

Les nouveaux anti-diabétiques oraux

New oral antidiabetic drugs

F. Féry

Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme

RESUME

L'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 s'est considérablement enrichi ces dernières années qui ont vu apparaître successivement les glitazones, les incrétinomimétiques, les gliptines et, très prochainement, les gliflozines. Parallèlement, l'accent a été mis sur la prise en compte de caractéristiques propres au patient pour choisir, dans la mesure du possible en concertation avec lui, les cibles glycémiques et les molécules les plus appropriées à son cas particulier. Face à cette abondance d'options, les cliniciens, même spécialisés en diabétologie, sont déconcertés et divisés dans leurs choix. Pour les guider dans leur pratique, les associations américaine (ADA) et européenne (EASD) du diabète ont publié conjointement en 2012 un énoncé de position qui rappelle que les principaux éléments à prendre en compte sont l'efficacité anti-hyperglycémiant, le risque hypoglycémique, l'effet sur le poids, les manifestations indésirables et les coûts. Sans surprise, ils proposent la metformine comme premier choix mais ne formulent pas d'indication précise sur la molécule à introduire en cas de contre indication, d'intolérance ou d'échec de la monothérapie. Par ailleurs, il n'est pas fait mention dans ce document des gliflozines, qui étaient encore en cours d'évaluation à l'époque mais qui sont maintenant approuvées et déjà sur le marché dans certains pays. Nous nous proposons dans cet article de revoir les mécanismes d'action, l'efficacité et les effets secondaires des deux classes médicamenteuses les plus récentes : les molécules à effet incrétine et les gliflozines en essayant de les positionner dans l'algorithme thérapeutique du diabète de type 2.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 347-55

ABSTRACT

The therapeutic options for type 2 diabetes have grown considerably in recent years with the successive emergence on the market of glitazones, incretin mimetics, gliptins and very soon gliflozins. Meanwhile, physicians have been advised to take into account individual patient characteristics and preferences when setting glycemic targets and choosing the most appropriate molecule. Faced with an abundance of options, clinicians, even those specialized in diabetology, are left confused and are divided in their choices. To guide them in their practice, the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) jointly published a position statement in 2012. The guidelines posit that the main criteria to be considered are glucose-lowering efficacy, risk of hypoglycemia, effect on body weight, side effects and costs. Not surprisingly, they propose metformin as first line treatment but do not formulate a precise indication regarding the molecule to be introduced in case of metformin contra-indication, intolerance or monotherapy failure. In addition, there is no mention of gliflozins, which were still under evaluation at the time but are now approved and already marketed in some countries. Here we review the mechanisms of action, efficacy and side effects of the two most recent drug classes, namely incretin-based therapies and gliflozins, and try to position them in the therapeutic algorithm of type 2 diabetes.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 347-55

Key words : new antidiabetic drugs, incretin-based therapies, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, therapeutic algorithm of type 2 diabetes

Abréviations

ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADOPT	<i>A Diabetes Outcome Progression Trial</i>
ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular disease : PreterAx and uni diamicron Controlled Evaluation</i>
DCCT	<i>The Diabetes Control and Complications Trial</i>
DPP4	<i>Dipeptidyl peptidase-4</i>
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i>
eGFR	<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EXAMINE	<i>Examination of cardiovascular outcomes : Alogliptin vs standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GIP	<i>Glucose-dependent Insulinotropic Peptide</i>
GLP1	<i>Glucagon-Like Peptide 1</i>
GRADE	<i>The Glycemia Reduction Approaches in Diabetes : A Comparative Effectiveness</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
SAVOR-TIMI 53	<i>Saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction 53</i>
SGLT2	<i>Sodium-glucose cotransporteur 2</i>
SU	<i>Sulfonylurea</i>
SUR2A	<i>Sulfonylurea Receptor 2</i>
TZD	<i>Thiazolidinediones</i>
UGDP	<i>University Group Diabetes Program</i>
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VADT	<i>Veterans Affairs Diabetes Trial</i>

INTRODUCTION

Pratiquement toutes les directives officielles recommandent, en l'absence de contre-indications, de débuter le traitement médicamenteux du diabète de type 2 par de la metformine qui est considérée comme ayant le meilleur rapport coût-efficacité. Quand une monothérapie à la metformine ne suffit pas (ou plus) à atteindre les objectifs glycémiques souhaitables pour le patient, il est habituel et conseillé d'y associer un deuxième anti-diabétique oral ou injectable. Devant le nombre croissant d'agents disponibles pour traiter le diabète de type 2, et en l'absence de données " *evidence based* " concernant la stratégie thérapeutique la plus appropriée, les associations américaines et européennes du diabète ont publié conjointement, en 2012, un document de consensus¹. Prudemment, les auteurs de ces recommandations ne formulent pas d'indications précises sur le choix de la molécule à introduire après la metformine mais insistent sur la prise en compte des caractéristiques personnelles du patient (âge, motivation, comorbidités, ...) pour définir une cible thérapeutique et choisir un médicament plutôt qu'un autre. Pendant des décennies, le choix était simple puisqu'on ne disposait que des sulfonylurées et de l'insuline. Sont ensuite apparus successivement les inhibiteurs des α -glucosidases intestinales, les glitazones, les glinides, les médicaments à effet incrétine et, tout récemment, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Pour cette 2^e étape, nous disposons donc actuellement d'un assez large éventail d'agents pharmacologiques possédant des mécanismes d'action spécifiques et souvent complémentaires, présentant des avantages et des inconvénients qui peuvent orienter le choix en fonction des caractéristiques d'un patient particulier (tableau).

