



# Diabétologie

Rev Med Suisse 2015; 11: 53-7

S. Malacarne  
G. Gastaldi  
J. Philippe

Drs Sarah Malacarne  
et Giacomo Gastaldi  
Pr Jacques Philippe  
Service d'endocrinologie, diabétologie,  
nutrition et hypertension  
Département des spécialités  
de médecine  
HUG, 1211 Genève 14  
sarah.malacarne@hcuge.ch  
giacomo.gastaldi@hcuge.ch  
jacques.philippe@hcuge.ch

## News in diabetology

News on the front of diabetes have revealed the remarkable results of multifactorial treatment of type 2 diabetes on morbidity and mortality. Micro and macro-angiopathic complications have markedly decreased during the last 20 years. However, intervention trials on glycemic control alone show a slight or no benefit on cardiovascular complications or mortality when intensive treatment aims at HbA1c below 7,0-7,5%. Life adaption remains a critical part of diabetes treatment to decrease cardiovascular risk. Recent knowledge on nutrition and meal frequency has taught us to distrust old dogmas.

Les nouvelles 2014 sur le front de la diabétologie ont démontré les remarquables résultats de la prise en charge multifactorielle du diabète de type 2 sur la morbidité et la mortalité. Les complications micro- et macro-angiopathiques ont drastiquement diminué ces vingt dernières années. Néanmoins, les études d'interventions sur le contrôle glycémique seul montrent un bénéfice relativement faible ou inexistant sur les complications ou la mortalité cardiovasculaire par un traitement intensif visant à abaisser l'HbA1c en dessous de 7-7,5%. L'adaptation du style de vie reste cardinale pour abaisser le risque cardiovasculaire. Les connaissances sur la nutrition et la fréquence optimale des repas avancent lentement et détruisent souvent les certitudes du passé.

## INTRODUCTION

Dans cet article, nous allons présenter quelques résultats d'études qui ont marqué le domaine de la diabétologie en 2014. Nous évoquerons des données épidémiologiques sur les complications du diabète, des résultats d'études d'intervention chez les patients diabétiques de type 2 et finalement l'introduction d'un nouveau mode de traitement, les inhibiteurs du transporteur SGLT2 ou gliflozines.

## UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE RÉSULTE EN UNE DIMINUTION DES COMPLICATIONS

La prise en charge des patients diabétiques s'est considérablement améliorée au cours des vingt dernières années, particulièrement au niveau des facteurs de risque cardiovasculaires, avec l'apparition de nouveaux traitements et des contrôles plus systématiques. C'est dans ce contexte que des auteurs américains ont comparé l'incidence des amputations des membres inférieurs, de l'insuffisance rénale terminale, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et de la mortalité secondaire à une décompensation hyperglycémique entre 1990 et 2010.<sup>1</sup> Le taux des cinq complications a diminué largement entre 1990 et 2010. Les diminutions les plus marquées ont été observées pour l'infarctus du myocarde avec 67,8% de diminution et la mortalité par décompensation hyperglycémique avec 64% de diminution. Les accidents vasculaires cérébraux et les amputations des membres inférieurs ont diminué respectivement de 52,7 et 51,4%. La diminution de l'insuffisance rénale terminale était elle de 28,3%. Il est à noter qu'en 2010 le nombre absolu d'AVC dépassait pour la première fois celui des infarctus du myocarde; ces deux complications restaient néanmoins deux fois plus fréquentes que dans la population non diabétique.

Ces résultats encourageants ne signifient malheureusement pas la disparition des complications chez les patients diabétiques. Comme le nombre de patients diabétiques augmente continuellement (l'incidence a doublé ces quinze dernières années et la prévalence a triplé aux Etats-Unis), le nombre absolu de cas d'amputations, d'insuffisances rénales terminales et d'accidents vasculaires cérébraux



par année continue d'augmenter créant un vrai problème de santé publique et économique.

Pour conclure, la prise en charge du diabète de type 2 s'est considérablement améliorée ces vingt dernières années avec un impact considérable sur les complications, mais la prévention de la maladie elle-même doit être plus efficace dans le futur.

