

MISE À JOUR DE PRATIQUE CLINIQUE EN DIABÈTE ET DU ENDOCRINOLOGIE



LMC

Editor
Ronnie Aronson
MD, FRCPC, FACE

**ONTARIO
BARRIE**

Suzan Abdel-Salam
Hani Alasaad
Vanessa Davies (PA)

BAYVIEW

Ronnie Aronson
Andrew Boright
Loren Grossman
Priya Narula (PA)
Samantha Sandler
Oren Steen
George Steiner
Adam Telner

BRAMPTON

Harpreet Bajaj
Nupur Bahl
Prakash Chandra

ETOBICOKE

Hasnain Khandwala
Nadeem Aslam
Amanda Ferrao (PA)
Jon Vecchiarelli

MARKHAM

Nikhil Gupta
Nupur Aggarwal (PA)
John Mihailidis

OAKVILLE

Alex Abitbol
Sam Farah
D. Y. Twum-Barima
Anh Tran (PA)

THORNHILL

Julie Daitchman
Ronald Goldenberg
Gloria Rambaldini
David Sionit
Robert Schlosser
Nina Wine
Rachel Shekman (PA)

**QUEBEC
MONTRÉAL**

Nahla Aris-Jilwan
Waheed Rehman
Nouhad Saliba
Zeina Yared

**ALBERTA
CALGARY**

Aashna Gill
Akshay Jain
Buki Olubaniyi
Stuart Ross

Quel est le prochain choix thérapeutique après la metformine?



Oren Steen
MD, FRCPC



David Sionit
MD



Ronald Goldenberg
MD, FRCPC, FACE



Ronnie Aronson
MD, FRCPC, FACE

Des mesures de mode de vie sain continuent de former la base centrale de la gestion du diabète de type 2 (T2DM). Toutefois, comme la fonction des cellules bêta se dégrade avec le temps, la pharmacothérapie devient en général nécessaire. Un sondage canadien effectué auprès de 479 médecins traitants indique que nos approches actuelles ne permettent qu'à la moitié de nos patients d'atteindre leurs objectifs glycémiques (définis dans la présente étude comme $A1C \leq 7,0\%$).¹ Notre agent antihyperglycémique de première ligne pour T2DM est la metformine, sauf contre-indications telles que PFC avancée.

Le choix d'agents anti-hyperglycémiques additionnels est fonction des caractéristiques du patient et de l'agent:

- 1 telles que le degré d'hyperglycémie
- 2 l'efficacité et la durabilité hypo glycémiantes
- 3 le risque d'hypoglycémie
- 4 l'effet sur le poids
- 5 la fonction rénale
- 6 les effets secondaires
- 7 le coût et la couverture médicale (Figure 1).