Seront uniquement considérées dans ce texte les deux dernières classes. Elles seront mises en balance avec les sulfonylurées qui demeurent le traitement comparateur de référence.

LES MEDICAMENTS A EFFET INCRETINE

On appelle incrétines deux hormones libérées par l'intestin lors du contact avec le bol alimentaire : le " *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide* " (GIP) et le " *Glucagon-Like Peptide-1* " (GLP1). Elles amplifient la sécrétion d'insuline induite par l'hyperglycémie, cette action étant réduite dans le diabète. Des travaux effectués dans les années 80 ayant montré que l'administration à dose pharmacologique d'une de ces deux hormones, le GLP1, permettait de restaurer en partie l'effet incrétine perdu chez des patients diabétiques de type 2 ont ouvert la voie à cette nouvelle approche thérapeutique. Comme le GLP1 natif a une demi-vie plasmatique extrêmement courte, car il est rapidement inactivé dans la circulation par une peptidase ubiquitaire, la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), l'industrie pharmaceutique a ingénieusement contourné cette difficulté de deux manières. La première a été la synthèse de peptides mimétiques de l'action du GLP1 (agonistes du récepteur du GLP1), résistants à l'action de la DPP4 qui nécessitent des injections sous-cutanées. La seconde consiste en la mise au point de molécules inhibitrices de la DPP4 permettant de ralentir la dégradation du GLP1 endogène qui sont actives par voie orale (inhibiteurs de la DPP4 ou gliptines).

Mode d'action des incrétinomimétiques

Une des caractéristiques intéressantes du GLP1 est que son effet insulinosécrétoire est dépendant de la glycémie. Il est très faible à glycémie physiologique et complètement aboli pour des glycémies < 50 mg/dl, ce qui le différencie des sulfonylurées qui conservent partiellement leur action en hypoglycémie. A côté de son effet sécrétoire, il stimule la synthèse d'insuline par des effets transcriptionnels et post-transcriptionnels et, chez les rongeurs, semble avoir un effet anti-apoptotique et même trophique sur la masse β -cellulaire. Il exerce par ailleurs une série d'autres effets potentiellement bénéfiques dans le diabète de type 2 : inhibition de la sécrétion de glucagon de façon gluco-dépendante également, ralentissement de la vidange gastrique (ce qui atténue l'hyperglycémie postprandiale) et action légèrement anorexigène.

Les agonistes du récepteur du GLP1 reproduisent tous les effets du GLP1 endogène.

Efficacité clinique

Les agonistes du récepteur du GLP1 se différencient principalement par leur durée d'action qui est courte, moyenne ou longue, les derniers arrivants ne nécessitant plus qu'une seule injection par semaine. Toutes ces molécules ont fait l'objet d'études extensives et se sont montrées capables de réduire l'HbA_{1c} d'environ 1,0 %, concomitamment à une perte de poids

Tableau : Comparaison des médicaments anti-diabétiques disponibles pour le diabète de type 2.

Classe	Mécanisme d'action	Avantages	Désavantages
Biguanides (Metformine)	Activation de l'AMP-kinase ↓ de la production hépatique de glucose	Longue expérience Pas d'hypoglycémie - Pas de prise de poids ↓ des événements cardiovasculaires	Intolérance digestive Déficience en B ₁₂ Acidose lactique (rare)
Sulfonylurées	Fermeture du canal K _{ATP} des cellules β ↑ de la sécrétion d'insuline	Longue expérience ↓ des complications microvasculaires	Hypoglycémie - Prise de poids Action moins durable ? ↓ du préconditionnement ischémique ?
Meglitinides (Repaglinide)	Fermeture du canal K _{ATP} des cellules β ↑ de la sécrétion d'insuline	↓ de l'hyperglycémie postprandiale	Hypoglycémie - Prise de poids Action moins durable ? ↓ du préconditionnement ischémique ?
Thiazolidinediones (Pioglitazone)	Activation des PPAR-γ ↑ de l'insulinosensibilité hépatique et périphérique	Pas d'hypoglycémie Action plus durable que les sulfonylurées ↓ des triglycérides, ↑ du HDL-cholestérol ↓ des événements cardiovasculaires ?	Prise de poids Œdèmes - Décompensation cardiaque Fractures Risque de cancer vésical
Inhibiteurs de la DPP4	Inhibition de la DPP4 ↑ du taux de GLP1 endogène	Pas d'hypoglycémie - Pas de prise de poids Pas de nécessité de titration	Risque de pancréatite/cancer du pancréas ? Urticaire, angio-œdèmes
Agonistes du récepteur du GLP1	Activation du récepteur du GLP1 ↑ Insuline, ↓ Glucagon, ↑ Satiété Ralentissement vidange gastrique	Pas d'hypoglycémie Perte de poids	Nausées - Vomissements - Injectables Risque de pancréatite/cancer du pancréas ? Risque de cancers médullaires de la thyroïde ?
Inhibiteurs des α-glucosidases (Acarbose)	Inhibition des α-glucosidases Ralentissement de l'absorption intestinale des hydrates de carbone	Pas d'hypoglycémie - Pas d'effet systémique ↓ de l'hyperglycémie postprandiale ↓ des événements CV ?	Intolérance digestive Prises multiples Efficacité modeste sur l'HbA _{1c}
Inhibiteurs des SGLT2	↓ du seuil rénal de réabsorption du glucose ↑ de la glycosurie	Pas d'hypoglycémie - Perte de poids Pas de nécessité de titration	Infections génitales et urinaires Hypotension, déshydratation

de 2-3 kg, en mono, bi ou trithérapie². Contrairement à ce qui était espéré, les deux composés à longue durée d'action (l'exenatide extended-release et l'albiglutide) se sont montrés moins efficaces sur le contrôle glycémique que le liraglutide dans les 2 études " *head-to-head* ".

