

DIABÈTE DE TYPE 2, ÉTUDE DÉCISIVE

L'étude «EMPA-REG OUTCOME» sur l'antidiabétique empagliflozine a donné des résultats stupéfiants: non seulement le nouvel inhibiteur SGLT2 a une action multifactorielle, mais il réduit en outre la mortalité cardiovasculaire.

Texte: Jürg Lendenmann

«Le diabète de type 2 était autrefois une discipline marginale», se souvient le Dr méd. Hans-Ulrich Kull, spécialiste en médecine interne FMH avec 34 ans de pratique en tant que médecin de famille, à la conférence de presse¹ à Zurich. La médication était selon lui très simple – insuline et sulfonyles –, mais les consignes de nutrition, complexes. La situation a cependant rapidement changé. Le diabète a été identifié en tant que facteur de risque cardiovasculaire important – outre l'hypertension, la dyslipidémie et l'excès de graisse abdominale. «Nous savons aujourd'hui que le diabète double à quadruple la mortalité cardiovasculaire», déclare Kull.

La durée de vie est également significativement réduite avec un diabète: «Un diabétique de 50 ans sans antécédents cardiovasculaires décède en moyenne six ans plus tôt qu'un non-diabétique.» Kull explique que les nombreux nouveaux antidiabétiques apparus durant sa carrière sont un défi pour les médecins de premier recours. «Le non-diabétologue est submergé d'informations sur les effets secondaires et les contre-indications, au risque de s'y perdre.»

Les quatre piliers thérapeutiques

«On dispose aujourd'hui de plus de 30 substances appartenant à huit classes de principes actifs et de onze insulines pour le traitement du diabète», a indiqué le Prof. Dr méd. Roger Lehmann, du service de diabétologie et de nutrition clinique de l'Hôpital universitaire de Zurich. «Les quatre piliers de la thérapie cardiovasculaire en cas de diabète de type 2 sont la réduction de la glycémie, des lipides et de la tension, ainsi que l'anticoagulation. A cela s'ajoutent l'abstinence tabagique, une activité physique régulière et une alimentation saine.»

Selon les nouvelles directives «ADA-EASD»², le médecin traitant détermine la cible HbA_{1c} individuelle de chaque patient et la meilleure option thérapeutique pour l'atteindre. Depuis 2008, la FDA exige en outre des études de résultats pour tous les nouveaux antidiabétiques afin d'évaluer leur sécurité cardiovasculaire. L'étude «EMPA-REG OUTCOME»³ pu-

TRAITEMENT MULTIFACTORIEL

À L'EMPAGLIFLOZINE

Paramètres	Empagliflozine vs. placebo
HbA _{1c}	-0,5%
Pression artérielle systolique	-4,0 mmHg
Poids	-2 kg
Tour de taille	-2 cm
Cholestérol HDL/triglycérides	+0,05/-0,2 mM
Acide urique	24 µmol/l
Insulinothérapie	-5,9%

blée en septembre a donné des résultats tout à fait inattendus.

Etude «EMPA-REG OUTCOME»

«Cette étude internationale, prospective, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo portait sur plus de 7000 patients âgés en moyenne de 63 ans», selon Lehmann. «Ils présentaient un risque cardiovasculaire élevé ou des antécédents cardiovasculaires et un très bon traitement de ce risque. Comme traitement standard de l'étude, ils prenaient 10 mg ou 25 mg d'empagliflozine une fois par jour.»

Le critère primaire composite était le temps écoulé jusqu'au décès cardiovasculaire ou à un infarctus non fatal ou un AVC non fatal. L'étude devait durer jusqu'à ce que 691 événements correspondant au critère primaire aient eu lieu. «L'empagliflozine est un nouvel inhibiteur SGLT2⁴, qui réduit l'excès de glucose indépendamment de la fonction des cellules bêta et de l'insulinorésistance. Avec un comprimé quotidien, les reins éliminent 60 grammes de sucre

par jour dans les urines. De plus, l'étude a montré que l'empagliflozine influence favorablement divers facteurs de risque cardiovasculaire» (v. tableau).

Prolonge la vie

Le Prof. Roger Lehmann a sans doute estimé que l'étude faisait date en raison de ses résultats cardiovasculaires inattendus, que le PD Dr méd. Frank Enseleit, du Centre universitaire de cardiologie de l'Hôpital universitaire de Zurich, a expliqué en détail: «Contrairement aux études antérieures sur les antidiabétiques, l'étude «EMPA-REG OUTCOME» a pu montrer un allongement de la vie dû au principe actif utilisé.» Les résultats:

- baisse de 14% du critère primaire, c.-à-d. décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC non fatal (p=0,04),
 - baisse de 35% des décès cardiovasculaires (p<0,001),
 - baisse de 32% de la mortalité totale (p<0,001).
- Enseleit rapporte qu'«un effet bénéfique était perceptible après un à deux mois seulement».

«En ce qui concerne les effets indésirables, les infections génitales étaient trois à quatre fois plus fréquentes que sous placebo», selon le Prof. Lehmann, qui a résumé l'étude comme suit: «Si 200 diabétiques de type 2 âgés de 63 ans et qui présentent un risque cardiovasculaire accru sont traités pendant trois ans à l'empagliflozine, cinq vies seront sauvées, trois hospitalisations pour insuffisance cardiaque seront évitées; en revanche, il y aura onze cas supplémentaires d'infections génitales.» //

Sources/Information

- 1 Conférence de presse sur l'étude «EMPA-REG OUTCOME», 13.10.2015, Zurich.
- 2 American Diabetes Association ADA, European Association for the Study of Diabetes EASD
- 3 Zinman B et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015 Sep 17, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
- 4 Sodium-Glucose co-Transporter = cotransporteur glucose sodium dépendant; l'empagliflozine 10 mg (Jardiance®) est disponible dans le commerce depuis 2015 en Suisse.