

Rôle futur des agents antihyperglycémiques non-insuliniques dans la prise en charge du diabète de type 1

Peter A. Senior, BMedSci (Hons), MBBS(Hons), PhD, FRCP(E), FRCP

À propos de l'auteur



Le Dr Peter Senior est directeur de l'Alberta Diabetes Institute, titulaire de la chaire Charles A Allard de recherche sur le diabète et professeur de médecine à l'Université de l'Alberta. Il est directeur médical du programme clinique de transplantation d'îlots de Langerhans et endocrinologue pour les services de santé de l'Alberta, à Edmonton, au Canada. Il a suivi une formation spécialisée en diabète et en endocrinologie à l'université de Newcastle upon Tyne, au Royaume-Uni, où il a obtenu son doctorat en 2002. Ses intérêts cliniques et de recherche se concentrent sur le diabète de type 1, l'hypoglycémie, la néphropathie diabétique et la transplantation d'îlots de Langerhans. Il a publié plus de 150 articles scientifiques. En 2020, il a reçu le prix de service Gerald Wong de Diabetes Canada pour « la recherche sur le diabète, les soins cliniques, l'organisation et le plaidoyer en faveur du diabète ». Il est actuellement président du conseil d'administration de Diabetes Canada. Auparavant, il a été président du comité directeur des lignes directrices de pratique clinique de Diabetes Canada et de sa section professionnelle.

Affiliations

Alberta Diabetes Institute, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta

Introduction

Contrairement aux approches actuelles du diabète de type 2 (DT2), la prise en charge du diabète de type 1 (DT1) reste glucocentrique. Cela est compréhensible compte tenu du risque substantiel de complications microvasculaires potentiellement dévastatrices associées à la maladie. Par conséquent, les progrès dans la prise en charge du DT1 se sont largement concentrés sur l'amélioration des préparations et des technologies de délivrance de l'insuline, ainsi que sur la surveillance de la glycémie. Cependant, malgré l'utilisation de ces approches thérapeutiques, seuls 21 % des adultes (et une proportion moindre d'enfants) atteignent les cibles glycémiques associées à un risque plus faible de complications microvasculaires.¹ L'espérance de vie des patients atteints de DT1 est inférieure de 12 ans à celle de la population générale.² Les maladies cardiovasculaires et rénales, ainsi que l'hypoglycémie, sont les principales causes de mortalité chez les patients atteints de DT1.³

Une morbidité et une mortalité importantes sont associées au DT1, mais aussi à son traitement. Les effets indésirables de l'hypoglycémie provoquée par l'insuline (qui est souvent un obstacle majeur à l'atteinte des cibles glycémiques) et la prise de poids sont bien connus des cliniciens. Une attention insuffisante a été accordée au fardeau que représente l'autogestion du diabète et aux répercussions négatives de la maladie et de son traitement sur la qualité de vie des patients.

Les praticiens devraient-ils envisager une approche plus large de la prise en charge du DT1, avec pour objectif de réduire le risque microvasculaire et macrovasculaire, tout en réduisant le fardeau du DT1 et les effets indésirables du traitement? L'utilisation d'agents antihyperglycémiques non insuliniques (AAHNI) en complément à l'insuline pourrait-elle aider les praticiens à atteindre cet objectif? (**Figure 1**). Cet article aborde l'utilité potentielle des AAHNI dans la prise en charge du DT1.