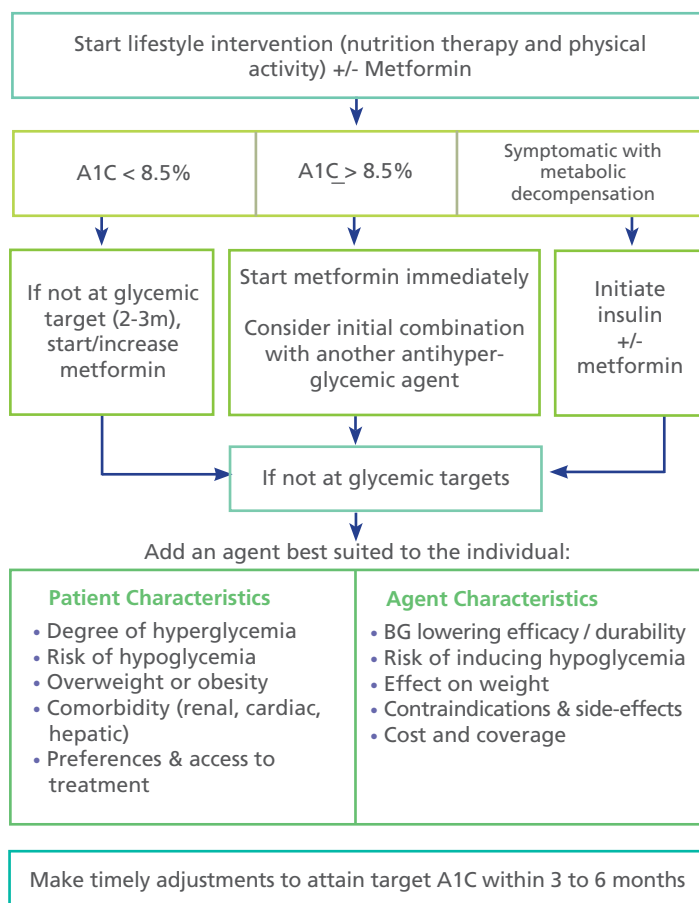


Figure 1 Algorithme ACD pour pharmacothérapie du diabète T2DM.

Le médicament idéal pour de nombreux patients réduirait efficacement A1C avec une bonne durabilité, présenterait un faible risque de déclenchement hypoglycémique, un effet bénéfique sur le poids corporel et une bonne tolérance par le patient.

Considerations when choosing a second-line agent

Class	A1C Lowering	Hypo-glycemia	Weight	Other therapeutic considerations	Cost
α -glucosidase inhibitor (acarbose)	↓	Rare	neutral to ↓	Improved postprandial control, GI side-effects	\$\$
Incretin agents: DPP-4 Inhibitors GLP-1 RAs	↓↓ to ↓↓↓↓	Rare Rare	neutral to ↓ ↓↓	GI side-effects	\$\$\$ \$\$\$\$
Insulin	↓↓↓	Yes	↑↑	No dose ceiling, flexible regimens	-\$-\$\$\$\$
Insulin secretagogues: Meglitinide Sulfonylurea	↓↓ ↓↓	Yes* Yes	↑ ↑	gliclazide and glimepiride associated with less hypoglycemia than glyburide	\$\$ \$
SGLT2 inhibitors	↓↓ to ↓↓↓↓	Rare	↓↓	UTIs, GTIs, hypotension, restriction/caution with loop diuretics, do not initiate with eGFR < 60	\$\$\$
TZDs	↓↓	Rare	↑↑	CHF, edema, fractures, rare bladder cancer (pioglitazone), CV controversy (rosiglitazone), 6-12 weeks required for maximal effect	\$\$
Weight loss agent (orlistat)	↓	None	↓	GI side effects	\$\$\$

Figure 2: Sélection d'un agent de seconde ligne

Inhibiteurs SGLT2

Au niveau des reins, le processus naturel permet le filtrage du glucose via le glomérule, dont la majorité est réabsorbée dans le tubule proximal via les protéines de transport SGLT2. En inhibant simplement SGLT2, il est possible de bloquer la réabsorption du glucose filtré et la glycosurie survient si le taux de glucose plasmatique est supérieur à 4 à 5 mmol/L.

Deux inhibiteurs SGLT2 sont actuellement approuvés au Canada : canagliflozine (Invokana®) et dapagliflozine (Forxiga®). Ceux-ci sont disponibles sous forme de formulations orales et font l'objet d'une posologie unique quotidienne. Ajouté à la metformine, leur action provoque généralement une réduction du taux A1C de l'ordre de 0,7 à 1 % (Figure 3). Leur mécanisme d'action glycosurique permet également une perte journalière de 60 à 100 gm/jour ; à 4 kCal/gm, ceci entraîne une perte journalière de 240 à 400 kCal/jour. La perte de poids résultante typique va de 2,1 à 3,6 kg au bout de 6 mois d'utilisation (Figure 3). Sauf s'ils sont combinés à l'insuline ou

à des secrétagogues de l'insuline, ces agents ne provoquent généralement pas d'hypoglycémie. Les inhibiteurs SGLT2 exercent aussi des bienfaits sur la tension artérielle, d'environ 4 mm Hg pour la tension systolique et de 2 mm Hg pour la

