
Traitement pharmacologique du diabète de type 2 : mise à jour intérimaire 2016

Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète

La version préliminaire de ce commentaire a été préparée par Ronald Goldenberg MD, FRCPC, FACE, Maureen Clement MD, CCFP, Amir Hanna MB, BCh, FRCPC, FACP, William Harper MD, FRCPC, Andrea Main BScPhm, CDE, Ravi Retnakaran MD, MSc, FRCPC, Diana Sherifali RN, PhD, CDE, Vincent Woo MD, FRCPC, Jean-François Yale MD, CSPQ, FRCPC et Alice Y.Y. Cheng MD, FRCPC au nom du Comité directeur des *Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada*.

Le processus de développement des *Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada* renferme des dispositions entourant la mise à jour des divers chapitres avant la publication de la prochaine révision prévue en 2018 en cas de changements significatifs des données probantes à la base des recommandations (1). Nous avons utilisé un processus de mise à jour similaire à celui adopté lors de la révision 2013 des LDPC, y compris un examen indépendant des méthodes (1), pour formuler les nouvelles recommandations ou apporter des changements aux recommandations existantes.

Depuis la publication des Lignes directrices 2013, plusieurs essais cliniques ont démontré l'innocuité cardiovasculaire globale de trois inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (alogliptine, saxagliptine, sitagliptine) et d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 (lixisenatide) chez les patients atteints de diabète de type 2 qui ont un risque élevé d'événements cardiovasculaires (2-5). On a constaté la non-infériorité de ces médicaments selon les principaux paramètres d'évaluation cardiovasculaires réunis. La saxagliptine a toutefois entraîné une augmentation inattendue du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque qui n'a pas encore été complètement expliquée (2-5). Les résultats du premier essai clinique sur la classe des inhibiteurs du sodium glucose co-transporteur 2 (SGLT2) ont été publiés plus récemment. La supériorité de cette classe de médicaments ayant été démontrée sur le plan cardiovasculaire, un changement de pratique est désormais justifié (6).

L'essai clinique EMPA-REG OUTCOME incluait 7 020 patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire clinique (MCV), à savoir infarctus du myocarde antérieur, maladie coronarienne, angine de poitrine instable, accident vasculaire cérébral ou artériopathie oblitérante périphérique et un DFGe ≥ 30 ml/min. Ces patients ont reçu aléatoirement une certaine dose d'empagliflozine (soit 10 mg ou 25 mg) ou un placebo en plus du traitement habituel. Plus de 98 % de ces patients prenaient des antihyperglycémiques avant de participer à l'essai randomisé, dont 75 % prenant de la metformine. L'HbA1c de départ se situait entre 7 et 10 % avec

une moyenne de 8,1 % ; 82 % des patients étaient atteints de diabète depuis plus de cinq ans (6). Environ 80 % des patients prenaient des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, des statines et de l'acide acétylsalicylique (6).

Le principal paramètre d'évaluation incluait à la fois la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident vasculaire cérébral non fatal. Ces événements furent moins fréquents chez les deux groupes combinés ayant reçu de l'empagliflozine comparativement au groupe ayant reçu un placebo (10,5 % comparativement à 12,1 %; risque relatif : 0,86; $p < 0,001$ pour la non-infériorité, $p = 0,04$ pour la supériorité). La réduction observée au niveau du principal paramètre d'évaluation était surtout due à une réduction de 38 % du risque relatif ($p < 0,001$) de mortalité cardiovasculaire puisqu'on n'a observé aucune réduction du taux d'infarctus du myocarde non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal. Le traitement avec l'empagliflozine a aussi été associé à une réduction de 35 % du risque relatif ($p = 0,002$) d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et à une réduction de 32 % du risque relatif ($p < 0,001$) de mortalité totale. On a aussi observé de modestes bénéfices sur le plan métabolique. L'empagliflozine était en général bien tolérée bien qu'on ait constaté un taux plus élevé d'infections génitales chez les patients traités avec ce médicament (6).