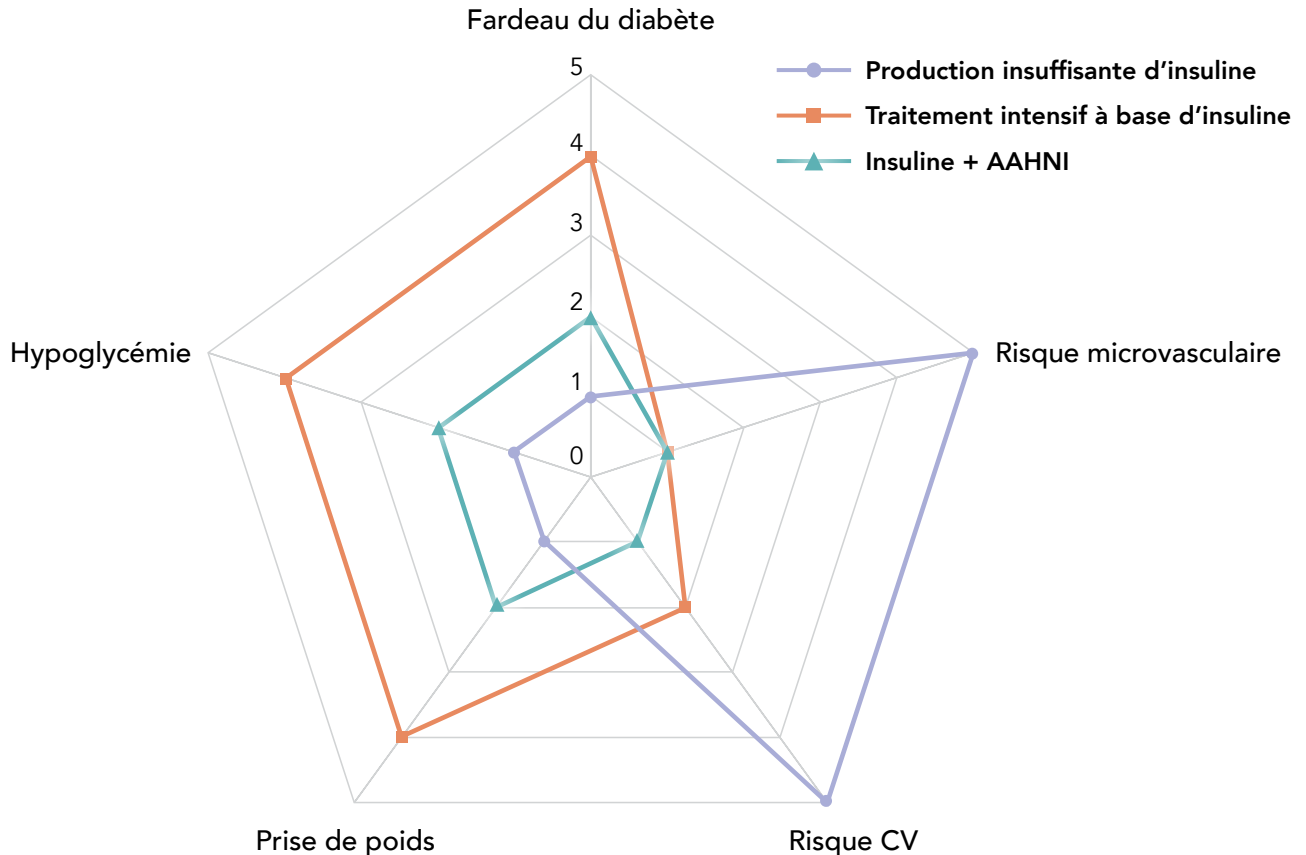


Figure 1 : Illustration hypothétique de diverses approches de la prise en charge du DT1 et de leurs répercussions relatives sur les systèmes microvasculaire et macrovasculaire, le risque d'hypoglycémie, la prise de poids et le fardeau du diabète. Une insulinothérapie inadéquate avec un taux d'HbA1c élevé serait associée à un risque élevé de complications microvasculaires et macrovasculaires, mais à un risque faible de prise de poids et d'hypoglycémie. L'intensification de l'insulinothérapie pourrait réduire le risque de complications microvasculaires et macrovasculaires, mais pourrait être associée à une augmentation du fardeau de la maladie, à une prise de poids et à un risque d'hypoglycémie. Il serait souhaitable de mettre en place des thérapies d'appoint (par exemple, un traitement par des AAHNI) qui permettraient d'atteindre les cibles glycémiques sans prise de poids, ni hypoglycémie, ni fardeau lié au diabète. *Hommage du Dr Peter A. Senior.*

