du risque cardiovasculaire

La FDA et l'EMA ont durci les conditions pour l'approbation de nouveaux médicaments anti-diabétiques. Par conséquent, la sécurité cardiovasculaire du médicament doit être prouvée en plus de l'effet hypoglycémiant. Plusieurs études antérieures à 2008 diffèrent entre elles de par la taille de la population étudiée, la durée de l'étude, les caractéristiques des populations étudiées et la conception de l'étude. Néanmoins ces études, notamment l'étude ACCORD, ont montré qu'une réduction agressive de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) à une valeur uniforme pour tous les patients diabétiques peut être associée à une augmentation de la mortalité. Cela a conduit à repenser le traitement du diabète, en visant plutôt une individualisation des objectifs thérapeutiques

(4). Ceci, ainsi que l'augmentation du nombre d'options thérapeutiques liée à l'émergence de nouvelles classes de médicaments, rendent les décisions en matière de choix des traitements d'autant plus complexes (5).

Les premières études sur les effets cardiovasculaires des inhibiteurs de la DPP-4 ont montré des effets neutres. Une réduction du risque cardiovasculaire a pu être démontrée dans les études LEADER et EMPA REG OUTCOME, qui évaluaient respectivement le liraglutide, un analogue du GLP-1 (7) et l'empagliflozine, un inhibiteur du SGLT-2 (6).

L'étude LEADER : réduction du risque cardiovasculaire avec le liraglutide

Dans l'étude LEADER, 9340 patients atteints de diabète de type 2 ont été inclus. Tous les patients ont reçu un traitement standard (médication antidiabétique et médication cardiovasculaire) et ont été randomisés 1:1 soit dans un groupe liraglutide (Victoza®) soit un groupe placebo, puis ont été traités pendant 42 à 60 mois. Les patients dans les deux bras de traitement montraient des caractéristiques de base similaires. En outre, les participants à l'étude présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire et rénale, ou une maladie cardiovasculaire établie. Afin que les outcomes cardiovasculaires puissent être comparés, la thérapie a été adaptée pour atteindre la même cible chez tous les patients, à savoir une HbA_{1c} de ≤7,0%.

Le risque pour le critère d'évaluation primaire (combinaison des 3 critères: mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel) a été réduit significativement de 13% dans le groupe liraglutide par rapport au groupe contrôle (fig. 1). Le liraglutide a réduit significativement la mortalité cardiovasculaire (HR 0,78; IC à 95%; 0,66 à 0,93; p=0,007) (fig. 1) et la mortalité de toutes causes (HR 0,85; IC à 95%, 0,74 à 0,97; p=0,02). Le bénéfice thérapeutique du liraglutide pour prévenir l'infarctus du myocarde non fatal (HR 0,88; IC à 95%; 0,75 à 1,03; p=0,11) et l'accident vasculaire cérébral non fatal (HR 0,89; IC à 95%; 0,72 à 1,11; p=0,30) n'a pas été significatif.

A travers une réduction de la néphropathie diabétique, le liraglutide abaisse également le risque micro-vasculaire (HR 0,78 (IC à 95%; 0,67 à 0,92; p=0,003).

Les effets sur la glycémie ont été rapidement visibles, avec une différence de pourcentage d'HbA_{1c} entre les deux bras de traitement de -0,40% en faveur du liraglutide après 36 mois (CI à 95%; -0,45 à -0,34). Le poids corporel a été réduit de 2,3kg dans le groupe du liraglutide après 36 mois de traitement (IC à 95%; -2,5; -2,0) par rapport au placebo.

Le liraglutide a été généralement bien toléré. Conformément aux études précédentes, le liraglutide a été associé à des effets secondaires gastro-intestinaux bénins, de même qu'à une augmentation des enzymes pancréatiques et du rythme cardiaque, cliniquement non significative. De manière générale, il y a eu moins d'hypoglycémies sévères dans le groupe traité par le liraglutide que dans le groupe placebo (HR 0,69; IC à 95%, 0,51 à 0,93).

La réduction du risque de 13% pour le critère d'évaluation principal, et de 15% pour la mortalité de toutes causes peut se traduire comme suit: Le NNT (number needed to treat), à savoir le nombre de personnes qui doivent être traitées pendant 3 ans pour empêcher un événement du critère d'évaluation principal ou une mortalité toute cause, est respectivement de 66 et 98 patients. Ceci est d'autant plus remarquable que les participants à l'étude ont eu une gestion du diabète optimale dans les deux groupes.