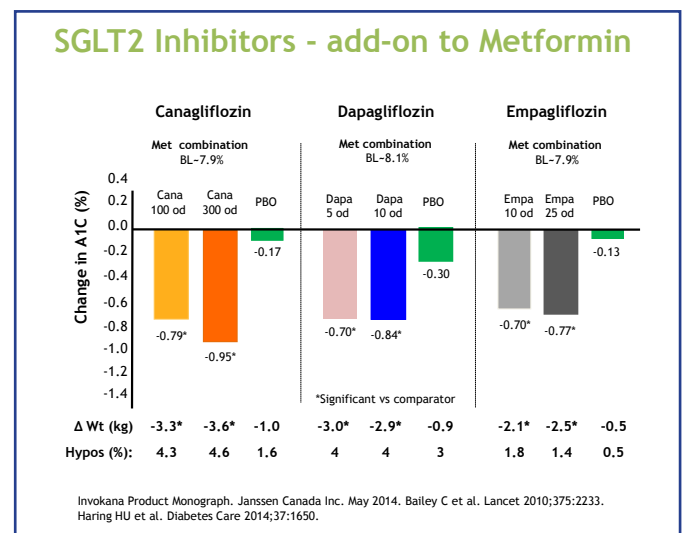


Figure 3: Effets glycémiqes des inhibiteurs SGLT2 en tant que complément de la metformine

tension diastolique.² Une méta-analyse de trois études comparant les inhibiteurs SGLT2 aux sulfonyles en tant que complément de la metformine a relevé un léger bienfait A1C (-0,12 %) à la faveur des inhibiteurs SGLT2 (Figure 4). Les principaux avantages ont toutefois été observés parallèlement à une perte de poids (-4,81 kg c. SU), une réduction de la TAS (-5,1 mmHg c. SU), ainsi qu'une réduction de 88 % du risque d'hypoglycémie (Figure 4). Les inhibiteurs SGLT2 sont très bien tolérés, bien que les réactions indésirables les plus fréquentes auxquelles il faut prendre garde incluent les infections mycosiques génitales, les infections des voies urinaires et la déplétion volémique. Le risque de déplétion volémique est au plus haut chez les patients présentant un taux eGFR inférieur à 60 mL/min, âgés de 75 ans ou plus, et utilisant des diurétiques de l'anse. Leur mécanisme d'action reposant sur la filtration glomérulaire du glucose, ceux-ci ne doivent pas être initiés si le taux eGFR est inférieur à 60 mL/min. Des essais endpoint cardiovasculaires réguliers aideront à déterminer l'innocuité cardiovasculaire de cette classe.

Inhibiteurs DPP-4

Les inhibiteurs DPP-4 agissent en bloquant les actions de l'enzyme qui inactive GLP-1. Ils déclenchent une augmentation de la sécrétion d'insuline et empêchent la libération de glucagon. Puisqu'ils augmentent GLP-1 à des taux physiologiques (comparé aux taux pharmacologiques observés avec les agonistes du récepteur GLP-1), ils n'ont pas le même pouvoir de réduction d'A1C que leurs homologues agonistes du récepteur GLP-1. Leur taux de réduction A1C moyen est de l'ordre de 0,6 à 0,7 %.³ Sitagliptine (Januvia®), saxagliptine (Onglyza®) et linagliptine (Trajenta®) sont les trois inhibiteurs DPP-4 approuvés au Canada. Ils sont également disponibles sous forme de comprimés expérimentaux à dose fixe à la metformine, qui peuvent aider à renforcer l'observance thérapeutique. Les inhibiteurs DPP-4 et la plupart des préparations FDC sont couverts par les formulaires provinciaux en Ontario, au Québec et en Alberta. Des essais comparatifs directs comparant DPP-4i aux SU montrent une réduction A1C semblable sur 1 à 2 ans, avec un taux hypoglycémique moindre et typiquement une différence pondérale de 2,5 kg par rapport aux SU. Des essais endpoint cardiovasculaires tels que SAVOR et TECOS viennent appuyer l'innocuité cardiovasculaire de cette classe.