Metformine

Sur la base d'une longue expérience et de son effet sensibilisateur à l'insuline, la metformine a été utilisée par de nombreux médecins dans la prise en charge du DT1, en particulier chez les personnes souffrant d'obésité et/ou ayant des besoins élevés en insuline. Les effets indésirables gastro-intestinaux associés au traitement sont fréquents et leur persistance est variable. Un petit nombre d'essais cliniques à répartition aléatoire portant sur l'utilité de la metformine dans le DT1 ont démontré que la metformine est associée à des améliorations légères, mais statistiquement significatives de l'HbA1c, à une diminution des besoins en insuline et à une perte de poids corporel (**Tableau 1**).⁴ L'essai REMOVAL était un vaste essai

clinique en double aveugle, contrôlé par placebo, portant sur l'administration de 1 000 mg de metformine 2 fois par jour à des adultes atteints de DT1 âgés de plus de 40 ans, pendant trois ans, afin d'évaluer si la metformine ralentirait ou non la progression de l'épaisseur intima-média (EIM) de la carotide.⁵ Bien qu'aucune différence n'ait été observée concernant le critère d'évaluation principal, l'EIM maximale de la carotide était plus faible avec la metformine. Des réductions significatives du poids corporel et du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) ont toutefois été observées. Le taux de filtration glomérulaire (TFG) est resté stable avec la metformine alors qu'il a diminué de 4 ml/min/1,73 m² avec le placebo. Il n'y a pas eu de différence durable de l'HbA1c ou de la dose d'insuline sur trois ans.

Agent/classe	Metformine ^{4,5}	Agonistes des récepteurs du GLP-1 ^{9,10}	Inhibiteurs du SGLT2 ^{13,14}
A1c	0,28 % (ns)	-0,35 à 0,15 %	0,37 %
Besoins en insuline	-6,6 unités	-5,5 à -1,2 unités	-6,23 unités
Masse corporelle	-1,2 kg	-3,6 kg to -4,9 kg	-2,54 kg
Pression artérielle		Réduction à court terme	-2 to -4 mmHg
Hypoglycémie	=	Événements symptomatiques supplémentaires Hypoglycémie sévère	=
Risque CV	LDL -0,13 Réduction de l'EIM maximale de la carotide	?	? Diminution du LDL, du taux de triglycérides
Rénal	+ 4 ml/min	Aucun changement ¹¹	À évaluer
Autre (QdV, variabilité)		Amélioration du score TRIM-D Aucune différence relative au SF-36 ^{9,10} Augmentation du TIR dans l'essai sur les pompes ¹¹	Augmentation du TIR, moins de variabilité
Acidocétose diabétique	Aucune augmentation	? Légère augmentation	Augmentation

Table 1: Répercussions des AAHNI administrés en complément de l'insuline par rapport au placebo dans les essais cliniques ou les méta-analyses sur les résultats métaboliques et les autres résultats.

CV, cardiovasculaire; LDL, lipoprotéines de basse densité; QdV, qualité de vie; TIR, temps passé dans l'intervalle cible; TRIM-D, Treatment-Related Impact Measures–Diabetes. Hommage du Dr Peter A. Senior.

Agonistes des récepteurs du GLP-1

Bien que certains des effets hypoglycémisants des thérapies à base d'incrétines utilisées dans le traitement du DT2, médiés par l'amélioration de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose, ne devraient pas s'appliquer aux personnes atteintes de DT1 et dont le taux de peptide C est négatif, d'autres effets médiés par la modification de la prise alimentaire, la satiété et la suppression des niveaux de glucagon postprandiaux pourraient être bénéfiques pour les personnes atteintes de DT1. En outre, des données précliniques suggérant un effet anti-apoptotique du peptide de type glucagon (GLP) sur les cellules bêta ont indiqué que les agonistes des récepteurs du GLP-1 (« glucagon-like peptide-1 ») pourraient préserver les cellules

bêta dans le cas d'un DT1 d'apparition récente. Cependant, deux essais cliniques de phase II portant sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le DT1 d'apparition récente n'ont montré aucun effet sur la préservation des cellules bêta en tant que telles, mais ont montré qu'ils pouvaient être utiles lorsqu'ils étaient combinés à un anticorps anti-interleukine 21.^{6,7} Ces études n'ont pas été conçues pour examiner les bénéfices potentiels sur l'HbA1c ou les facteurs métaboliques.