Les gliptines sont un peu moins efficaces sur l'HbA_{1c} et ont un effet neutre sur le poids, ce qu'on attribue à une moindre élévation des taux de GLP1 circulants qui ne dépassent pas la zone physiologique puisqu'ils dépendent de la sécrétion endogène. En adjonction à un traitement préalable par metformine, elles réduisent l'HbA_{1c} de 0,6 à 0,8 %². Quatre molécules de cette classe thérapeutique sont actuellement commercialisées en Belgique. En dehors d'une étude de courte durée ayant montré que, chez des patients déjà traités par de la metformine, la saxagliptine n'était pas inférieure à la sitagliptine en termes de contrôle glycémique, on ne dispose d'aucun argument pour privilégier une molécule plutôt qu'une autre. Pour des raisons historiques, leurs conditions de remboursement en Belgique sont variables d'une molécule à l'autre mais un projet d'harmonisation est actuellement en cours à l'INAMI.

Les analogues des récepteurs du GLP1 sont plutôt envisagés comme une alternative à l'insuline

(surtout chez les sujets obèses) après échec d'une bithérapie orale alors que les gliptines se positionnent principalement comme une alternative aux sulfonylurées (ou à une glitazone) lorsque la metformine n'est plus suffisamment efficace ou est contre-indiquée.

Profil de tolérance et de sécurité

Le principal effet secondaire des agonistes du récepteur du GLP1 est d'ordre digestif : nausées et vomissements, surtout au début de traitement ne conduisant à l'arrêt que dans un faible pourcentage de cas (< 5 %). Des réactions au site d'injection (prurit, nodules, érythème) peuvent survenir, en particulier avec les composés à durée d'action prolongée.

Comme les études précliniques avaient montré que le liraglutide se lie aux récepteurs du GLP1 présents sur les cellules C de la thyroïde en induisant leur prolifération avec augmentation du taux de calcitonine, la firme *NovoNordisk* a mesuré les taux de calcitonine dans 9 études portant sur plus de 5.000 patients sans détecter d'effet particulier du liraglutide. Cependant, dans la mesure où le récepteur du GLP1 est exprimé sur les cellules C humaines dans environ 30 % des cas, il convient de rester vigilant.

Les récepteurs du GLP-1 étant également

exprimés au niveau du cœur et de la paroi des vaisseaux, ces substances exercent divers effets cardiovasculaires. Les effets décrits jusqu'à présent dans des modèles animaux ou *in vitro* sont généralement considérés comme bénéfiques mais il faut bien entendu attendre les résultats des grandes études de morbi-mortalité cardiovasculaires en cours pour savoir quelle en sera la traduction clinique (<http://www.clinicaltrials.gov>).

Les gliptines sont généralement bien tolérées et faciles à utiliser car elles ne nécessitent pas de titration. Leur dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale sauf pour la linagliptine qui est éliminée essentiellement par voie biliaire. En dehors de rares réactions d'hypersensibilité avec angioœdème, aucun effet secondaire significatif n'a été rapporté jusqu'à présent. Les méta-analyses ayant évalué la sécurité globale et cardiovasculaire des inhibiteurs de la DPP4 apparaissent rassurantes et deux études récentes avec la saxagliptine³ et l'alogliptine⁴ n'ont pas montré de risque cardiovasculaire accru mais on manque clairement de recul pour évaluer leurs effets à long terme. A noter cependant qu'un excès d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été rapporté sous saxagliptine, ce qui a amené la FDA à demander des investigations plus poussées. Plusieurs autres vastes études prospectives visant à évaluer la sécurité cardiovasculaire des gliptines sont en cours (<http://www.clinicaltrials.gov>).

Des signaux d'alerte concernant la possibilité d'un risque accru de pancréatites et de cancers du pancréas font l'objet de débats passionnés depuis 2011 mais attendent d'être confirmés ou infirmés par une pharmacovigilance attentive. Pour ce qui concerne les pancréatites, les données actuellement disponibles sont rassurantes mais il est trop tôt pour se prononcer à propos des cancers⁵. Dans l'attente de données plus claires, un antécédent de pancréatite doit être considéré comme une contre-indication à un traitement par un médicament à effet incréteine.

Avantages et inconvénients

Les principaux avantages de cette classe sont de ne pas provoquer d'hypoglycémies, de ne pas nécessiter de titration et, pour les agonistes du récepteur du GLP1, de favoriser une perte de poids, généralement modeste, chez la plupart des patients. Les effets indésirables à court terme sont relativement mineurs mais leur sécurité à long terme reste débattue.