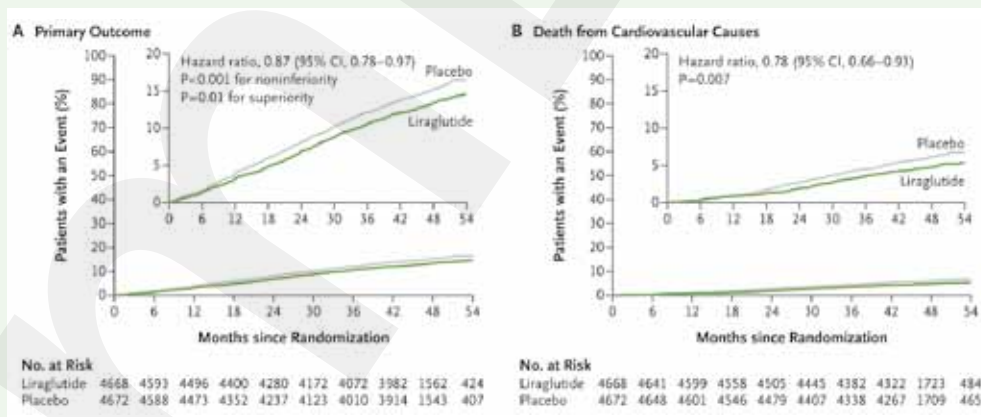


Fig. 1 : Etude LEADER
A : courbe d'évolution du critère principal; B : courbe d'évolution de la mortalité cardiovasculaire

Éviter l'hypoglycémie avec l'insuline dégludec

Les hypoglycémies sont un problème clinique souvent sous-estimé chez les diabétiques de type 2 et peuvent constituer une menace directe à leur santé. C'est pourquoi les patients traités avec de l'insuline et/ou des sulfonurées doivent être surveillés régulièrement. Dans ce contexte une perception diminuée de l'hypoglycémie ou un seuil de perception de l'hypoglycémie abaissé peuvent également être dangereux. L'hypoglycémie peut survenir à tout moment, mais une attention particulière concernant le risque nocturne s'impose. L'attention doit également être portée sur les patients avec une très bonne HbA_{1c} dans la mesure où une instabilité glycémique avec un risque élevé d'hypoglycémie peut être présent. De manière générale, les patients souffrant de diabète depuis un plus grand nombre d'années ont un risque plus élevé d'hypoglycémie que ceux qui ont été diagnostiqués depuis moins longtemps (8).

Une étude américaine qui a examiné les causes d'admission aux urgences hospitalières de patients de plus de 65 ans est tout aussi intéressante. Ici les causes médicamenteuses de l'hospitalisation étaient en premier lieu la warfarine, suivie de l'insuline, les agents antiplaquettaires oraux et les hypoglycémisants oraux. Dans ce dernier cas, l'hypoglycémie était pratiquement la seule cause d'hospitalisation (9).

L'étude SWITCH 2: réduction des hypoglycémies avec l'insuline dégludec

Le but de l'étude SWITCH 2 (10) était de comparer le risque d'hypoglycémie entre l'insuline dégludec (Tresiba®) d'un côté et l'insuline glargine U100 de l'autre. A cet effet, 721 patients atteints de diabète de type 2 et ayant un risque d'hypoglycémie augmenté étaient randomisés dans deux bras (insuline dégludec +/- agents oraux et insuline glargine U100 +/- agents oraux) et traités pendant 32 semaines (avec 16 semaines de phase de titration et 16 semaines de phase de maintenance), par la suite il y a eu un crossover et 32 semaines supplémentaires de traitement (16 semaines de phase de titration et 16 semaines de phase de maintenance).