“ Des essais comparatifs directs comparant DPP-4i aux SU montrent une réduction A1C semblable sur 1 à 2 ans, avec un taux hypoglycémique moindre et typiquement une différence pondérale de 2,5 kg par rapport aux SU ”

Les inhibiteurs DPP-4 présentent un profil de tolérance semblable à un placebo. Il existe des cas rapportés de pancréatite post-commercialisation, mais une association n'a jamais été prouvée.

Agonistes du récepteur GLP-1

Un autre membre de la famille incrétines de thérapies complémentaires à la metformine sont les agonistes du récepteur GLP-1.

Celles-ci incluent, au Canada, exénatide (Byetta®) et liraglutide (Victoza®), ainsi que dulaglutide, lixisenatide et albiglutide dans d'autres régions du monde. GLP-1 est une hormone naturelle libérée par l'intestin durant les repas et aide à maintenir une glycémie normale en stimulant la sécrétion d'insuline glucose-dépendante, en inhibant la sécrétion de glucagon postprandial, en augmentant la sensation de satiété, et en retardant l'évacuation gastrique. Les agonistes du récepteur GLP-1 offrent les mêmes effets ainsi que plus de puissance et de durabilité produisant une baisse moyenne d'A1C de 1 %.^{2,4} L'un des effets secondaires plus recherchés de ces médicaments est qu'en ralentissant l'évacuation gastrique et en augmentant la sensation de satiété, ils favorisent une perte pondérale de 1,5 à 2,5 kg mais, à la lumière de notre expérience clinique, il se peut que les patients constatent une perte de poids encore plus importante.

“ ils favorisent une perte pondérale de 1,5 à 2,5 kg mais, à la lumière de notre expérience clinique, il se peut que les patients constatent une perte de poids encore plus importante. ”

Quelques-uns des effets secondaires indésirables incluent nausée et vomissements, irritation du site injection et éventuelle éruption cutanée. Afin de renforcer le profil de tolérance, les patients doivent commencer par une posologie minimale et augmenter ensuite les doses (par ex. commencer par 0,6 mg de

liraglutide par jour pendant une semaine, puis augmenter à 1,2 mg pendant une semaine, puis passer à la dose maximale de 1,8 mg par jour si la dose précédente est bien tolérée et si l'objectif glycémique n'est toujours pas atteint). Là encore, bien qu'il y ait des cas de pancréatite rapportés post-commercialisation avec cette classe, une association n'a pas été prouvée. Un autre obstacle patient est le fait que ces thérapies sont uniquement disponibles sous forme injectable. Néanmoins, la vérification que des tailles d'aiguille inférieures disponibles (par ex. injecteur à aiguille de type stylo 32G/4 mm) sont généralement indolores peut aider à surmonter toute angoisse liée aux injections.

Les résultats d'essais endpoint réguliers sont attendus pour répondre à la question de l'innocuité cardiovasculaire de cette classe. La fonction rénale peut influencer sur le choix d'un traitement par un agoniste du récepteur GLP-1. La prudence est de mise lors de l'introduction ou de l'augmentation de doses d'exénatide de 5 à 10 µg dans le cadre d'une insuffisance rénale modérée (30-50 mL/min eGFR) avec contre-indication si eGFR < 30 mL/min. Bien que la liraglutide se soit révélée efficace et sûre chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, elle n'est pas actuellement recommandée au Canada pour les individus présentant un taux d'eGFR inférieur à 50 mL/min.² En termes de couverture d'assurance, la majorité des régimes d'assurance privés couvrent ces thérapies, mais celles-ci n'apparaissent pas encore sur les formulaires provinciaux.