## LES ÉTUDES D'INTERVENTIONS DÉMONTRENT DES RÉSULTATS CONTRASTÉS SUR LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2

L'étude ACCORD, une étude nord-américaine qui avait pour but de comparer un traitement antidiabétique intensif au traitement standard chez les patients diabétiques de type 2, avait démontré un effet non significatif sur les complications cardiovasculaires malgré 4,8 années de suivi et une différence d'hémoglobine glyquée de 1,1 (7,7% dans le groupe standard et 6,6% dans le groupe traité intensivement). Par contre, l'incidence des infarctus non mortels était diminuée alors que le risque de mortalité, particulièrement de cause cardiovasculaire, était augmenté.<sup>2</sup> Cet effet sur la mortalité cardiovasculaire reste à ce jour inexpliqué. Une analyse plus détaillée des complications coronariennes a été effectuée et récemment publiée.<sup>3</sup> Le risque d'infarctus était diminué de 20% dans le groupe traité de manière intensive alors que le risque combiné d'infarctus du myocarde, d'une revascularisation coronaire ou d'un angor instable était diminué de 11%. Ces données démontrent qu'un meilleur contrôle glycémique obtenu durant 4,8 ans diminue le risque coronarien ; néanmoins, cette diminution est relativement peu importante compte tenu de la complexité du traitement. En outre, si la morbidité coronarienne est diminuée, le traitement intensif nécessite de nombreuses molécules et augmente le risque de mortalité cardiovasculaire, suggérant ainsi des effets néfastes de certains traitements antidiabétiques.

Il faut pondérer les résultats de l'étude ACCORD avec le suivi de l'étude ADVANCE. L'étude ADVANCE avait pour but d'examiner l'importance des contrôles de la tension artérielle et glycémique sur les complications chroniques du diabète. L'étude avait montré que la prescription d'une combinaison fixe de péridopril et d'indapamide était associée avec une diminution du risque d'événements macrovasculaires et microvasculaires. Plus spécifiquement, on observait une diminution du risque de mortalité totale, de mortalité cardiovasculaire et de néphropathie avec un meilleur contrôle tensionnel.<sup>4</sup> Le traitement glycémique était associé essentiellement à une diminution des complications néphropatiques sans effet sur les complications cardiovasculaires.<sup>5</sup> Ces résultats étaient obtenus après 4,4 ans de suivi pour l'étude tensionnelle et 5 ans pour l'étude glycémique avec une différence de HbA1c de 0,6 (6,4 vs 7%). Les auteurs de l'étude ont continué à suivre les patients dans une étude d'observation qui a duré cinq ans supplémentaires. Il est à noter que durant ces cinq années, les résultats des tensions artérielles et du contrôle glycémique ont été similaires entre les deux groupes traités antérieurement de manière standard ou intensive. La diminution de

la mortalité totale et cardiovasculaire qui avait été observée dans l'étude «tension artérielle» chez les patients traités de manière intensive était encore présente après dix ans de suivi, bien que l'effet soit légèrement diminué. Par contre, aucune différence de mortalité totale, de mortalité cardiovasculaire ou d'événement cardiovasculaire n'a été notée dans le suivi de l'étude contrôle glycémique en faveur des patients traités de manière intensive. On peut conclure de cette étude, effectuée chez des patients diabétiques de type 2 qui avaient déjà de multiples complications, que le traitement intensif du diabète n'apporte pas de bénéfice cardiovasculaire.<sup>6</sup>

L'interprétation de ces deux études indique la difficulté de montrer systématiquement un bénéfice cardiovasculaire chez des patients diabétiques qui reçoivent un traitement intensif de la glycémie. Il est maintenant clair que la prise en charge de ces patients est multifactorielle et que seule une amélioration de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires permet une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires importante.

## LE STYLE DE VIE FAIT-IL MIEUX QUE LES MÉDICAMENTS ?

Deux études récentes nous démontrent l'importance de l'adaptation du style de vie dans la prévention des complications chroniques du diabète. La première a examiné la relation entre l'activité quotidienne de marche et les événements cardiovasculaires dans une population de patients qui avaient tous une intolérance au glucose et qui avaient été inclus dans l'étude NAVIGATOR, comprenant 9306 patients. L'ensemble de ces patients a été suivi pendant six ans et les événements cardiovasculaires tels que la mortalité cardiovasculaire, les accidents vasculaires cérébraux non mortels et les infarctus du myocarde ont été corrélés avec l'activité de marche enregistrée par un podomètre à deux reprises. Pendant les six ans de suivi, 531 événements cardiovasculaires sont survenus. Une activité de marche de plus de 2000 pas par jour ou l'amélioration de l'activité de marche sur une année ont toutes deux été associées avec une diminution du risque cardiovasculaire d'environ 10%.<sup>7</sup> A noter que plus l'activité de marche était intense plus le risque cardiovasculaire diminuait. Cette étude démontre clairement que l'intensité de l'activité de marche de base et son augmentation durant une année peuvent diminuer les événements cardiovasculaires de manière très efficace. Le message au niveau de la santé publique est particulièrement important et doit susciter des changements de comportement au niveau de la population générale et encore plus des patients diabétiques.

