

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 Gillian Booth MD, FRCPC, Lorraine Lipscombe MD, MSc, FRCPC, Sonia Butalia MD, MSc, FRCPC, Kaberi Dasgupta MD, MSc, FRCPC, Dean Eurich PhD, MSc, Ronald Goldenberg MD, FRCPC, FACE, Nadia Khan MD, MSc, FRCPC, Lori MacCallum BScPhm, PharmD, CDE, Baiju Shah MD, PhD, FRCPC, Scot Simpson BScPhm, PharmD, MSc et Robyn L. Houlden 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.

Les Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada (LDPC) sont officiellement mises à jour selon un cycle de 5 ans dans le but d'offrir des recommandations détaillées, fondées sur des données probantes, aux professionnels des soins de santé (1). Des mises à jour intérimaires sont toutefois publiées à la lumière de nouvelles données probantes pouvant avoir une incidence sur la pratique, comme ce fut le cas lors de la publication de l'essai *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event (EMPAREG OUTCOME)* (2). Cet essai a démontré l'effet cardio-protecteur de l'empagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire clinique. La présente mise à jour intérimaire est une révision de la recommandation antérieure; elle fait suite à la publication de l'essai *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)* (3).

Depuis la dernière mise à jour (4), une seconde publication issue de l'essai EMPAREG OUTCOME a été publiée. Celle-ci réaffirmait les bénéfices cliniques de l'empagliflozine chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire préexistante (5). Lors de la première publication de cet essai, en 2015, on rapportait un nombre significativement inférieur d'événements cardiovasculaires indésirables chez les sujets recevant de l'empagliflozine plutôt qu'un placebo, y compris des taux inférieurs d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (2). Lors de la seconde analyse, l'empagliflozine a aussi été associée à une réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive (4,1% vs 2,7%) (HR 0,65; 95% IC 0,50 à 0,85; $p < 0,002$). Ce résultat correspond à un nombre de sujets à traiter de 71 pendant 3 ans ou 213 pendant un an (5). Bien que ce résultat soit convaincant, on attend les résultats d'autres essais sur les inhibiteurs du sodium-glucose co-transporteur 2 (SGLT2) pour confirmer un tel bénéfice.

De nouvelles analyses publiées en juin 2016 ont démontré un risque significativement plus faible de complications rénales chez les personnes recevant de l'empagliflozine

(6). Après une période d'observation médiane de 3,1 ans, l'ensemble des participants du groupe empagliflozine présentait un nombre significativement plus faible de complications microvasculaires que ceux du groupe placebo. Cela était surtout dû au ralentissement de la progression de la macroalbuminurie, du doublement de la créatinine sérique et de l'instauration d'une thérapie rénale de remplacement. On a observé une réduction de 38% à 55% du risque relatif chez le groupe empagliflozine (6).

L'essai LEADER, publié en juin 2016, a démontré les bénéfices du liraglutide, un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (agoniste des récepteurs du GLP-1) chez une population similaire à celle utilisée lors de l'essai EMPAREG OUTCOME. Il s'agissait en effet de patients à risque élevé, atteints de diabète de type 2 (3). L'essai LEADER comportait 9 340 patients atteints depuis longtemps de diabète de type 2 (durée médiane de 12,8 ans) ayant un taux d'hémoglobine glycosylée (A1C) $\geq 7\%$. La majorité des participants (81%) étaient âgés de 50 ans ou plus; ils présentaient au moins une condition cardiovasculaire co-existante (maladie coronarienne, maladie cérébrovasculaire, maladie artérielle périphérique, insuffisance cardiaque chronique ou néphropathie chronique de stade 3 ou plus). Le reste des participants étaient âgés de 60 ans ou plus; ils présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire co-existant. Les participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir, soit 1,8 mg de liraglutide (ou la dose maximale tolérée) ou un placebo apparié. Ces composés ont été administrés par voie sous-cutanée, une fois par jour, tout en poursuivant le traitement standard. Après un suivi médian de 3,8 ans, on a observé le critère d'évaluation principal, à savoir un infarctus du myocarde non fatal, un accident vasculaire cérébral non fatal ou une mortalité cardiovasculaire, chez un plus faible nombre de patients du groupe liraglutide que du groupe placebo (13% et 14,9%, respectivement; HR 0,87, 95% IC 0,78 à 0,97). Ce résultat respecte à la fois les critères statistiques de non infériorité ($p < 0,001$) et de supériorité ($p = 0,01$) et correspond à un nombre de sujets à traiter de 66 pendant 3 ans ou 198 pendant un an. Les taux de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues étaient en outre