LES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR SODIUM-GLUCOSE TYPE 2 OU GLIFLOZINES

Mode d'action

Le rein joue un rôle important dans l'homéostasie glycémique dans la mesure où il produit environ 35 g de glucose par jour, en utilise à peu près la même quantité et, surtout, réabsorbe le glucose librement filtré par les glomérules⁶. Dans des conditions normales, le

rein filtre environ 180 litres de plasma par jour, ce qui représente 180 g de glucose (125 mg/min) pour un individu non diabétique dont la glycémie moyenne est de 100 mg/dl. La totalité de ce glucose filtré étant réabsorbée au niveau des tubules, il est clair que cette fonction est primordiale pour l'économie glycémique globale. Ce processus de réabsorption tubulaire du glucose est à 90 % effectué dans la partie initiale (S1) des tubules proximaux via le cotransporteur SGLT2 (transporteur à haute capacité et faible affinité), le reste étant réabsorbé dans la partie distale (S3) via le SGLT1 (transporteur à haute affinité et basse capacité).

La capacité de transport maximale du glucose (T_m) dans les tubules proximaux varie d'un individu à l'autre, avec une valeur moyenne d'environ 375 mg/min. Si la concentration du glucose dépasse le T_m (comme en cas de diabète), le glucose excédentaire n'est pas réabsorbé et contribue à la glycosurie de façon proportionnelle à la charge de glucose filtrée (figure).

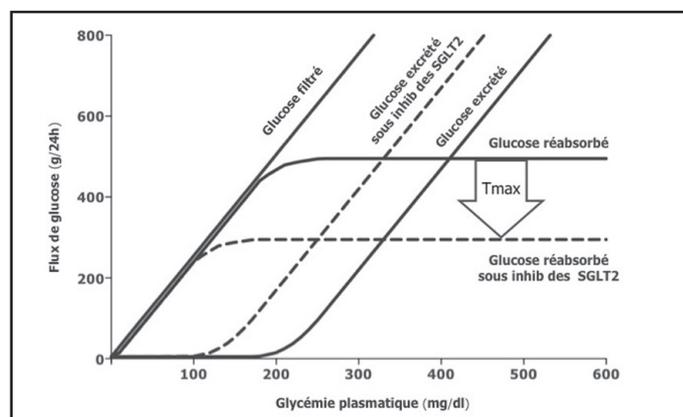


Figure : Représentation schématique des flux de glucose au niveau du rein dans des conditions normales (traits pleins) et sous inhibiteurs du SGLT2 (traits pointillés). La quantité de glucose filtré par les glomérules est directement proportionnelle à la charge (et donc à la glycémie). Jusqu'à une glycémie de 180 à 220 mg/dl, le glucose filtré est entièrement réabsorbé et il n'y a pas de glycosurie. Au-delà de ce seuil (T_{max}), une glycosurie, proportionnelle à la charge filtrée, apparaît. Les inhibiteurs du SGLT2 abaissent le T_{max} de sorte qu'une glycosurie se manifeste à un niveau glycémique plus bas.

Contrairement au SGLT2 qui n'est pratiquement exprimé que dans le rein, le SGLT1 est également exprimé dans l'intestin où il assure le transport du glucose et du galactose de la lumière vers l'intérieur de la cellule. Des mutations de son gène sont d'ailleurs responsables d'une malabsorption du glucose et du galactose avec diarrhée osmotique.

Des mutations du gène du SGLT2 sont, quant à elles, responsables d'une glycosurie rénale familiale (" diabète rénal ") soit par réduction de son expression (Type A) soit par réduction de son affinité pour le glucose (Type B). Les individus atteints présentent une glycosurie pouvant atteindre 150 g par jour sans hyperglycémie. Il s'agit d'une anomalie considérée comme bénigne, sans retentissement sur la fonction rénale à long terme. Des cas d'énurésie, de polyurie-

polydipsie ou de polyphagie ont néanmoins été rapportés. Une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone secondaire à la diurèse osmotique, est également possible.

Plusieurs travaux ont montré que l'expression du SGLT2, et en conséquence la réabsorption rénale du glucose, sont augmentées par l'hyperglycémie. Cette régulation qui vise à limiter la perte calorique paraît logique d'un point de vue de l'économie énergétique globale en permettant de limiter la perte d'un substrat noble qu'est le glucose mais devient contre-productive dans le diabète puisqu'elle aggrave l'hyperglycémie. C'est dans cette optique qu'est née l'idée de développer des inhibiteurs sélectifs du SGLT2.

Le premier inhibiteur des SGLT, la phlorizine, a été très utilisé pour la recherche dans des modèles de diabète chez l'animal mais n'a pas fait l'objet de développement clinique en raison de son caractère non sélectif et des manifestations indésirables qu'il provoquait.

Récemment, des molécules dotées d'une meilleure sélectivité pour le SGLT2 ont été mises au point, testées et arrivent en nombre sur le marché.

Les inhibiteurs du SGLT2 induisent une augmentation dose-dépendante de l'excrétion rénale du glucose qui ne dépasse cependant jamais 30 à 50 % de la charge filtrée, même à très fortes doses. Ce plafonnement d'action est mal compris. Il pourrait signifier que, soit le blocage des SGLT2 est incomplet, soit que d'autres mécanismes interviennent dans le processus de réabsorption⁷. Au plan physiopathologique, cette glycosurie se traduit par une réduction de la glycémie, tant basale que postprandiale avec amélioration de la fonction insulinosécrétoire (malgré une diminution de l'insulinémie) et de l'insulinosensibilité périphérique liée à la levée de la glucotoxicité⁸. En revanche, la production endogène de glucose est stimulée, sans doute en raison d'une augmentation de la concentration de glucagon avec chute du rapport insuline/glucagon. Quoi qu'il en soit cette réponse paradoxale atténue l'effet hypoglycémiant du médicament⁸.

