



Articles publiés
sous la direction de

ANDRÉ J. SCHEEN

Service de
diabétologie,
nutrition et maladies
métaboliques
et Unité de
pharmacologie
clinique
CHU de Liège
Belgique

Diabète de type 2: combler l'écart entre les évidences cliniques et la pratique

Pr ANDRÉ J. SCHEEN

Rev Med Suisse 2024; 20: 1485-6 | DOI: 10.53738/REVMED.2024.20.884.1485

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie complexe grevée d'un haut risque de complications dont la maladie cardiovasculaire athéromateuse (MCVA: infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux ischémiques, notamment), l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique (MRC). Parmi les médicaments antidiabétiques, deux classes pharmacologiques ont démontré leur capacité à réduire l'incidence de ces complications: les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1) et les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines).

La démonstration de la protection cardiorénale a été apportée dans de nombreux essais cliniques contrôlés versus placebo chez des patients à haut risque: soit ceux-ci avaient déjà subi un événement lié à une MCVA ou présentaient une imagerie démonstrative de plaques d'athéromes, soit ils cumulaient plusieurs facteurs de risque, soit ils avaient une insuffisance cardiaque objective à l'échocardiographie ou encore une MRC attestée par une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé et/ou la présence d'une albuminurie. Au vu de ces résultats probants apportés par la médecine factuelle, ces deux classes pharmacologiques ont été positionnées dans une place de premier choix dans les recommandations internationales (diabétologiques, cardiologiques ou néphrologiques) chez les personnes avec un DT2 à haut risque cardiorénal. Chez les patients avec une MCVA avérée, le choix peut se faire de façon équivalente entre un ARGLP-1 et un iSGLT2. Par contre, chez les patients avec une insuffisance cardiaque ou une MRC,

**POUR DIVERSES
RAISONS, IL
EXISTE UNE
INERTIE THÉRA-
PEUTIQUE DE
LA PART DES
MÉDECINS**

la préférence est donnée aux iSGLT2, avec une place pour les ARGLP-1 en cas de contre-indication ou d'intolérance aux iSGLT2.¹ Il est à noter que certaines recommandations proposent également la combinaison d'un ARGLP-1 et d'un iSGLT2 chez les patients à très haut risque en raison d'une complémentarité d'actions susceptible d'encore améliorer le pronostic, comme discuté dans un article de ce numéro.²

Lorsqu'on analyse la situation en vie réelle, force est de constater une sous-utilisation de ces deux classes pharmacologiques, pourtant les seuls médicaments antihyperglycémiantes dotés de propriétés protectrices cardiorénales démontrées (evidence-based medicine).³ Cette sous-utilisation en pratique est démontrée dans les études observationnelles de cohortes pour les ARGLP-1,⁴ mais aussi pour les

iSGLT2 comme également discuté dans un article de ce numéro.⁵ Pour les ARGLP-1, il a même été rapporté une sous-utilisation paradoxale chez les patients avec une MCVA avérée par rapport à ceux sans.⁶ Les explications de cette sous-utilisation sont multiples et concernent tous les acteurs de la santé. Il existe une inertie thérapeutique de la part des médecins et ce, pour diverses raisons: sous-estimation du risque cardiorénal individuel, méconnaissance des dernières recommandations, peur des manifestations indésirables, manque de temps, etc. Les patients, quant à eux, peuvent avoir des réticences vis-à-vis de l'ajout d'un nouveau médicament, a fortiori s'il est injectable, et sont trop souvent mauvais observants lors de traitements médicamenteux chroniques, d'autant

Bibliographie

1
Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète sur les stratégies d'utilisation des traitements antihyperglycémiantes dans le diabète de type 2 - 2023. *Med Mal Metab* 2023;17(8):664-93.

2
Scheen AJ, Paquot N. Combinaison thérapeutique innovante pour le diabète type 2 à risque cardiorénal. *Rev Med Suisse* 2024;20:1492-6.

3
Scheen AJ. Underuse of glucose-lowering medications associated with cardiorenal protection in type 2 diabetes: from delayed initiation to untimely discontinuation. *Lancet Reg Health Eur* 2023;29:100627.

4
Scheen AJ. Underuse of GLP-1 receptor agonists in the management of type 2 diabetes despite a favourable benefit-safety profile. *Expert Opin Drug Saf* 2024; May 13:1-4. DOI: 0.1080/14740338.2024.2354885.