significativement plus faibles chez le groupe ayant reçu le liraglutide que chez le groupe placebo (4,7 % vs 6 %; HR 0,78, 95 % IC 0,66 à 0,93; et 8,2 % vs 9,6 %; HR 0,85, 95 % IC 0,74 à 0,97, respectivement). Le taux de complications microvasculaires était également inférieur, surtout en raison du plus faible nombre d'événements néphrologiques. On n'a toutefois observé aucune réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les personnes prenant le liraglutide, contrairement aux résultats de l'essai EMPA-REG OUTCOME.

Les résultats entourant les critères d'évaluation intermédiaires étaient également plus favorables chez le groupe recevant le liraglutide plutôt qu'un placebo. Ainsi, chez le groupe traité, on observait un taux d'A1C plus faible de 0,4 % en moyenne, une perte de poids supérieure de 2,3 kg et une tension systolique plus faible de 1,2 mmHg. Un plus grand nombre de participants du groupe liraglutide avait discontinué la médication en raison d'effets secondaires indésirables (surtout gastro-intestinaux). On observait plus fréquemment une lithiase biliaire aiguë chez les patients recevant le liraglutide, tandis qu'on observait plus d'hypoglycémies sévères dans le groupe placebo, probablement à cause d'une plus grande utilisation d'insuline et de sulfonylurées dans ce dernier groupe.

Parmi les nombreuses forces de l'essai LEADER, notons qu'il s'agissait d'une étude randomisée contrôlée par placebo, menée à double insu, et aussi que les résultats de l'étude ont été évalués chez presque tous les participants. Le statut vital a été constaté chez presque tous les participants (99,7 %) ; 96,8 % d'entre eux se sont présentés au contrôle final, ont contribué aux résultats de l'étude ou étaient décédés. Parmi les limites de cet essai, on note une durée insuffisante pour tirer des conclusions sur l'innocuité à long terme. Par exemple, l'essai LEADER ne visait pas à évaluer les effets du liraglutide sur le risque de cancer. On a observé un nombre plus élevé, mais non significatif, de cas de cancer du pancréas dans le groupe liraglutide, tandis qu'on a observé un nombre plus élevé de cancers non pancréatiques dans le groupe placebo. Très peu de cas de cancer du pancréas ont été constatés globalement (0,3 % et 0,1 % dans les groupes liraglutide et placebo, respectivement). Une autre limite de cet essai réside dans le fait qu'on avait recruté uniquement des participants de plus de 50 ans présentant une condition cardiovasculaire ou des risques cardiovasculaires. Les résultats de l'essai LEADER ne peuvent donc être généralisés aux individus plus jeunes atteints de diabète de type 2 qui ont un plus faible risque de maladies cardiovasculaires. Même si l'essai EMPA-REG OUTCOME permettait de recruter des participants de moins de 50 ans, il est important de souligner que les distributions d'âge sont similaires dans les deux essais puisqu'un faible pourcentage de sujets de l'essai EMPA-REG OUTCOME étaient âgés de moins de 50 ans (2).

Les résultats des analyses entourant les sous-groupes de l'essai LEADER doivent être interprétés avec prudence, compte tenu du faible nombre de patients et d'événements observés. Ainsi, l'analyse du sous-groupe de prévention primaire laisse supposer que ces patients ont retiré moins de bénéfices du liraglutide que ceux ayant une maladie cardiovasculaire pré-existante (3). Aucune conclusion ne peut toutefois être tirée quant à la sécurité et à l'efficacité du liraglutide en prévention

primaire compte tenu qu'on a observé seulement 137 des 1302 événements (10,5 %) correspondant au critère d'évaluation principal chez le sous-groupe de 1 742 sujets sans maladie cardiovasculaire (18,7 % du total) (3). Par ailleurs, seulement 8,9 % des sujets présentaient une néphropathie chronique (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²) en l'absence de maladie cardiovasculaire ; le taux d'événements observés dans ce faible sous-groupe n'a pas été rapporté. Compte tenu que seulement 3,9 % des patients n'avaient jamais pris d'antihyperglycémiant et qu'on a observé uniquement 4 % des événements primaires chez cette population, on peut supposer que les résultats de l'essai LEADER s'appliquent uniquement aux patients dont le traitement nécessite l'ajout d'un agent antihyperglycémiant.