Efficacité clinique

La méta-analyse la plus récente⁹ au moment de la rédaction de cet article porte sur 58 études d'une durée comprise entre 12 jours et 104 semaines. Dans 45 études portant sur 11.232 patients, l'inhibiteur a été comparé à un placebo et dans 13 études portant sur 5.175 patients, à un comparateur actif. Par rapport au placebo, les inhibiteurs du SGLT2 réduisent l'HbA_{1c} de -0,79 % (95 % CI -0,96 % à -0,62 %) en monothérapie et de -0,61 % (95 % CI -0,69 % à -0,53 %) en adjonction à un autre traitement. Leur efficacité est globalement similaire à celle des comparateurs actifs. Leur effet hypoglycémiant est immédiat et le risque d'hypoglycémie est pratiquement nul sauf, bien évidemment, s'ils sont associés à une sulfonylurée.

Ils s'accompagnent d'une légère perte de poids de 1 à 3 kg⁹, qui est cependant moindre que celle à laquelle on aurait pu s'attendre sur base de la glycosurie. Il est donc fort probable, comme cela a été observé chez les rongeurs, que la fuite calorique urinaire est en partie compensée par une augmentation des apports énergétiques. Ils induisent également une baisse des pressions artérielles systolique (3 à 4 mmHg) et diastolique (1 à 2 mmHg)¹⁰. Un discret effet hypouricémiant a été observé dans certaines études. Leurs effets sur le profil lipidique sont incertains dans la mesure où ils augmentent légèrement à la fois les taux de LDL et de HDL cholestérol.

Comme on pouvait le suspecter, l'efficacité anti-hyperglycémiant des inhibiteurs des SGLT2 diminue avec la réduction de la fonction rénale¹¹. Ceci est déjà apparent lorsque la eGFR est < 60 ml/min/m² et la perte d'efficacité devient importante en dessous de 45 ml/min/m². Par ailleurs, leur sécurité d'emploi chez ce type de patients n'est pas établie de sorte qu'ils ne sont pas recommandés chez les patients avec une insuffisance rénale de classes 3 et 4.

Profil de tolérance et de sécurité

Les manifestations indésirables les plus fréquentes consistent en une augmentation des infections génitales mycotiques et urinaires, surtout chez les femmes.

Les autres effets indésirables rapportés, principalement secondaires à la diurèse osmotique, sont une augmentation de la fréquence et du volume des mictions, une discrète élévation de l'hématocrite et, plus rarement, des épisodes d'hypotension (orthostatique, notamment), de déshydratation ou encore une dégradation de la fonction rénale (par un effet prérenal), en particulier chez des personnes âgées et/ou avec altération préalable de la fonction rénale. Bien qu'avec la dapagliflozine, un excès de cancer de la vessie et du sein ait été observé, ces événements sont rares et la FDA a considéré qu'il n'y avait pas d'évidence de lien de causalité.

Avantages et inconvénients

En raison de leur mode d'action indépendant de l'insuline, les inhibiteurs des SGLT2 devraient pouvoir être utilisés tout au long de l'histoire naturelle du diabète de type 2, quels que soient les niveaux d'insulinosécrétion résiduelle et d'insulino-résistance. Puisque leur cible d'action est différente et complémentaire de celles des médicaments actuellement utilisés, ils pourraient théoriquement être associés à tous les autres antidiabétiques oraux et même à l'insuline. La dapagliflozine et/ou la canagliflozine se sont d'ailleurs déjà montrées efficaces en monothérapie, bithérapie et en trithérapie y compris chez des patients insulinotraités. Comme déjà mentionné précédemment, ils ne provoquent pas d'hypoglycémie *per se* et ne nécessitent pas de titration.

Cependant le risque accru d'infections génitales et, dans une moindre mesure, urinaires constitue un gros inconvénient. Même si les épisodes de déshydratation et d'hypotension sont restés peu fréquents dans les études de phase 3, on peut craindre qu'ils augmentent quand ces médicaments seront utilisés dans une pratique clinique de routine. On ne dispose pas d'études de toxicité à long terme et leurs effets sur le pronostic cardiovasculaire est totalement inconnu.

Enfin, il est interpellant d'imaginer que, plutôt que de corriger une anomalie physiopathologique sous-jacente au diabète, on va en aggraver les symptômes puisqu'il faudra désormais interpréter une augmentation de la glycosurie comme un marqueur d'efficacité et non comme un signe de déséquilibre du diabète. Ce paradoxe est du reste perçu par notre organisme qui met en jeu des mécanismes compensatoires tels qu'une augmentation de la production hépatique de glucose et de la prise alimentaire qui réduisent l'efficacité thérapeutique du médicament.

COMMENT CHOISIR LA MOLECULE LA PLUS APPROPRIÉE A INTRODUIRE APRES LA METFORMINE ?

Comme rappelé dans l'introduction, et à juste titre, les recommandations actuelles insistent sur la prise en compte des caractéristiques personnelles du patient pour définir une cible thérapeutique et choisir un médicament plutôt qu'un autre. Doivent également entrer en ligne de compte la durée du diabète, les effets secondaires, les bénéfices potentiels de la molécule ainsi que son coût.