Les résultats de l'essai clinique EMPA-REG OUTCOME s'appliquent au traitement du diabète de type 2 puisque 40 à 60 % de ces personnes meurent de maladies cardiovasculaires. On dispose de peu de données probantes quant aux bénéfices cardiovasculaires des autres antihyperglycémiques chez les patients qui sont aussi atteints de MCV cliniques (7,8). Moins de 2 % des patients ayant participé à l'essai clinique n'avaient pas encore pris d'antihyperglycémiques. Les autres participants étaient généralement atteints de diabète depuis longtemps ; ils recevaient un traitement antihyperglycémiant de base. Les résultats obtenus chez le faible pourcentage de patients n'ayant pas encore pris d'antihyperglycémiques n'ont pas été rapportés. C'est pourquoi on devrait utiliser l'empagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 et de MCV clinique qui reçoivent déjà un traitement

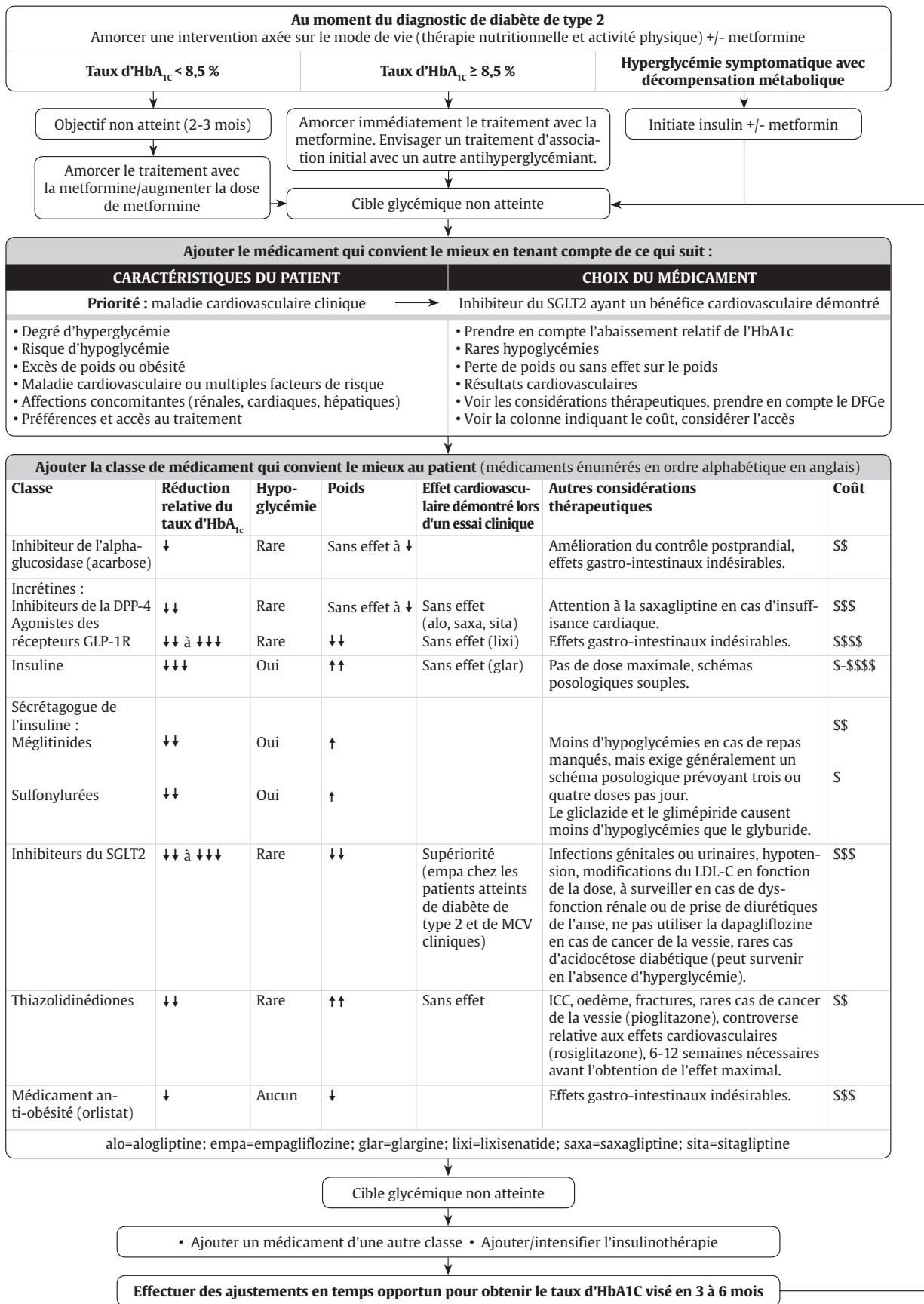
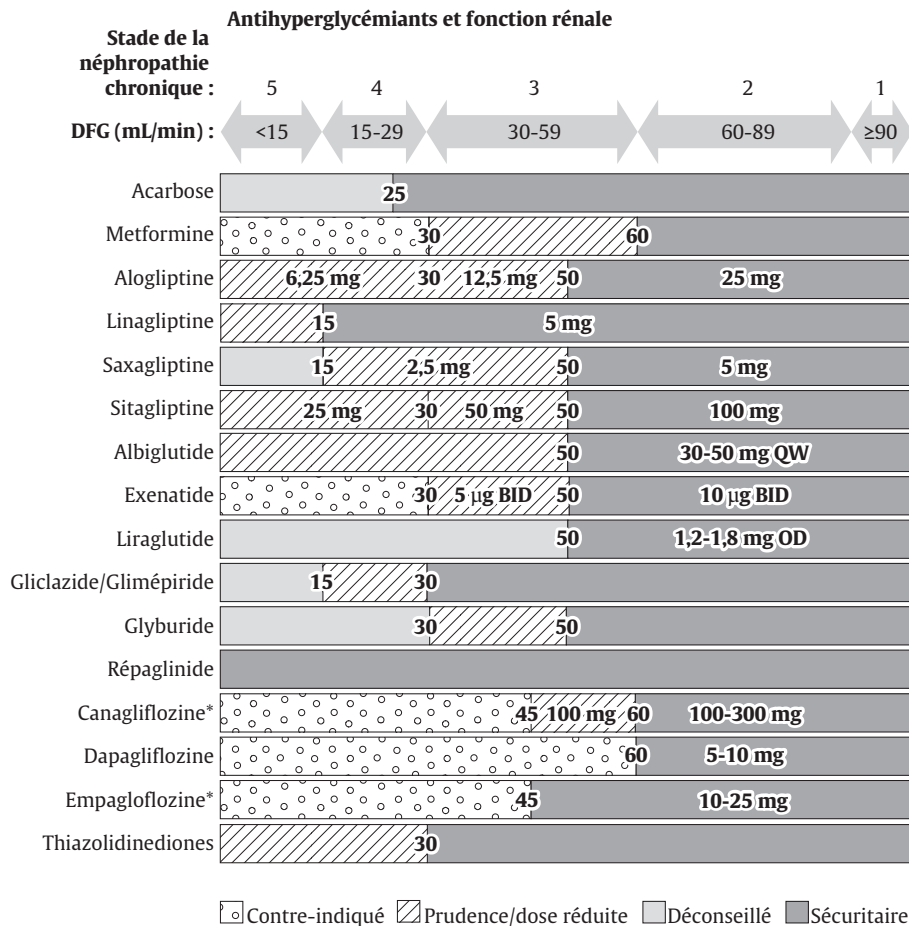