Compte tenu que l'essai LEADER est une étude contrôlée par placebo ne permettant pas de comparaison directe entre divers agents, aucune conclusion ne peut être tirée quant aux propriétés cardio-protectrices du liraglutide comparativement à celles d'autres agents de classes différentes, comme l'empagliflozine, ou à d'autres agents de la même classe. L'essai *Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome* (ELIXA) n'a démontré aucun effet cardiovasculaire bénéfique de la lixisénatide chez les patients à risque élevé atteints de diabète de type 2 (7). Il existe d'importantes différences entre les populations ayant participé à ces deux études, compte tenu des critères d'éligibilité. Par exemple, les taux de départ de l'A1C étaient plus élevés chez les participants de l'essai LEADER que chez ceux de l'essai ELIXA. On ignore si les différences entre les résultats de ces deux essais sont dus à l'utilisation de méthodologies différentes ou aux différents effets cardiovasculaires de médicaments de la classe des agonistes des récepteurs du GLP-1. Finalement, comme c'est le cas dans la plupart des études sur les résultats cardiovasculaires, la durée de l'essai ELIXA était insuffisante pour permettre la détection d'effets indésirables à plus long terme. L'inclusion de patients en meilleure santé relative dans les essais cliniques peut entraîner une sous-estimation des dangers potentiels des thérapies.

L'algorithme révisé dû traitement de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 est illustré à la Figure 1. La présente mise à jour intègre à la fois les résultats des essais LEADER et EMPA-REG OUTCOME. Tel que souligné dans la précédente mise à jour, la présence de maladie cardiovasculaire clinique et les effets des agents antihyperglycémiant sur les résultats cardiovasculaires doivent être considérés en toute priorité lors de l'ajout d'un agent antihyperglycémiant chez les patients atteints de diabète de type 2. Dans l'algorithme de traitement (figure 1), on recommande maintenant l'ajout d'un agent antihyperglycémiant ayant des bénéfices cardiovasculaires démontrés, comme l'empagliflozine ou le liraglutide, lorsque les cibles glycémiques ne sont pas atteintes chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire clinique. La figure 1 fournit des renseignements complémentaires sur les agents pour lesquels on dispose de résultats d'essais cardiovasculaires (supériorité, neutralité ou infériorité). Le Comité des lignes directrices continuera d'évaluer les nouvelles données probantes et de mettre à jour les recommandations et l'algorithme au fur et à mesure que des essais sur les résultats cardiovasculaires d'agents antihyperglycémiant seront publiés.