5
Scheen AJ. Sous-utilisation des gliflozines chez les patients à haut risque cardiorénal. *Rev Med Suisse* 2024;20:1498-502.

6
Scheen AJ. Paradoxical real-life underuse of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Epidemiol Manag* 2024;14:100197.

Bibliographie

7

Scheen AJ. Bridging the gap in cardiovascular care in diabetic patients: are cardioprotective antihyperglycemic agents underutilized? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2023;16(11):1053-62.

8

Khedagi A, Hoke C, Kelsey M, et al. Call to action: Understanding the differences in the use of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Am J Prev Cardiol* 2023;13:100477.

9

Haute autorité de santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2: recommandations. 2013. www.has-sante.fr/portail/jsp/portal/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf.

10

Scheen AJ. Inhibiteurs des SGLT2 et «perte de chance»: une interprétation diamétralement opposée de la Commission de transparence de la Haute autorité de santé et de la Société francophone du diabète. *Med Mal Metab* 2019; 13(3): 309-12.

11

Haute autorité de santé. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Recommandation de bonne pratique - Mis en ligne le 06 juin 2024. www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2.

plus que la pathologie est asymptomatique ou seulement paucisymptomatique. Tant les ARGLP-1 que les iSGLT2 ont fait l'objet de mises en garde concernant de potentiels problèmes de sécurité dans les premières années de leur commercialisation (mais dont la plupart ont été levées actuellement), ce qui a sans doute contribué à entretenir une certaine méfiance vis-à-vis de ces nouveaux médicaments chez les médecins comme chez les patients. Enfin, le système de santé peut également contribuer à une sous-utilisation s'il met des limitations de prescription ou de remboursement de ces médicaments plus onéreux, essentiellement pour des raisons pharmaco-économiques. À noter que plusieurs études ont démontré une sous-utilisation encore plus marquée chez les personnes socioéconomiquement défavorisées, ce qui risque d'accentuer la cassure et de contribuer à une médecine à deux vitesses.^{7,8}

Pour terminer, citons l'exemple de la Haute autorité de santé (HAS) en France. Pendant plus de 10 ans, elle est restée accrochée à ses recommandations de bonnes pratiques pour le traitement du DT2 publiées en 2013, favorisant les médicaments antidiabétiques les moins chers et n'accordant qu'une place limitée aux ARGLP-1.⁹ La HAS a, par ailleurs, retardé la commercialisation des iSGLT2 en France sous prétexte d'un rapport bénéfices/risques jugé défavorable.¹⁰ On peut se réjouir qu'enfin, en 2024, elle vient de publier ses nouvelles recommandations,¹¹ davantage en phase avec les «guidelines» internationales

et la dernière prise de position de la Société francophone du diabète.¹ Les ARGLP-1 et les iSGLT2 y trouvent maintenant la place qui leur revient chez les patients DT2 à haut risque cardiorénal au vu des nombreuses données d'efficacité et de sécurité récoltées tant dans les essais cliniques contrôlés versus placebo que dans les études observationnelles de cohorte en comparaison avec d'autres classes d'antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiantes, mais aussi gliptines et insuline).

En conclusion, les ARGLP-1 et les iSGLT2 ne doivent plus être considérés comme de simples agents antihyperglycémiantes, mais bien comme des médicaments protecteurs d'organes chez les patients vivant avec un DT2, une action bénéfique largement indépendante de l'amélioration du contrôle glycémique. Au vu de l'ensemble des éléments de la littérature, combler l'écart entre les évidences démontrées dans les essais cliniques (médecine factuelle fondée sur les preuves) et la pratique quotidienne représente un objectif majeur de santé publique si l'on veut améliorer le pronostic cardiorénal des nombreux patients présentant un DT2 et exposés à un risque majeur de complications.⁷ Réussir ce challenge passera sans doute par une approche intégrée et coordonnée ciblant tous les acteurs, médecins, patients et système de soins, en s'appuyant sur les recommandations internationales de plus en plus convaincantes.

**LES ARGLP-1 ET
LES ISGLT2 NE
DOIVENT PLUS
ÊTRE CONSIDÉRÉS
COMME DE
SIMPLES AGENTS
ANTIHYPER-
GLYCÉMIANTS**