Références:

1. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clin Diabetes 2008;26(2):77-82
2. Morrish NJ et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001;44 Suppl 2:S14-218
3. Sarwar N et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;373:2215-22
4. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35(6):1364-79
5. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S64-S74

Type of event	Treatment period	Risk reduction (significance)	Patients needed to treat for 1 year with IDeg instead of IGlar U100 to avoid 1 hypoglycemic episode*
Overall symptomatic confirmed hypoglycaemia	Maintenance	30%, p<0.0001 (in favour of IDeg)	1
	Full treatment	23%, p<0.05 (in favour of IDeg)	2
Nocturnal symptomatic confirmed hypoglycaemia	Maintenance	42%, p<0.0001 (in favour of IDeg)	3
	Full treatment	25%, p<0.05 (in favour of IDeg)	5
Severe hypoglycaemia	Maintenance	46% (NS) (in favour of IDeg)	NS
	Full treatment	51%, p<0.05 (in favour of IDeg)	21

* Calculated as $NNT = N / (R_{comp} - RR * R_{comp})$. Observed rates are obtained from the total treatment period. Comp, comparator; IMP, investigational product; N, number of events saved; NNT, number of patients needed to treat; PYE, patient-year of exposure; R_{comp} , observed rate per PYE in the comparator arm; RR, estimated rate ratio (IMP/Comp)

Tab. 1 : Etude SWITCH 2 : risque d'hypoglycémie à la suite d'une thérapie avec les insulines dégludec ou glargine et leur impact en pratique clinique

Le critère principal d'évaluation était le taux d'hypoglycémies symptomatiques et confirmées pendant la période de maintenance. Les critères secondaires étaient les hypoglycémies nocturnes symptomatiques et confirmées, et/ou des hypoglycémies sévères pendant la phase de maintenance. L'apparition d'épisodes d'hypoglycémie pendant toute la période de traitement et la modification de l'HbA_{1c} étaient également analysées.

L'étude a montré que l'insuline dégludec n'était pas inférieure à l'insuline glargine U100 en termes de contrôle de l'hémoglobine glyquée. Les deux bras de traitement ont montré un bon contrôle de la glycémie avec une HbA_{1c} d'environ 7,0%.

L'insuline dégludec a montré un avantage vis-à-vis de l'insuline glargine U100 en ce qui concerne la réduction du risque d'épisodes hypoglycémiques (tab.1). Le risque de développer des hypoglycémies était réduit, pour tous les critères (à savoir toutes les hypoglycémies symptomatiques et confirmées, les hypoglycémies nocturnes symptomatiques et confirmées et les hypoglycémies sévères) dans le groupe d'insuline dégludec par rapport au groupe de l'insuline glargine U100, (cf. tab.1). Si l'on traduit ceci en avantage thérapeutique, cela signifie pour éviter un épisode d'hypoglycémie sévère ou symptomatique confirmée il faut traiter 1 patient pendant une année avec l'insuline

dégludec à la place de l'insuline glargine U100. Pour éviter un pareil épisode d'hypoglycémie durant la nuit il faut traiter ainsi 3 patients pendant une année (tab.1). « Cette différence de l'insuline dégludec est visible dans la pratique et s'explique sans doute par l'effet stable et constant sur plus de 24 heures de l'insuline dégludec. »

L'insuline dégludec a été bien tolérée et l'incidence des effets indésirables était similaire dans les deux bras. La particularité de l'insuline dégludec est son profil d'action plat, constant et sa durée d'action de plus de 42 heures, permettant une flexibilité dans la prise journalière du médicament. Le risque d'hypoglycémie plus faible permet également une plus grande souplesse dans l'ajustement de la dose.

L'importance pratique des études récentes

Les données des études récentes présentées ici ont été prises en compte dans les recommandations de traitement révisées de la SSED (11). Les lignes directrices publiées en automne 2016 ont pour but de fournir des repères utiles aux praticiens dans la mise en place et l'adaptation des combinaisons de médicaments. Celles-ci recommandent de privilégier un inhibiteur du SGLT-2 ou un analogue du GLP-1 en association avec la metformine chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires préexistantes.

Informations professionnelles abrégées sur Victoza® voir l'annonce à la page 28 et sur Tresiba® à la page 32

MENTIONS LEGALES

Rapport et rédaction: Dr Heidrun Ding

Source: Symposium Novo Nordisk Pharma AG « Diabète de type 2: Avancée dans le domaine du GLP-1 et de l'insuline basale » dans le cadre du Quadrimed 2017, Crans Montana 27.1.2017

Avec le soutien de **Novo Nordisk Pharma AG, Küsnacht**
© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach