



Pr Jacques Philippe
Genève



Pr Roger Lehmann
Zurich

FLASH POINT : DIABÈTE

Deux études actuelles

Nouveautés dans le diabète et conséquences pratiques

Une nouvelle cause de diabète

L'avancée formidable dans l'immunothérapie du cancer a généré des espoirs chez les patients atteints de multiples types de cancer et particulièrement ceux qui sont réfractaires à la chimiothérapie habituelle. Avec l'utilisation de plus en plus fréquentes de ces substances inhibitrices de points de contrôle immunitaire (ICI), de nombreux effets secondaires sont apparus et parmi ceux-là des endocrinopathies. Bien que les plus communes soient les dysthyroïdies, pratiquement tous les organes endocriniens peuvent être touchés.

L'apparition d'un diabète autoimmunitaire, similaire au diabète de type 1 en fait partie et a été décrite chez moins de 1% traités avec ces inhibiteurs tels que pembrolizumab, nivolumab, et ipilimumab par exemple. La combinaison de deux ICI augmente légèrement le risque de survenue de diabète autoimmunitaire qui peut être soit avec soit sans décompensation acidocétosique. La majorité des

patients n'a pas d'anticorps anti-ilôts, anti-IA2 ou anti-GAD présents. Avec l'augmentation de l'utilisation des ICI, il est probable que le nombre de cas de diabète cliniquement similaires à un diabète de type 1 devienne plus fréquent. Par conséquent les cliniciens devraient connaître cet effet secondaire et avertir leurs patients du risque de diabète avec comme manifestations, une polydipsie, une polyurie et une perte de poids. En cas d'apparition de ces symptômes le patient devrait immédiatement alerter son médecin pour vérifier une glycémie.

Références :

1. Godwin JL et al. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *J Immunother Cancer* 2017;5:40-6
2. Hugues J et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care* 2015;38:55-7

Quel est le traitement médicamenteux idéal pour le diabète de type 2 en 2018?

La prise en charge du diabète de type 2 s'est considérablement complexifiée au cours des dix dernières années. En effet, la disponibilité de nouveaux traitements mais aussi la disparition progressive d'autres (Glitazone et inhibiteurs des alpha-glucosidases sont de moins en moins utilisées en Suisse) ont rendu perplexes de nombreux cliniciens par rapport au meilleur choix des traitements médicamenteux.

Le traitement idéal devrait être très efficace au niveau du contrôle glycémique et favoriser une amélioration des facteurs de risque cardiovasculaires tels que la tension artérielle (TAH), la dyslipidémie, le tour de taille et le poids sans être accompagné d'effets secondaires majeurs tels que l'hypoglycémie, la prise de poids ou autres désagréments gastro-intestinaux. En outre, un bon traitement devrait s'accompagner d'une diminution des complications aussi bien microangiopathiques que macroangiopathiques d'une part par l'effet favorable sur le contrôle glycémique mais aussi par son effet propre; enfin le coût devrait être le moins élevé possible pour le patient et la société. Bien entendu, aucun des traitements disponibles ne remplit toutes les conditions précitées; par conséquent, une combinaison de traitements avec un rapport coût/

bénéfice le plus favorable possible doit être envisagée. C'est dans ce contexte que trois études d'intervention récentes ont été publiées, des études CVOT-CANVAS (1), DURATION-8 (2) et AWARD-10 (3). Ces trois études avaient pour but d'examiner l'efficacité d'une combinaison de gliflozine (inhibiteur SGLT-2) et d'analogue du GLP-1 sur la base d'un traitement de metformine avec ou sans autres antidiabétiques oraux.

Réduction de la morbidité et la mortalité cardiovasculaires

La combinaison d'un analogue du GLP-1 avec une gliflozine n'est pas encore admise pour le remboursement en Suisse et reste rare dans le monde, malgré ses avantages potentiels dans le traitement du diabète de type 2. En effet, ces deux traitements sont efficaces sur le contrôle glycémique et accompagnés d'une perte de poids sans engendrer d'hypoglycémies. Outre les effets sur le poids, ces deux types de traitements influencent aussi favorablement certains facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertension artérielle. Enfin, ces deux classes thérapeutiques ont été associées avec une réduction de la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, en tout cas par l'intermédiaire de l'empagliflozine et de la canagliflozine pour les gliflozines et du liraglutide et du sémaglutide pour les analogues du GLP-1. Il était donc cliniquement tout à fait logique

d'investiguer l'efficacité d'une combinaison gliflozine / analogue du GLP-1, particulièrement en combinaison avec la metformine.

Maximiser l'efficacité biologique

Cette combinaison de traitements a aussi une logique physiopathologique; en effet les cibles du traitement sont complémentaires. D'une part la metformine inhibe la production hépatique de glucose et d'autre part les gliflozines augmentent l'excrétion urinaire du glucose en augmentant malheureusement les concentrations de glucagon. Les analogues du GLP-1 sont bien complémentaires par leur action stimulatrice de la sécrétion d'insuline et inhibitrice de la sécrétion de glucagon. L'ensemble des cibles visé par cette combinaison, le foie, le rein et le pancréas permet donc de maximiser l'efficacité biologique.

Étude AWARD-10

Dans ce contexte, l'étude récente AWARD-10 a examiné l'efficacité du dulaglutide 0,75 mg ou 1,5 mg en injection sous-cutanée hebdomadaire en combinaison avec soit la canagliflozine, la dapagliflozine ou l'empagliflozine avec ou sans metformine.

Trois groupes de 140 patients ont ainsi été investigués: un groupe recevant le dulaglutide 0,75 mg avec une gliflozine plus ou moins metformine, un groupe recevant du dulaglutide 1,5 mg avec une gliflozine plus ou moins metformine et enfin un groupe ne recevant qu'une gliflozine plus ou moins metformine. A la fin de l'étude le groupe recevant 0,75 mg de dulaglutide avait une baisse d'hémoglobine glyquée de 1,21%, le groupe recevant du dulaglutide 1,5 mg de 1,34% et les patients sous gliflozine plus ou moins metformine de 0,54%. L'ajout du dulaglutide 1,5 mg abaissait donc l'HbA_{1c} de 0,8% et la dose de 0,75 mg de 0,7% par rapport aux patients contrôle. L'ensemble des traitements a été bien toléré mis à part une augmentation des effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, diarrhées et rares vomissements) chez les patients recevant le dulaglutide; un seul épisode d'hypoglycémie sévère a été rapporté avec 0,75 mg de dulaglutide. Au bout de 24 semaines, le traitement par dulaglutide 1,5 mg s'accompagnait d'une perte pondérale de 3,1 kg; avec 0,75 mg de 2,6 kg, mais les patients contrôle perdaient aussi 2,1 kg.

Études CVOT-CANVAS et DURATION-8

Les deux autres études CVOT-CANVAS et DURATION-8, sans les détailler, s'accompagnaient de résultats similaires. Même si l'efficacité de la combinaison des trois traitements n'est pas additionnelle par rapport à ce qui est observé avec chaque monothérapie, il est certain que les effets, aussi bien au niveau du contrôle glycémique, du poids, de la tension artérielle et des effets secondaires sont certainement les plus favorables de toute la pharmacopée antidiabétique. Beaucoup de questions restent en suspens, notamment l'efficacité et les effets secondaires à long terme de ces combinaisons avec des coûts associés relativement importants. Néanmoins, cette trithérapie est certainement actuellement un des meilleurs choix disponibles dans la prise en charge des patients obèses diabétiques.

Références :

1. Fulcher G et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:82-91
2. Frias JP et al. Exenatide once-weekly plus dapagliflozin once-daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8) : a 28-week, multicentre, double-blind phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-16
3. Ludvik B et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10) : a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 (on line)

Pr Jacques Philippe

Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Genève
Jacques.Philippe@hcuge.ch

Pr Roger Lehmann

UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Roger.Lehmann@usz.ch

✚ Conflit d'intérêts :

Pr J. Philippe : subside de recherche de NovoNordisk et participation d'Advisory Boards et honoraires de conférencier avec Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca et Johnson & Johnson

Pr R. Lehmann : participation d'Advisory Boards et honoraires de conférencier avec Novo Nordisk, Sanofi, MSD, Boehringer Ingelheim, Servier et Astra Zeneca