Facteurs propres au patient à prendre en considération

- **Poids** : La majorité des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses malgré une déperdition calorique liée à la glycosurie. Chez ces patients, toute amélioration du contrôle glycémique conduit inévitablement à une prise de poids s'ils ne réduisent pas leurs apports alimentaires. Une perte de poids de 5 à 10 % peut déjà améliorer le contrôle glycémique et les facteurs de risque cardiovasculaire de façon appréciable quoique ce bénéfice ne semble pas se traduire en termes de réduction des événements cardiovasculaires¹². Les incrétonomimétiques ou les inhibiteurs du SGLT2 peuvent être utiles pour minimiser la prise de poids ou aider à en perdre. La question cruciale, ici, est bien entendu celle du coût car ces médicaments sont les plus chers. Il faut donc mettre en balance le coût du médicament et le bénéfice attendu à long terme qui reste largement inconnu.
- **Age et comorbidités** : Chez les patients âgés, atteints de maladies cardiovasculaires ou d'autres comorbidités, dont l'espérance de vie est réduite, les objectifs glycémiques doivent être moins ambitieux que pour des patients plus jeunes. Les trois grandes études (ADVANCE, ACCORD et VADT)

ayant évalué l'efficacité d'un contrôle glycémique intensif ($HbA_{1c} \leq 6,0-6,5 \%$) par rapport à un contrôle moins intensif ($HbA_{1c} : 7,5-8,5 \%$) dans des populations de diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire élevé n'ont montré de bénéfices ni sur les événements cardiovasculaires ni sur la mortalité globale¹³. Une de ces études (ACCORD) a même dû être interrompue en raison d'une surmortalité dans le groupe intensif. Tant dans l'étude DCCT que dans l'UKPDS, il a fallu attendre plus de 20 ans pour voir apparaître une différence du risque d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire dans les groupes intensifs. Ces données, abondamment analysées et commentées, semblent indiquer que le bénéfice d'un bon contrôle glycémique n'apparaît que tardivement et est d'autant moins important que les complications sont déjà avancées et que la durée du diabète est longue¹³. Chez les patients âgés, les hypoglycémies sont mal tolérées et potentiellement dangereuses, pouvant conduire à des chutes (avec fractures), des troubles du rythme cardiaque ou, si elles sont prolongées et sévères, entraîner des séquelles neurologiques. Il est donc impératif de minimiser le risque d'hypoglycémie en évitant, dans la mesure du possible, les médicaments susceptibles d'en induire et en maintenant l' HbA_{1c} aux alentours de 8,0 %. Ce n'est pas pour autant qu'il convient de laisser ces patients en hyperglycémie permanente car une glycosurie trop importante entraîne une fuite calorique (avec fonte musculaire), une déshydratation, des troubles électrolytiques et peut aggraver une incontinence urinaire. Un récent rapport de consensus de l'ADA sur la prise en charge du diabète chez les personnes âgées (> 65 ans) se contente d'énumérer des truismes et n'apporte aucune nouvelle donnée informative sur le sujet¹⁴. Chez les patients plus jeunes, en bon état général avec une longue espérance de vie pour qui la prévention des complications microangiopathiques garde tout son sens, un bon contrôle glycémique reste la priorité, éventuellement au prix de quelques hypoglycémies. Chez ces patients, il serait par ailleurs sage d'éviter la prescription de médicaments dont la sécurité à long terme n'est pas établie.

- **Insuffisance rénale** : Environ 20 % des patients diabétiques de type 2 présentent une altération de la fonction rénale ($eGFR < 60 \text{ ml/min.} - 1,73 \text{ m}^2$)¹⁵ qui, en elle-même, est associée à un risque accru d'hypoglycémies¹⁶. En dehors du repaglinide, de la gliquidone, de la linagliptine et de la pioglitazone, tous les médicaments anti-diabétiques ont une élimination rénale significative. Leur dose doit donc être adaptée en cas d'altération de la fonction rénale.
- **Insuffisance cardiaque** : Une insuffisance cardiaque contre-indique l'utilisation de pioglitazone.
- **Insuffisance hépatique** : Tous les anti-diabétiques oraux peuvent être utilisés avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée mais sont contre-indiqués si elle est sévère.
- **Choix du patient** : Inversement à l'algorithme rigide publié en 2009, le consensus ADA-EASD 2012

insiste et revient à plusieurs reprises sur l'importance d'impliquer le patient dans le processus décisionnel. Le soin centré sur le patient est défini comme " *une démarche destinée à apporter un soin qui soit respectueux du patient, adapté à ses préférences individuelles, à ses besoins et ses valeurs, et qui fasse en sorte que les valeurs du patient guident l'ensemble des décisions cliniques* ", ce qui est, pour le moins, assez vague. Les auteurs n'hésitent d'ailleurs pas à affirmer qu'il existe des données en faveur de cette approche mais n'en apportent aucune preuve solide. Les articles sur lesquels ils s'appuient consistent en une dissertation théorique assez verbeuse et une étude pilote qui montre que ce concept de décision partagée n'a d'impact ni sur la compliance, ni sur le bien-être ni sur le contrôle glycémique. En réalité, dans cette étude, les patients ont bien été informés des effets des différents médicaments sur le poids, le contrôle glycémique, le risque d'hypoglycémie ainsi que de leur tolérance immédiate mais absolument pas de nos incertitudes concernant les bénéfices ou risques à long terme.

