

SGLT2-inhibiteurs dans le diabète de type 2 nouvelles indications & remboursement

Michel P. HERMANS

MD PhD DipNatSci DipEarthSci DipGeogEnv PGCert (SocSci)
Endocrinologie & Nutrition, Cliniques universitaires St-Luc

Il existe une prévalence croisée de 3 conditions cardiométaboliques (CM) dans le diabète de type 2 (DT2), à savoir l'insuffisance rénale chronique (IRC), les maladies cardiovasculaires (CV) ischémiques, et les insuffisances cardiaques (IC) à fraction d'éjection réduite, préservée ou mixte. Les résultats positifs des études prospectives de sécurité CV dans le DT2 obtenus avec certains SGLT2-inhibiteurs (SGLT2i) - empagliflozine, dapagliflozine et canagliflozine - en terme de réduction d'événements défavorables CV et de néphroprotection ont été à la base d'une série de révisions successives des recommandations de prise en charge de l'hyperglycémie, de l'IC et de l'IRC dans le DT2 et au-delà du DT2, en Europe & aux USA.

Prise en charge de l'hyperglycémie dans le DT2

Ces nouvelles directives recommandent de privilégier après l'introduction des mesures de 1^{ère} ligne (mesures hygiéno-diététiques et metformine) les deux classes pharmacologiques ayant un bénéfice CV ou néphroprotecteur établi (les SGLT2i cités ci-dessus et certains agonistes du récepteur du GLP-1 (GLP1-RA) - liraglutide, semaglutide, dulaglutide et albiglutide) selon les caractéristiques phénotypiques des patients (athérosclérose avérée ou marqueurs subcliniques d'athérosclérose, IRC et/ou IC) lorsqu'ils ont un risque CM établi en prévention secondaire, ou lorsque l'on souhaite privilégier la neutralité pondérale, favoriser la perte pondérale et/ou éviter la survenue d'hypoglycémies chez des patients DT2 en prévention primaire CV et rénale. La majorité des patients DT2 sont de toute manière catégorisés à haut risque CV (DT2 >10 ans et 1 autre facteur de risque CV) ou à très haut risque CV (maladie CV avérée; atteinte(s) d'organe-cible; ≥3 facteurs de risque CV; DT1 >20 ans) selon les directives de l'ESC 2019.

Bénéfique cardiométabolique des SGLT2i

Tant les SGLT2i que les GLP-1 RA réduisent à la fois l'HbA_{1c}, la pression artérielle systolique et le poids, mais ces effets ne paraissent pas expliquer à eux seuls la réduction de survenue des événements CV et la néphroprotection documentées dans les études prospectives contrôlées et randomisées, d'autant que les analyses des sous-groupes de patients ne montrent pas d'hétérogénéité à bénéficier de ces effets. Des études mécanistiques sont en cours pour préciser les facteurs sous-jacents impliqués dans la protection CM de ces deux classes.

Maladies CV ischémiques

La première étude contre placebo ayant montré un effet bénéfique CV était l'essai clinique EMPA-REG OUTCOME, dans laquelle des patients DT2 avec maladie CV à l'inclusion ayant reçu de l'empagliflozine ont bénéficié d'une réduction du risque relatif (RR) de 38% de survenue de décès CV, de 32% de la mortalité globale, et de 14% de survenue d'un critère composite de décès CV, d'infarctus myocardique (IM) et d'AVC. Une méta-analyse de survenue du même critère composite pour la classe des SGLT2i a montré une réduction significative du RR de 10%. Une réduction significative de 12% du RR de survenue du même critère d'évaluation composite a été observée avec la classe des GLP-1 RA. Les effets bénéfiques CV de ces deux classes diffèrent néanmoins en matière de protection spécifique d'organe-cible, avec une réduction significative (9%) du RR d'IM pour les SGLT2i, et une réduction significative (16%) du RR d'AVC pour la classe des GLP-1 RA.