Figure 1. Prise en charge de l'hyperglycémie en présence de diabète de type 2. ICC = insuffisance cardiaque congestive; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; DPP = dipeptidyl peptidase; GLP-1R = récepteur du glucagon-like-protein-1; SGLT2 = sodium glucose co-transporteur 2; MCV = maladie cardiovasculaire; LDL-C = cholestérol lié aux protéines de basse densité



*Ne pas débiter si le DFG est < 60 ml/min/m².

Le médicament peut être continué si le DFG diminue entre 45 et 59 ml/min/m²

Figure 2. Antihyperglycémiant et fonction rénale. d'après la section des précautions de la monographie de produit : DFG, débit de filtration glomérulaire; TZD, thiazolidinédione. Conçu par et utilisé avec l'autorisation de Jean-François Yale, MD, CSPQ

antihyperglycémiant. EMPA-REG OUTCOME est le premier essai clinique complété sur les effets d'un inhibiteur du SGLT2 sur le plan cardiovasculaire. On ignore actuellement si les autres médicaments de cette classe présentent les mêmes bénéfices cardiovasculaires ; d'autres essais cliniques sont en cours à cet égard (9,10). On retrouve un sommaire du traitement de l'hyperglycémie en présence de diabète de type 2 à la Figure 1. Cette figure inclut les résultats de l'essai EMPA-REG OUTCOME pour guider l'ajout d'un antihyperglycémiant en présence de maladie cardiovasculaire clinique et le choix d'un inhibiteur du SGLT2 dont les bénéfices cardiovasculaires ont été démontrés chez cette population de patients. Dans une optique de pharmacothérapie personnalisée chez les patients atteints de diabète de type 2, il faut aussi considérer la présence d'une MCV ou de multiples facteurs de risque et l'effet des divers antihyperglycémiant sur le plan cardiovasculaire. C'est pourquoi la colonne intitulée « Effet cardiovasculaire démontré lors d'un essai clinique » a été ajoutée au tableau traitant de la pharmacothérapie. Seules les données provenant d'études prospectives contrôlées, avec distribution aléatoire, et utilisant un antihyperglycémiant spécifique ont été incluses dans cette colonne. C'est pourquoi on y retrouve, en plus des données des récentes études portant sur les incrétones et les inhibiteurs du SGLT2, les données des essais cliniques ayant révélé l'absence d'effet de l'insuline glargine (11) et des thiazolidinédiones sur le plan cardiovasculaire (12,13).