La deuxième étude avait pour but d'examiner les adaptations du style de vie avec le risque cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués. L'étude ADDITION-CAMBRIDGE est une étude en deux phases avec un programme de dépistage puis une étude comparant l'effet d'un traitement intensif multifactoriel par rapport à un traitement standard. Après un suivi de cinq ans, 6% des 867 patients ont eu un événement cardiovasculaire. Le risque cardiovasculaire était inversement proportionnel au nombre d'adaptations positives sur le



style de vie après le diagnostic de diabète. Les variables de l'étude étaient le changement d'activité physique, la prise d'alcool, l'adaptation de la prise alimentaire, la perte de poids et l'arrêt du tabac. Le risque relatif d'événement cardiovasculaire chez les patients qui n'adoptaient aucun de ces déterminants par rapport à ceux qui en adoptaient 3-4 était augmenté de 4,2 fois.<sup>8</sup> Cette étude a démontré à nouveau l'importance du style de vie dans les événements cardiovasculaires. Les avantages de l'adaptation du style de vie sont évidemment beaucoup plus nombreux que ceux uniquement liés au contrôle glycémique ou même à la tension artérielle. Ils résultent non seulement en une diminution des événements cardiovasculaires mais aussi en une amélioration de la qualité de vie avec un coût inférieur.

### LA FRÉQUENCE DES REPAS A-T-ELLE UNE IMPORTANCE ?

Depuis de nombreuses années, il est proposé aux patients de faire des repas réguliers, trois par jour, avec si possible plusieurs collations. Néanmoins la multiplication des repas et collations, qui repose sur des données épidémiologiques, dans le but de minimiser la prise de poids, est hautement controversée par de nombreuses études observationnelles et contrôlées. Une étude récente a démontré que la prise de deux repas (petit-déjeuner et déjeuner), comparés à trois repas et trois collations avec une prise calorique journalière identique et hypocalorique pour des patients diabétiques de type 2, menait à une perte de poids plus importante. Cette étude, particulièrement bien réalisée, était randomisée avec une nourriture journalière fournie aux patients. Chaque patient expérimentait les deux types de régime sur douze semaines. La perte pondérale après ces douze semaines était de 3,7 kg pour les patients prenant deux repas et 2,3 kg pour ceux prenant trois repas et trois collations. En outre, la graisse hépatique, la glycémie à jeun et l'insulinémie de même que le taux de glucagon, s'améliorent de manière statistiquement plus importante chez les patients mangeant deux repas.<sup>9</sup> Une explication potentielle de cette différence est que la dépense énergétique postprandiale était beaucoup plus importante avec des repas plus conséquents et moins nombreux qu'avec de multiples petits repas. Cette étude démontre que prendre deux repas ne mènent pas à des conséquences néfastes par rapport à des repas plus fréquents, bien au contraire. Les recommandations nutritionnelles pour les patients diabétiques sont souvent basées sur des impressions et peu sur des faits. Les recommandations doivent par conséquent être prudentes, individualisées et les plus simples possibles.

De nombreuses études chez l'animal ont montré également des résultats similaires avec des pertes de poids plus importantes lorsque les repas étaient moins nombreux et même entrecoupés de périodes de jeûne. Une des hypothèses avancées est que plus les repas sont fréquents et riches en hydrates de carbones, plus les montées d'insuline sont fréquentes et importantes conduisant à une lipogénèse plus conséquente et une diminution de la dépense énergétique menant à une prise de poids. Ceci est particulièrement pertinent chez la personne obèse qui a déjà

une hyperinsulinémie basale et chez le patient diabétique qui doit être traité avec des doses croissantes d'insuline.

### UN NOUVEAU TRAITEMENT DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

Le traitement du diabète de type 2 est encore loin d'être satisfaisant. Il existe finalement peu de modalités thérapeutiques orales, le choix étant restreint à la metformine, aux sulfonylurées, aux glinides, aux gliptines et parfois encore aux glitazones. Aucun de ces traitements n'est cependant associé à une perte de poids significative malgré l'avantage qu'un tel traitement pourrait donner au patient diabétique. Certains sont même associés à une prise de poids tels les glitazones, les sulfonylurées et les glinides. D'autres ont un effet neutre telles la metformine et les gliptines. L'arrivée d'un traitement oral associé à une perte pondérale est donc une avancée thérapeutique.

Les inhibiteurs des transporteurs SGLT2 constituent la classe thérapeutique la plus récente apparue dans la pratique clinique. Le mode d'action de ces substances est totalement nouveau puisqu'elles ne stimulent pas la sécrétion d'insuline et n'augmentent pas la sensibilité à l'insuline. Elles agissent sélectivement au niveau d'un cotransporteur sodium-glucose, responsable de la réabsorption de 90% du glucose filtré par les reins.