Sans tomber dans une utopie excessive, il est évident que le médecin doit prendre en compte divers paramètres et caractéristiques propres au patient pour lui proposer, sur base des preuves disponibles et de son expérience personnelle, la stratégie et les objectifs thérapeutiques qui lui paraissent les plus appropriés, ce qui ne le dispense pas de lui fournir toutes les explications et informations nécessaires.

Facteurs propres au diabète à prendre en considération

Quelques études, pour la plupart de courte durée, ont montré qu'il est possible d'améliorer le contrôle glycémique en ajoutant un troisième médicament (le plus souvent un agoniste du récepteur du GLP1) à une bithérapie qui n'est pas ou plus suffisamment efficace. Il s'agit alors de diabètes à un stade avancé, de longue durée qui nécessiteront assez rapidement un traitement insulinaire et ce d'autant plus vite que l'HbA_{1c} est élevée. En règle générale un taux d'HbA_{1c} > 9,0 % sous bithérapie orale maximale rend improbable l'efficacité d'une autre thérapeutique que l'insuline. On peut dès lors se demander, surtout si le patient est jeune, s'il ne serait pas plus logique d'entreprendre d'emblée une insulinothérapie qui sera rapidement efficace en cas de bonne adhérence au traitement. N'oublions pas qu'augmenter le nombre de médicaments accroît le risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses et impacte négativement l'observance du patient. Les caractéristiques cliniques des patients plus ou moins susceptibles de bien répondre à des combinaisons particulières restent malheureusement mal définies.

Risque d'hypoglycémies

Il est clair qu'à l'inverse des autres médicaments, les SU et les glinides sont susceptibles d'induire des

hypoglycémies, parfois sévères, et ce d'autant plus que l'objectif glycémique est strict. La plupart des études récentes portant sur des comparaisons SU vs inhibiteurs de la DPP4 ont inclus des patients dont l'HbA_{1c} de départ n'était pas très élevée (~ 7,5 % en moyenne), ce qui aboutit à un contrôle glycémique assez strict (HbA_{1c} ≤ 6,5 %) pendant l'étude. Il n'est donc pas étonnant que les épisodes hypoglycémiques aient été plus fréquents dans le groupe SU, surtout en début de traitement¹⁷. Les études ayant comparé les SU aux agonistes du récepteur du GLP1 qui se sont généralement adressées à des patients moins bien contrôlés au départ (HbA_{1c} > 8,0 %) rapportent moins d'hypoglycémies et aucun épisode sévère¹⁸.

L'évitement des hypoglycémies constitue le principal argument pour privilégier les TZD, les médicaments à effet incrétine ou les inhibiteurs du SGLT2 par rapport aux SU. Bien que les hypoglycémies soient nettement moins fréquentes dans le diabète de type 2 que dans le type 1, elles peuvent constituer un réel handicap, si on vise un très bon contrôle glycémique (HbA_{1c} < 6,5-7,0 %) chez les personnes qui ne peuvent pas se permettre le moindre épisode hypoglycémique en raison de leur âge, de leur profession (chauffeurs routiers, taxi, ...) ou pour toute autre raison.

Risque cardiovasculaire

Pendant une cinquantaine d'années, les autorités de réglementation des médicaments ont accepté d'approuver de nouveaux anti-diabétiques sur base de leur efficacité à faire baisser la glycémie et de leur innocuité à court terme sans se préoccuper de leurs effets sur la morbi-mortalité à plus long terme. Récemment, cette politique a été remise en cause car certaines nouvelles molécules, dont l'action sur la glycémie et marqueurs de risque était *a priori* favorable, se sont avérées augmenter les événements cardiovasculaires. C'est d'ailleurs dans ce contexte que l'EMA a suspendu l'autorisation de mise sur le marché de la rosiglitazone en 2010. Devant ces nouveaux éléments, la législation a été adaptée et il est maintenant obligatoire d'entreprendre une étude de sécurité cardiovasculaire pour toute nouvelle molécule.

Bien que largement utilisées depuis plus de 50 ans, il persiste un doute quant à la sécurité cardiovasculaire des SU. Des données expérimentales *in vitro* et chez l'animal ont montré que ces molécules peuvent, en se liant à la sous-unité SUR2A exprimée sur les myocytes, inhiber le canal K_{ATP} cardiaque, ce qui prévient le processus de préconditionnement ischémique considéré comme un mécanisme de défense vis-à-vis d'une ischémie ultérieure. Plusieurs études observationnelles et méta-analyses suggèrent que, par comparaison à la metformine, les SU pourraient induire une légère augmentation des événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 mais elles comportent trop de biais méthodologiques pour arriver à une conclusion définitive¹⁹. En dehors du très ancien rapport de l'UGDP

(University Group Diabetes Program) dont la méthodologie était critiquable et d'un tout petit sous-groupe de l'étude UKPDS, aucune étude prospective randomisée n'a démontré de surmortalité cardiaque chez les patients traités par sulfonyles. Par ailleurs, les différents SU ayant une affinité variable pour le SUR2A, leurs effets sur les événements cardiovasculaires pourraient différer d'une molécule à l'autre²⁰. Dans la mesure où, aujourd'hui, toutes les sulfonyles sont généralisées, il est peu probable de voir arriver une étude de sécurité cardiovasculaire pour ces molécules car il semble bien tard pour les soumettre aux critères imposés aux nouveaux arrivants. Peut-être que certaines études en cours ayant choisi un SU comme comparateur actif au nouveau médicament pourront apporter une réponse partielle à cette épineuse question.