À la suite de petites études mécanistiques sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 à courte durée d'action dans le DT1,⁸ deux grandes études cliniques ont été menées sur le liraglutide (0,6, 1,2 et 1,8 mg par jour). L'une des études était fondée sur le principe du traitement ciblé (« treat-to-target »), tandis que

l'autre étude prévoyait un plafonnement de la dose d'insuline.^{9,10} Dans les deux études, le liraglutide a été associé à des réductions de l'HbA1c, du poids corporel et de la dose d'insuline. L'effet était plus important avec les doses de 1,2 et de 1,8 mg (Tableau 1). Dans les deux études, les taux d'hypoglycémie symptomatique ont augmenté avec le liraglutide, tandis que les taux d'hyperglycémie avec cétose ont été plus élevés chez les sujets répartis aléatoirement dans le groupe recevant la dose de 1,8 mg. Il n'y a pas eu d'augmentation des hypoglycémies nocturnes ou graves.¹⁰ Les analyses de sous-groupes ont suggéré que des bénéfices plus importants pourraient être observés chez les sujets présentant un taux résiduel de peptide C.

Des différences plus importantes en termes d'HbA1c (-0,7 %), de poids corporel (-6,3 kg) et de dose d'insuline (-8 unités) ont été mises en évidence dans un essai clinique à répartition aléatoire et contrôlé de plus petite envergure, d'une durée de 26 semaines, portant sur le liraglutide à 1,8 mg chez des sujets obèses atteints de DT1, utilisant des pompes à insuline.¹¹ Dans cette étude, on a constaté une augmentation du temps passé dans l'intervalle cible et pas d'augmentation des hypoglycémies. La satisfaction relative au traitement, telle qu'elle ressort du questionnaire sur la satisfaction à l'égard du traitement du diabète (DTSQc), a augmenté davantage avec le liraglutide qu'avec le placebo. Aucun cas d'acidocétose diabétique n'a été signalé, ni aucun effet sur le TFG ou le rapport albumine/créatinine (RAC).

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose (SGLT2)

Plusieurs inhibiteurs du SGLT2 ont été évalués dans le cadre du DT1, notamment la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine et la sotagliflozine. Sur la base d'essais cliniques de phase III, l'utilisation de la dapagliflozine a été autorisée dans le DT1 en Europe, avant que son fabricant ne retire volontairement l'indication fin 2021.¹² La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis n'a pas approuvé de demande d'autorisation relative à l'utilisation de la sotagliflozine dans le DT1.

Une méta-analyse d'essais cliniques à répartition aléatoire portant sur les inhibiteurs du SGLT2 utilisés en complément de l'insuline dans le DT1 a montré des réductions de l'HbA1c et de la dose d'insuline similaires à celles obtenues avec la metformine et les agonistes des récepteurs du GLP1, avec des réductions du poids corporel de niveau intermédiaire (Tableau 1).¹³ Des réductions de la pression artérielle, des taux de LDL et de triglycérides ont également été rapportées. Même

dans des études cliniques d'assez petite envergure, les inhibiteurs du SGLT2 ont été clairement associés à un risque accru d'acidocétose diabétique (de 2,5 à 5 % dans des études de 26 semaines), bien qu'ils aient été invariablement associés à un facteur précipitant, ainsi qu'à des infections des voies génitales.¹³ Les essais EASE ont été en mesure de réduire le risque d'acidocétose diabétique en incluant un groupe à faible dose traité par l'empagliflozine à 2,5 mg par jour. Cela s'est traduit par une efficacité moindre sur le plan de la réduction de l'HbA1c et de la dose d'insuline, sans réduction significative du poids corporel par rapport aux doses de 10 ou 25 mg.¹⁴ L'utilisation d'inhibiteurs du SGLT2 a également été associée à une augmentation du temps passé dans l'intervalle cible et à une moindre variabilité de la glycémie.^{14,15}

Résumé et interprétation

Il est clairement établi que l'ajout d'AAHNI peut avoir des effets bénéfiques sur le contrôle de la glycémie, sans les effets indésirables de prise de poids et/ou d'hypoglycémie, que l'on attendrait de l'insuline. Leurs effets indésirables sont généralement prévisibles et gérables (effets gastro-intestinaux avec la metformine et les agonistes des récepteurs du GLP-1 et infections génitales avec les inhibiteurs du SGLT2). Avec les inhibiteurs du SGLT2, les risques d'acidocétose diabétique sont limités mais significatifs et devraient inciter à une pause, en particulier en raison de la dissociation entre l'hyperglycémie et la cétose. Cependant, la question de savoir pourquoi ces agents n'ont pas été approuvés pour une utilisation dans le cadre du DT1 au Canada reste posée.

