



Articles publiés
sous la direction de

ANDRÉ J. SCHEEN

Professeur
honoraire,
Liège Université,
Belgique

Service de
diabétologie,
nutrition et maladies
métaboliques,
CHU Liège, Belgique

Pas au bout des surprises avec les nouveaux antidiabétiques

Pr ANDRÉ J. SCHEEN

Rev Med Suisse 2022; 18: 1531-2 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.792.1531

Après des décennies de quasi-léthargie, où le traitement était dominé par la metformine et les sulfamides (développés dans les années 50!), la pharmacothérapie du diabète de type 2 (DT2) a connu des avancées remarquables en ce début du 21^e siècle. Les cliniciens ont d'abord salué l'arrivée des médicaments à effet incrétine, d'une part, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptines), d'autre part, les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (AR GLP-1). Ensuite, ont été commercialisés les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines). L'intérêt premier de ces nouveaux médicaments antidiabétiques était le fait qu'ils améliorent le contrôle glycémique sans induire d'hypoglycémies et sans faire prendre de poids (au contraire, les AR GLP-1 et les iSGLT2 favorisent un certain amaigrissement). Mais ce bénéfice métabolique, certes déjà appréciable en pratique clinique, a été supplanté par les effets remarquables de protection cardiovasculaire (CV) et rénale rapportés dans des essais prospectifs contrôlés versus placebo chez des patients avec DT2 à haut risque de complications. Ainsi, les AR GLP-1 ont montré une réduction significative des événements CV majeurs, en particulier en relation avec une maladie athéromateuse (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux ischémiques), ainsi qu'une diminution de l'albuminurie. Quant aux iSGLT2, ils ont prouvé leur capacité de réduire, de façon importante, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité CV, tout en diminuant également un critère composite rénal incluant, notamment, le doublement de la créatininémie et la progression vers l'insuffisance rénale terminale. Les mécanismes

sous-jacents expliquant de telles protections sont probablement multiples et font encore l'objet de discussions et spéculations, notamment pour ce qui concerne les gliflozines.¹

De façon remarquable, les protections CV et rénale prodiguées par les iSGLT2 sont indépendantes du statut glycémique à l'inclusion et de l'amélioration du contrôle du diabète sous traitement.² C'est tellement vrai que des

protections comparables ont été rapportées chez des patients avec maladie rénale albuminurique ou avec insuffisance cardiaque, que ces patients présentent un DT2 ou qu'ils soient non diabétiques.³ Au vu de ces résultats, ces médicaments, développés initialement comme antidiabétiques, font maintenant partie des recom-

mandations internationales les plus récentes en cardiologie et en néphrologie pour le traitement de l'insuffisance cardiaque⁴ et de la maladie rénale,⁵ indépendamment de la présence d'un diabète ! Dans le domaine de l'insuffisance cardiaque, les iSGLT2 sont les premiers médicaments à avoir démontré une amélioration du pronostic chez les patients avec fraction d'éjection du ventricule gauche modérément altérée ou préservée. Dans le domaine des maladies rénales, une protection est également escomptée indépendamment de la présence d'une albuminurie importante, ce qui distingue les iSGLT2 des bloqueurs du système rénine-angiotensine.⁶ Des études sont encore en cours dans d'autres pathologies, dont des maladies rénales plus spécifiques (néphropathie à IgA, par exemple) ou la MAFLD (Metabolic (dysfunction) Associated Fatty Liver Disease) et il est probable que l'éventail des indications pour les iSGLT2 s'élargisse encore dans les années à venir.

**CE BÉNÉFICE
MÉTABOLIQUE A
ÉTÉ SUPPLANTÉ
PAR LES EFFETS
DE PROTECTION
CARDIOVASCU-
LAIRE ET RÉNALE**

Bibliographie

- 1
— Scheen AJ. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Oct;16(10):556-577.
- 2
— Scheen AJ, Paquot N. [A revolution in the management of type 2 diabetes : antidiabetic agents providing a cardiovascular and renal protection independently of glucose control !] *Rev Med Liege.* 2020 May;75(5-6):392-398. French.
- 3
— Scheen AJ, Ancion A, Lancellotti P. [Role of SGLT2 inhibitors (gliflozins) in heart failure]. *Rev Med Suisse.* 2022 Aug 24;18(792):1546-1550. French.
- 4
— McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
- 5
— Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4S):S1-S115.
- 6
— Scheen AJ, Delanaye P. Understanding the protective effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2022 Jan; 17(1): 35-46.

Les AR GLP-1 sont également à l'aube d'une nouvelle révolution avec les diverses tentatives pour potentialiser leur action.⁷ On annonce, en effet, l'arrivée prochaine d'agonistes doubles GIP (polypeptide insulinothrompe dépendant du glucose; Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)-GLP-1. La molécule la plus avancée dans son développement est le tirzépatide, qui devrait sans doute être disponible en clinique en 2023 et dont les résultats du programme SURPASS sont résumés dans un article de ce numéro.⁸ Plutôt que de combiner simplement deux molécules différentes, on doit ici saluer la prouesse technologique de bio-ingénierie des polypeptides. En effet, la molécule du GIP a été modifiée de façon à également jouer le rôle d'agoniste sur les récepteurs du GLP-1, ce qui donne lieu à un double agoniste unimoléculaire. Par rapport aux AR GLP-1, y compris le sémaglutide, le tirzépatide s'est révélé être plus efficace en termes de réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et de perte pondérale, tout en étant toléré sur le plan digestif de façon plus ou moins comparable. D'autres agonistes doubles (GLP-1-glucagon, GIP-glucagon), voire

triples (GIP-GLP-1-glucagon), sont en cours de développement, en particulier dans l'optique de promouvoir encore davantage la perte de poids et de cibler la MAFLD. Les cliniciens devraient donc, dans les prochaines années, avoir accès à une panoplie de divers agonistes doubles ou triples pour prendre en charge avec encore plus d'efficacité leurs patients obèses avec insulino-résistance, syndrome métabolique, MAFLD et/ou DT2.

En conclusion, la pharmacothérapie du DT2 n'a jamais connu une période aussi faste en termes d'essais cliniques contrôlés d'envergure, avec des critères d'évaluation cliniques forts, et de molécules en développement, que ce soit par leur nombre et diversité impressionnants, mais aussi par leurs innovations technologiques de plus en plus sophistiquées. Nous ne sommes sans doute pas au bout de nos surprises et les années qui viennent s'annoncent enthousiasmantes dans le domaine de la diabétologie et des maladies métaboliques.

LA PHARMACOTHÉRAPIE DU DIABÈTE DE TYPE 2 N'A JAMAIS CONNU UNE PÉRIODE AUSSI FASTE

Bibliographie

7

Scheen AJ, Paquot N. [Potentiation of weight reduction with GLP-1 receptor agonists]. Rev Med Suisse. 2021 Aug 25;17(747):1405-1410. French.

8

Scheen AJ, Radermecker RP, Paquot N. [Focus on tirzépatide, a dual unimolecular GIP-GLP-1 receptor agonist in type 2 diabetes]. Rev Med Suisse. 2022 Aug 24;18(792):1539-1544. French.