Les reins filtrent environ 180 litres de plasma par 24 heures, ce qui correspond à environ 180 grammes de glucose filtré chez une personne normoglycémique (il y a environ 1 gramme de glucose par litre de plasma). La totalité du glucose filtré par les glomérules est réabsorbée dans les tubules grâce à deux types de cotransporteurs, SGLT1 et SGLT2. La majeure partie du glucose filtré est réabsorbée au niveau du tube proximal par les transporteurs SGLT2, des transporteurs à haute capacité et faible affinité. Seuls 10% du glucose sont réabsorbés par la partie la plus distale des tubes proximaux via des transporteurs à haute affinité et basse capacité, appelés SGLT1.

Ces transporteurs ont une capacité maximale de réabsorber le glucose et lorsque ce seuil est atteint une glucosurie apparaît. Bien que celui-ci soit variable d'une personne à l'autre, une glycosurie apparaît lorsque les glycémies dépassent 10 à 11 mmol/l.

Chez les patients diabétiques, il est évident que la quantité de glucose filtrée par les glomérules est supérieure à 180 grammes par 24 heures et peut même atteindre plus du double de cette valeur. Il en résulte une glucosurie et une perte de calories qui est variable et qui peut atteindre plus de 400 kg/calories/24heures. La perte de glucose dans les urines entraîne une diminution de la glycémie et la perte calorique une perte de poids d'environ 2-4 kg sur un an. L'efficacité de ces inhibiteurs SGLT2 est similaire aux autres antidiabétiques oraux avec une baisse moyenne de l'hémoglobine glyquée de 0,5 à 1%; cependant lorsque l'hémoglobine glyquée est très élevée, plus de 10%, la baisse peut atteindre 2-3% puisque la perte de glucose dans l'urine sera proportionnelle à l'élévation des glycémies. Cette nouvelle classe thérapeutique, qui entraîne donc une amélioration du contrôle glycémique, une perte de poids par perte calorique et une diminution de la tension artérielle, est



approuvée actuellement pour le traitement des patients diabétiques de type 2 mais pourrait aussi, dans le futur, être utilisée également dans le traitement du diabète de type 1.

Au niveau des effets secondaires, on note une augmentation des infections mycosiques génitales, particulièrement chez la femme, et des infections urinaires surtout chez les femmes qui ont déjà eu des infections urinaires dans le passé. Ces infections sont en général mineures et répondent bien à un traitement approprié. Comme ces agents entraînent une diurèse osmotique, ils agissent comme diurétiques et peuvent provoquer une déplétion volémique et une hypotension, particulièrement chez les personnes âgées. Il faut encore mentionner que ces traitements perdent leur efficacité avec la diminution de la filtration glomérulaire ; par conséquent, ces substances doivent être utilisées chez des patients qui ont une filtration glomérulaire supérieure à 60 ml/min.

Actuellement, la canagliflozine et la dapagliflozine sont disponibles sur le marché suisse ; prochainement l'empagliflozine sera aussi disponible. Nous aurons donc le choix de trois gliflozines qui ont une efficacité et un profil de sécurité similaires.<sup>10</sup>

Bien que nous manquions encore de données sur les effets bénéfiques et secondaires à long terme, les gliflo-

zines constituent une nouvelle classe thérapeutique intéressante par leur efficacité, l'absence d'hypoglycémie et l'effet bénéfique sur le poids. Elles vont donc constituer un choix thérapeutique supplémentaire après la metformine et vont entrer en compétition avec les sulfonylurées et les gliptines. En outre, les gliflozines, en combinaison avec une ou plusieurs des autres classes thérapeutiques orales, vont amener une réelle avancée thérapeutique dans la prise en charge du diabète de type 2. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### Implications pratiques

- > Seule une prise en charge multifactorielle du diabète prévient efficacement les complications
- > L'adaptation du style de vie reste cardinale dans la prévention cardiovasculaire
- > Multiplier les repas dans la journée est plutôt néfaste dans le contrôle du poids et du diabète

### Bibliographie

- 1 Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514-23.
- 2 Gerstein HC, Miller ME, Byington, et al, and the ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;634:818-28.
- 3 Gerstein HC, Miller ME, Isamil-Beigi F, et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: Analysis of data from the randomized, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014;384:1936-41.
- 4 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and Indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
- 5 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- 6 Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392-406.
- 7 Yates T, Haffner SM, Schulte PJ, et al. Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NABIGATOR trial): A cohort analysis. *Lancet* 2014;383:1059-63.
- 8 Long GH, Cooper AJ, Wareham NJ, et al. Healthy behavior change and cardiovascular outcomes in newly diagnosed Type 2 diabetic patients: A cohort analysis of the ADDITION-Cambridge study. *Diabetes Care* 2014; 37:1712-20.
- 9 Kahleova H, Benilova L, Malinska H, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: A randomised crossover study. *Diabetologia* 2014;57:1552-60.
- 10 Nair S, Wilding J. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:34-42.

\* à lire

\*\* à lire absolument