Durabilité d'action

Une dernière préoccupation à propos des SU est qu'elles pourraient accélérer la dysfonction β -sécrétoire responsable de l'aggravation inéluctable du diabète au fil du temps. Ici aussi, il existe des données *in vitro* en faveur de cette hypothèse et l'étude ADOPT a, en effet, montré que l'échappement à une monothérapie orale survenait plus rapidement avec le glibenclamide qu'avec les agents insulinosensibilisateurs auxquels il était comparé²¹. Il faut cependant reconnaître qu'une partie de cet effet est dû au fait qu'il s'est montré nettement plus efficace pendant la 1^{re} année de traitement et que cet effet d'échappement aux SU n'a pas été observé dans l'étude UKPDS²².

CONCLUSIONS

Sur base de tout ce qui précède, il n'est pas possible de définir une stratégie thérapeutique optimale ni, en dehors de contre-indications claires, de formuler des recommandations précises. On ne peut donc que se ranger au consensus EASD-ADA¹ qui conclut que le choix d'ajouter à la metformine, un SU (ou un glinide), un TZD, un inhibiteur de la DPP4, un agoniste du récepteur du GLP1 ou, sans doute prochainement, un inhibiteur des SGLT2 doit être réfléchi en fonction des caractéristiques du patient, de son mode de vie, de son degré d'implication dans sa maladie et des objectifs glycémiques souhaitables en s'efforçant de préserver une bonne qualité de vie.

La grille d'analyse devrait également tenir compte de la fréquence et des coûts des effets indésirables sérieux des différentes molécules. Si pour les hypoglycémies la cause est entendue, sans recul suffisant quant à la sécurité d'emploi à long terme, à une réduction de la morbidité liée au diabète et aux économies éventuelles qui en découlent, il est difficile de se prononcer.

Il faut donc faire confiance au bon sens des médecins ou leur imposer des contraintes pour orienter leurs prescriptions. Il est évident que si le choix entre un SU et un inhibiteur de la DPP4 est libre, la majorité

des médecins choisira le 2^e qui est d'utilisation plus simple et plus confortable, non seulement pour le patient, mais aussi pour le médecin. Prescrire un médicament susceptible d'induire des hypoglycémies allonge considérablement la consultation car nécessite de longues explications et alourdit la prise en charge.

Il faut également être conscient du fait que la réponse à une molécule donnée est variable d'une personne à l'autre. Le diabète de type 2 est une maladie génétiquement et phénotypiquement hétérogène. On commence à identifier des polymorphismes génétiques prédictifs de l'efficacité de certains médicaments, notamment pour la metformine et les SU mais non encore utilisables en pratique clinique quotidienne. On ne peut donc procéder que par " *trials and errors* " sans tomber dans le piège de l'inertie thérapeutique. Quand un patient ne répond pas ou échappe rapidement à un traitement, il convient d'en essayer un autre et/ou de revoir le diagnostic (possibilité d'un diabète de type 1 lent ou de diabète monogénique).

Le coût des médicaments n'a pas été abordé car c'est le rôle des autorités de santé publique de chaque pays de se positionner sur ce sujet en fonction de ses ressources. Le rapport entre le prix (nécessairement plus élevé) d'un nouveau médicament et sa plus value en termes d'efficacité et de sécurité est évidemment difficile à établir et nécessairement subjectif.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB *et al.* : Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia* 2012 ; 55 : 1577-96 & *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 1364-79
2. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B : Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes - a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012 ; 14 : 762-7
3. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E *et al.* : for the 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
4. White WB, Cannon CP, Heller SR *et al.* for the EXAMINE Investigators : Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1327-35
5. Li L, Shen J, Bala MM *et al.* : Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus : systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014 ; 348 : g2366
6. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE : SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 [Epub ahead of print]
7. Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA : Why do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50 % of renal glucose reabsorption in humans ? *Diabetes* 2012 ; 61 : 2199-204

8. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S *et al.* : Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 499-508
9. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E *et al.* : Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes : A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013 ; 159 : 262-74
10. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB : Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure : A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014 [Epub ahead of print]
11. Yale JF, Bakris G, Cariou B *et al.* : Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013 ; 15 : 463-73
12. The Look AHEAD Research Group : Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 145-54
13. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO *et al.* : Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events : Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 187-92
14. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N *et al.* : Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 2650-64
15. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J : Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 2011 ; 305 : 2532-9
16. Moen MF, Zhan M, Hsu VD *et al.* : Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1121-7
17. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T *et al.* : 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin : a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 ; 380 : 475-83
18. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F *et al.* : Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ; 379 : 2270-8
19. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S *et al.* : Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes : an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011 ; 154 : 602-13 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55754/>)
20. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A *et al.* : Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction : a nationwide study. *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 1900-8
21. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA *et al.* for the ADOPT Study Group : Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2427-43
22. 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

Correspondance et tirés à part :

F. FERY
 Hôpital Erasme
 Service d'Endocrinologie
 Route de Lennik 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : ffery@ulb.ac.be

Travail reçu le 26 avril 2014 ; accepté dans sa version définitive le 27 mai 2014.