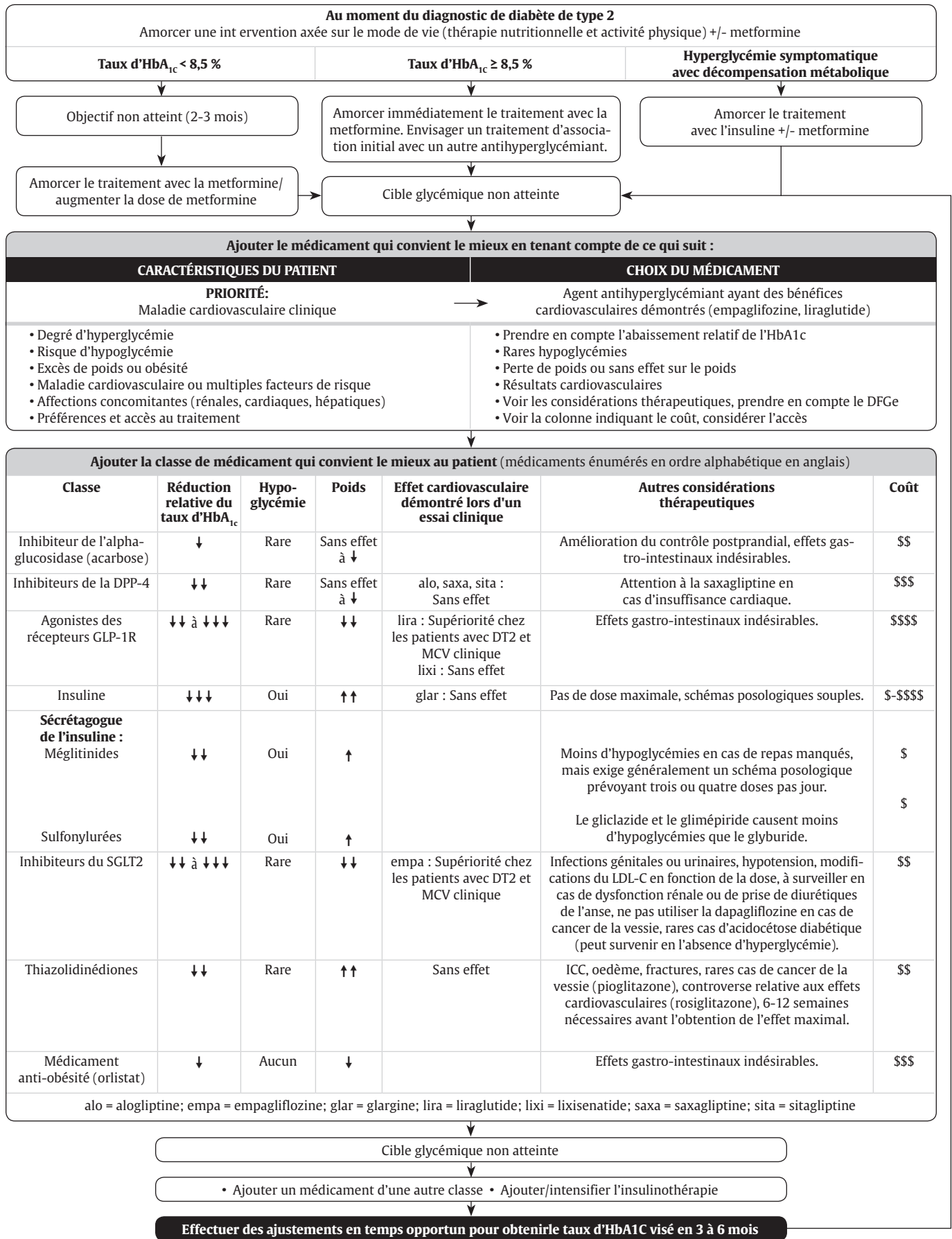


Figure 1. Prise en charge de l'hyperglycémie en présence de diabète de type 2. ICC = insuffisance cardiaque congestive; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; DPP = dipeptidyl peptidase; GLP-1R = récepteur du glucagon-like-protein-1; SGLT2 = sodium glucose co-transporteur 2; MCV = maladie cardiovasculaire;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

Recommandations (les modifications apportées à la mise à jour antérieure de 2016 sont en 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 (8)].
 - 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 (9,10) 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 antihyperglycémiant 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 : <http://guidelines.diabetes.ca/update> \t "_blank" <http://guidelines.diabetes.ca/update>)
4. **Lorsque les cibles glycémiques ne sont pas atteintes chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire clinique, il faut ajouter un agent antihyperglycémiant ayant des bénéfices cardiovasculaires démontrés pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (catégorie 1, niveau 1A pour l'empagliflozine (2); catégorie 1, niveau 1A pour le liraglutide si ≥ 50 ans (3); niveau D, consensus pour le liraglutide si < 50 ans).**
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 (11–13)].

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 (14) 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].

References

1. Booth G, Cheng AYY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada: Methods. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl. 1):S4–7.
2. 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.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. for the LEADER steering committee on behalf of the LEADER trial investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic management of type 2 diabetes: 2016 interim update. *Can J Diabetes* 2016;40:193–5.
5. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, EMPA-REG OUTCOME trial investigators, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526–34.
6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. for the EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–34.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.