Recommandations (les changements apportés à celles de 2013 sont en caractères gras)

1. Chez les personnes ayant reçu un **nouveau diagnostic** de diabète de type 2 :
 - i. La metformine peut être utilisée au moment du diagnostic, conjointement avec une modification du mode de vie (catégorie D, consensus).
 - ii. **En présence d'un taux d'HbA_{1c} < 8,5 %** et d'une non atteinte des objectifs glycémiques au cours des 2 à 3 mois suivant les modifications du mode de vie, on doit instaurer la pharmacothérapie avec un agent antihyperglycémiant **en plus de la metformine** [catégorie A, niveau 1A (14)].
 - iii. En présence d'un taux d'HbA_{1c} ≥ 8,5 %, on doit instaurer la pharmacothérapie antihyperglycémiant en même temps que les modifications du mode de vie et envisager l'association de deux médicaments dont l'un pourrait être l'insuline (catégorie D, consensus).
 - iv. Chez les patients souffrant d'hyperglycémie symptomatique avec décompensation métabolique, un traitement antihyperglycémiant initial à base d'insuline **avec ou sans metformine** est recommandé [catégorie D, consensus].
2. La metformine doit être prescrite comme traitement initial **en monothérapie** [catégorie A, niveau 1A (15, 16) pour les patients ayant un excès de poids; catégorie D, consensus pour les patients n'ayant pas d'excès de poids].

3. Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, des antihyperglycémiques d'autres classes, y compris l'insuline, doivent être ajoutés au traitement avec la metformine ou utilisés en association, en tenant compte des renseignements donnés à la figure 1 et au tableau 1 [catégorie D, consensus], et tout ajustement ou ajout d'antihyperglycémiant doit être effectué pour atteindre le taux d'HbA_{1c} visé en trois à six mois [catégorie D, consensus]. (Consulter le Tableau 1, à l'adresse suivante : [Carolyn to add FR URL when received] http://guidelines.diabetes.ca/CDACPG_resources/Ch13_Table1_Antihyperglycemic_agents_type_2_FR_updated_Aug_11.pdf)
4. **Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints chez les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire clinique, il faut ajouter au traitement antihyperglycémiant un inhibiteur du SGLT2 dont les bénéfices thérapeutiques ont été démontrés sur le plan cardiovasculaire pour réduire le risque de mortalité d'origine cardiovasculaire ou autre [catégorie A, niveau 1A pour l'empagliflozine].**
5. **Le choix du traitement pharmacologique additionnel doit être personnalisé en tenant compte des caractéristiques suivantes du patient [catégorie D, consensus] :**
 - Degré d'hyperglycémie
 - Risque d'hypoglycémie
 - Excès de poids ou obésité
 - Maladie cardiovasculaire ou multiples facteurs de risque
 - Affections concomitantes (rénales, insuffisance cardiaque congestive, hépatiques, etc.)
 - Préférences du patient
 - Accès au traitement
6. Lorsque l'insuline basale est ajoutée à un antihyperglycémiant, des analogues de l'insuline à action prolongée (détémir ou glargine) peuvent être administrés, plutôt que l'insuline à action intermédiaire (NPH), pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne et symptomatique [catégorie A, niveau 1A (17-19)].
7. Lorsque l'insuline en bolus est ajoutée à un antihyperglycémiant, des analogues de l'insuline à action rapide peuvent être utilisés, plutôt que l'insuline régulière, pour améliorer le contrôle de la glycémie [catégorie B, niveau 2 (20) et pour réduire le risque d'hypoglycémie [catégorie D, consensus]].
8. Toutes les personnes atteintes de diabète de type 2 qui reçoivent ou amorcent un traitement avec l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline doivent recevoir des conseils sur la prévention, la détection et le traitement de l'hypoglycémie provoquée par les médicaments [catégorie D, consensus].

Références

1. Booth G, Cheng AYY. Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada : Méthodes. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl1): S365-S368.
2. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
3. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
4. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
5. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
7. Smith N, Barzilay J, Kronmal R et al. New-Onset Diabetes and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Diabetes Care* 2006;29:2012-17.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
9. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23.e11.
10. Clinicaltrials.gov. Disponible à l'adresse : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534?term=DECLARE&rank=2>. Consulté le 1er novembre 2015.
11. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4):319-28.
12. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D et al. 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.
13. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al, for the RECORD Study Group. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
17. Sumeet R, Singh SR, Ahmad F, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385-97.
18. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD005613.
19. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184-9.
20. Manucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:53-9.