Sulfonylurées

Par le passé, les sulfonylurées constituaient une thérapie complémentaire majeure de la metformine, assurant une réduction A1C moyenne de 0,8 %⁴. Celles-ci agissent en activant le récepteur de sulfonylurées sur les cellules bêta, stimulant de ce fait la sécrétion de l'insuline endogène. La forme la plus couramment utilisée est la gliclazide (Diamicron®), les autres formes étant la glimépiride (Amaryl®) et la glyburide (Diabeta®). Elles sont avantageuses en ce que leur coût est faible et leur mode d'action est à déclenchement rapide. Bien que leur utilisation soit toujours une option efficace, elles ont plus récemment été remplacées par des agents plus récents pour les traitements de seconde ligne tels que les classes susmentionnées, les sulfonylurées ayant un risque plus élevé d'hypoglycémie, provoquant un gain de poids (une méta-anal-

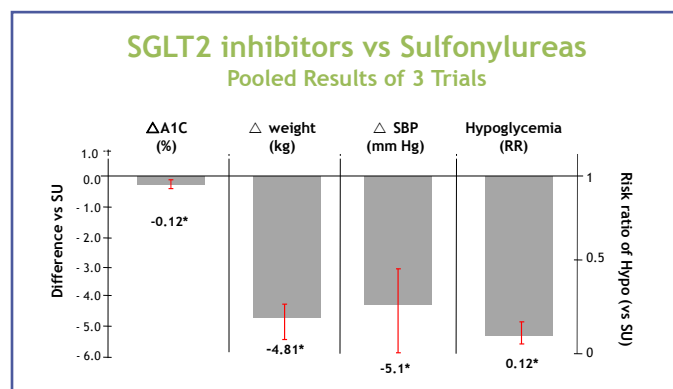


Figure 4: Différences A1C, poids, SBP et hypoglycémie avec les inhibiteurs SGLT2 par rapport aux sulfonylurées.

yse a révélé un gain de poids moyen de 2,17 kg) et présentant une durabilité médiocre.⁵ La glyburide présente le plus grand risque d'hypoglycémie, bien que toutes les SU soient associées à un risque accru d'hypoglycémie. L'innocuité cardiovasculaire des SU n'est pas prouvée, et de récentes méta-analyses d'études observationnelles et d'essais randomisés contrôlés suggèrent qu'elles nuisent à la santé cardiovasculaire. Étant donné que cette classe est excrétée par voie rénale, elles doivent être tout particulièrement utilisées avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale, ces derniers devant faire l'objet d'un suivi accru en cas d'attaques hypoglycémiques.

Comme vous en avez sans doute déjà fait l'expérience dans votre pratique clinique, atteindre l'objectif glycémique avec une thérapie complémentaire à la metformine peut s'avérer difficile à gérer au regard de toutes les options à disposition. Il est donc important, lors du choix d'un agent, de prendre en compte les caractéristiques du patient telles que poids/obésité, âge, fonction rénale, observance thérapeutique, couverture médicale/coût et risque d'hypoglycémie. Les patients doivent ensuite être réévalués afin d'examiner l'efficacité du choix effectué. Puis, selon que l'objectif A1C individualisé ait été atteint ou non, le traitement actuel doit être soit poursuivi, soit renforcé, soit complété davantage par la co-thérapie suivante.

1 Leiter LA, Berard L, Bowering CK et al. Gestion du diabète de type 2 au Canada : vaille en s'améliorant? Can J Diabetes. 2013 ; 37 : 82-9.

2 Mikhail N. Le rôle des inhibiteurs du co-transporteur de glucose sodium-dépendant pour le traitement du diabète de type 2. World J Diabetes. 2014 ; 5(6) : 854-9.

3 Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacité et sûreté des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 dans le diabète de type 2 : méta-analyse. Ann Pharmacother. 2012 ; 46(11) : 1453-69.

4 Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Métabolisme et régulation du glucose : au-delà de l'insuline et du glucagon. Diabetes Spectrum. 2004 ; 17(3) : 183-90.

5 Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effet des agents antidiabétiques ajoutés à la metformine sur le contrôle glycémique, l'hypoglycémie et le changement de poids chez les patients atteints de diabète de type 2 : une méta-analyse en réseau. Diabetes Obes Metab. 2012 ; 14(9) : 810-20.