Cela peut être en partie dû à l'approche glucocentrique actuelle, qui considère que les réductions du taux d'HbA1c sont marginales et d'une importance clinique limitée. Cependant, il est important de ne pas considérer les réductions « légères et graduelles » du poids corporel, de la dose d'insuline et du taux d'HbA1c comme des paramètres indépendants. Il est clair qu'ils sont interdépendants; cependant, les changements observés avec l'ajout d'AAHNI vont à l'encontre de ce à quoi l'on pourrait normalement s'attendre. Une intervention qui permet d'abaisser le taux d'HbA1c tout en réduisant à la fois le poids corporel et la dose d'insuline est surprenante, mais très appréciée des patients. Cela peut se refléter dans les améliorations de la qualité de vie des patients et de la satisfaction relative au traitement observées dans plusieurs études cliniques, mais ce qui est le plus remarquable, c'est que les participants aux essais cliniques préfèrent nettement continuer à prendre le

médicament actif à la fin des essais cliniques sur les AAHNI (il s'agit là d'une observation personnelle).

Dans l'ensemble, il semble qu'il y ait peu ou pas d'augmentation de l'hypoglycémie avec ces AAHNI. Compte tenu de la nature des essais en aveugle, qui peuvent avoir inclus une stratégie de traitement ciblé, il peut être plus facile d'éviter l'hypoglycémie avec les AAHNI dans la pratique clinique, car il n'y a pas de placebo, et des ajustements proactifs des doses d'insuline peuvent être effectués.

Outre les effets du traitement sur le taux d'HbA1c, le désir d'éviter les complications et les décès est également présent. Il est frappant de constater que la metformine semble avoir certains bienfaits sur la santé cardiometabolique qui pourraient être pertinents pour l'athérosclérose. Les essais sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT2 n'ont pas duré suffisamment longtemps pour fournir des informations claires sur les bienfaits qu'ils procurent. Une question extrêmement importante, cependant, est de savoir si les inhibiteurs du SGLT2 peuvent exercer des bienfaits rénaux chez les sujets atteints de DT1 et de néphropathie diabétique. Une étude menée au Canada (SUGARNSALT) a été conçue pour répondre à cette question.¹⁶

Conclusion

Les patients atteints de DT1 souhaitent et méritent plus qu'une simple amélioration de l'HbA1c. La glycémie moyenne ne reflète pas correctement ce que les gens ressentent. La variabilité de la glycémie, au cours d'une journée et d'un jour à l'autre, est une source de frustration et un obstacle majeur que la surveillance du glucose en continu (SGC) permet de mieux appréhender. Il est donc intéressant de constater que les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT2 semblent être associés à une augmentation du temps passé dans l'intervalle cible et à une moindre variabilité de la glycémie. Une plus grande attention devrait être accordée à l'évaluation des préférences et de la qualité de vie des patients dans les futures études sur les AAHNI dans le DT1, en utilisant des instruments plus spécifiques et/ou des méthodes qualitatives.

Prochaines étapes pratiques

Les essais cliniques fournissent des informations importantes sur l'innocuité et l'efficacité de nouveaux agents. Ils sont souvent conçus pour être reproductibles à grande échelle, mais cela peut faire oublier le fait que tous les patients n'en bénéficieront pas de la même manière. Par conséquent, une approche individualisée et centrée sur le patient semble optimale d'un point de

vue intellectuel et interpersonnel. L'utilisation sélective des AAHNI chez les personnes qui luttent contre la prise de poids, la résistance à l'insuline et/ou la difficulté à atteindre les cibles glycémiques serait un point de départ évident. Avant d'instaurer un traitement par un inhibiteur du SGLT2, il est important de soupeser les risques d'acidocétose diabétique chez les individus et de leur fournir une éducation et des outils pour la gestion des jours de maladie. L'adoption de ces agents dans le cadre d'un essai thérapeutique, peut-être de manière séquentielle, pourrait être utile pour éclairer la prise de décision partagée, tandis que l'accès, la couverture et les effets indésirables peuvent limiter les choix thérapeutiques. Si les patients atteints de DT1 ne peuvent pas choisir de continuer ou non à prendre de l'insuline, ils peuvent en revanche décider si cela vaut la peine pour eux de continuer à prendre un AAHNI, en supposant que leur médecin l'ait administré dans le cadre d'un essai. Bien que l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) déclare que « l'utilisation commerciale des médicaments hors indications est interdite... », elle poursuit en affirmant que « la prescription hors indications est autorisée et nécessaire dans certains cas ».¹⁷ Les AAHNI ne sont pas autorisés pour une utilisation dans le DT1. Cependant, de nombreux essais cliniques ont clairement démontré qu'ils peuvent donner des résultats significatifs. Ces éléments plaident en faveur d'une prescription hors indications prudente et judicieuse dans le but d'offrir des soins optimaux aux personnes atteintes de DT1.

Correspondance

Dr Peter A. Senior

Courriel : psenior@ualberta.ca

Divulgations financières

Investigateur : DEPICT-2 and ADJUNCT-One (honoraires versés à l'Université de l'Alberta).

Honoraires de conférencier : CPD Network, PPME, Humber River Hospital, Diabetes Canada.

Honoraires de consultant : Bayer, Insulet, Novo Nordisk, Vertex, Viacyte.

Références

1. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019 Feb;21(2):66-72.
2. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, Beaufort C de, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(10):741-60.
3. Huo L, Harding JL, Peeters A, Shaw JE, Magliano DJ. Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997-2010: a national Australian registry-based cohort study. *Diabetologia*. 2016 Jan 21;59(6):1177-85.
4. Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*. 2010;53(5):809-20.
5. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):597-609.
6. Pozzilli P, Bosi E, Cirkel D, Harris J, Leech N, Tinahones FJ, et al. Randomized 52-week Phase 2 Trial of Albiglutide Versus Placebo in Adult Patients With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 27;105(6):2066.
7. Herrath M von, Bain SC, Bode B, Clausen JO, Coppieters K, Gaysina L, et al. Anti-interleukin-21 antibody and liraglutide for the preservation of β -cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Mar 1;9(4):212-24.
8. Albèr A, Brønden A, Knop FK. Short-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on to insulin therapy in type 1 diabetes: A review. *Diabetes Obes Metabolism*. 2017;19(7):915-25.
9. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016 Oct;39(10):1702-10.
10. Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, Mathieu C, Gómez-Peralta F, Hansen TK, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects With Type 1 Diabetes: The ADJUNCT TWO Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1693-701.
11. Dejgaard TF, Schmidt S, Frandsen CS, Vistisen D, Madsbad S, Andersen HU, et al. Liraglutide reduces hyperglycaemia and body weight in overweight, dysregulated insulin-pump-treated patients with type 1 diabetes: The Lira Pump trial—a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metabolism*. 2020 Apr;22(4):492-500.
12. Mahase E. Type 1 diabetes drug was withdrawn because of a “commercial conflict of interest,” charity argues. *BMJ*. 2022;376:o373.
13. Chen J, Fan F, Wang JY, Long Y, Gao CL, Stanton RC, et al. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep-uk*. 2017;7(1):44128.
14. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2560-9.
15. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, Senior P, Hasslacher C, Araki E, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-Week Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2018 Sep;41(9):1938-46.
16. \$2M Investment for Diabetic Kidney Disease Research [Internet]. 2021 Nov 25 [accessed 2023 Apr]. Available from: <https://kidney.ca/News-Media/News/ALL/2M-Investment-for-Diabetic-Kidney-Disease-Research>
17. Off-Label Use of Drugs: Questions and answers about the off-label use of drugs for health care providers. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). [accessed 2023 Apr]. Available from: <https://www.cadth.ca/label-tools-professional-and-patient>.