

Symposium de petit déjeuner au KHM

# Orchestration du traitement : toujours recourir d'emblée à tous les registres ?

La double bronchodilatation précoce en cas de BPCO et le traitement associé précoce en cas de diabète de type 2 ont fait l'objet d'un symposium satellite soutenu par la société Boehringer Ingelheim lors du KHM à Lucerne.

## Quels patients profitent le plus d'une bronchodilatation précoce ?



Pr C. Steurer-Stey

C'est la réponse à laquelle a répondu le **Pr Claudia Steurer-Stey**, Zurich. BPCO (en anglais: COPD) pourrait également signifier: « Confirm diagnosis and assess severity, Optimise symptoms and function, Prevent deterioration, Develop network and self-management support ». Lors de la pose du diagnostic, 26% des patients sont au stade GOLD 1, 50% au stade GOLD 2, 19% au stade GOLD 3 et seulement 5% au stade GOLD 4. Non seulement le VEMS1, mais une série de prédicteurs importants doivent être pris en compte pour le pronostic. Il s'agit du statut de fumeur, de l'IMC, du degré de sévérité et des symptômes, des performances physiques, de la fréquence des exacerbations et de la comorbidité. Une chute marquée des performances physiques commence dès le stade GOLD 2 (-29%). Les performances physiques sont le prédicteur le plus efficace de mortalité totale en cas de BPCO. Par ailleurs, la fréquence des ex-

acerbations tient une place essentielle. Avec chaque exacerbation de BPCO sévère, le risque d'autres exacerbations et la mortalité augmentent. Les objectifs du traitement de la BPCO sont: soulager (rapidement et durablement) les symptômes, s'attaquer à la progression aux stades précoces ou la retarder, augmenter les performances physiques, réduire les exacerbations, améliorer la qualité de vie et la survie. Gestion de la BPCO stable: pharmacothérapie de premier choix conformément aux lignes directrices GOLD (<http://www.goldcopd.org>). Les bronchodilatateurs à longue durée d'action sont les piliers du traitement chez les patients symptomatiques.

## Spiolto® Respimat®

Une bronchodilatation rapide, prolongée et forte constitue un bénéfice thérapeutique important. Le Spiolto® Respimat® associe les avantages d'une association d'un LAMA (long acting muscarinic antagonist) sous forme de tiotropium et d'un LABA (long acting 2-adrenoreceptor agonist) sous forme d'olodaterol avec un nouvel appareil, le Respimat, nébuliseur en format de poche qui amène les principes actifs dans un nuage fin et humide, par diffusion lente, à

l'emplacement d'action souhaité dans le poumon. On y parvient avec une inspiration normale, de sorte que les patients présentant une BPCO sévère en profitent particulièrement. Ainsi, la déposition pulmonaire avec le Respimat est de 51,6%, avec l'inhalateur de poudre sèche de 17,8% et avec l'aérosol doseur de 11,0% (Fig. 1). Le tiotropium empêche la contraction et l'olodaterol favorise la relaxation des cellules musculaires lisses. L'association du tiotropium et de l'olodaterol entraîne une bien meilleure augmentation du VEMS1 (olodaterol+tiotropium a donné un VEMS1 de 201 ml, vs. 123ml et 109ml avec monothérapie par tiotropium ou olodaterol). Les modifications progressives du tissu pulmonaire au cours d'une BPCO entraînent le phénomène du poumon gonflé excessivement et les symptômes de toux et de détresse respiratoire. La capacité vitale diminue, le volume résiduel augmente. L'association du tiotropium/olodaterol permet une amélioration durable, au cours de la journée, du gonflement excessif du poumon (Fig. 2). En résumé, l'association de principes actifs du tiotropium et de l'olodaterol est efficace, notamment en ce qui concerne la fonction pulmonaire, le gonflement excessif du poumon, les symptômes et la fréquence des exacerbations. De plus, l'application des principes actifs avec le Respimat® donne la certitude qu'ils parviennent à l'emplacement d'action en toute fiabilité.

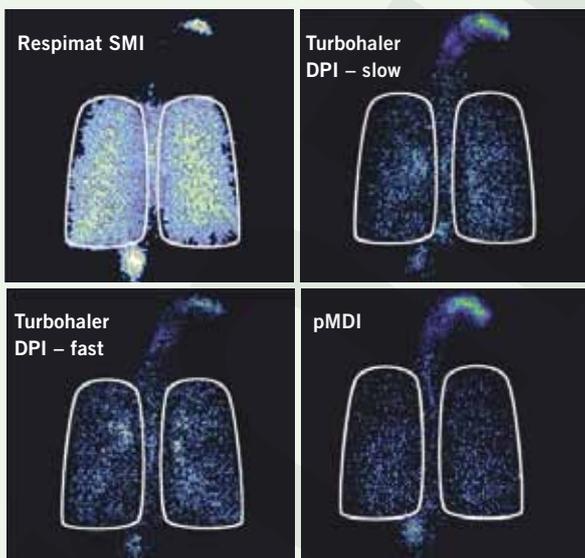


Fig. 1: Scintigraphie typique de la déposition médicamenteuse après inhalation avec Respimat®, Turbuhaler® DPI avec inhalation lente et rapide ainsi qu'un aérosol doseur contenant des chlorofluorocarbones conventionnel. D'après Pitcairn G, et al. J Aerosol Med. 2005 Fall;18(3):264-72.

## Rétention d'air: T+O meilleur que les monothérapies

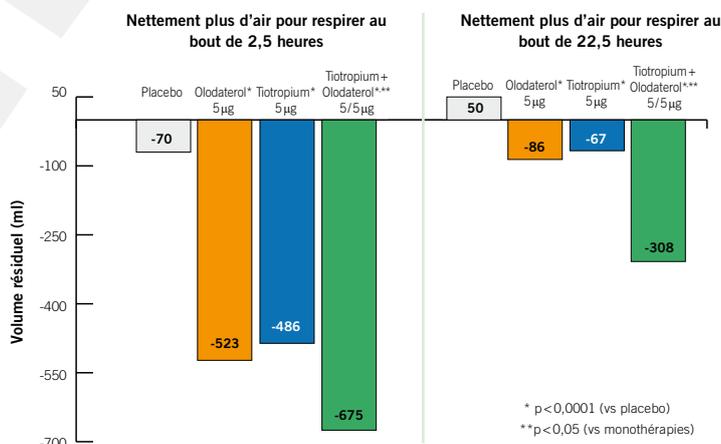


Fig. 2: Diminution moyenne du volume résiduel (VR) après 6 semaines de traitement avec placebo, tiotropium, olodaterol ou association fixe, 2 ½ resp. 22 ½ heures après l'application, mesurée par pléthysmographie du corps entier.

### Traitement associé en cas de diabète de type 2: quoi, quand et combien?

Une analyse du contrôle du glucose intensif en cas de diabète de type 2 tirée des études ADVANCE, UKPDS, ACCORD et VADT portant sur un total de 27 049 patients et 2370 événements cardio-vasculaires majeurs MACE (Major adverse cardiovascular events) (1) a fait ressortir une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde de 15%. Accident vasculaire cérébral et hospitalisation ou décès pour cause d'insuffisance cardiaque ne sont pas modifiés de façon significative (HR 0.96 ou 1.00), tout aussi peu que la mortalité totale, le décès cardio-vasculaire et le décès non cardio-vasculaire, a constaté le Pr Roger Lehmann, Zurich.



Pr R. Lehmann

### Etudes d'efficacité vs. d'outcome cardio-vasculaire (CVOT)

Les études d'efficacité ont pour objectif la démonstration d'un bénéfice. Les médicaments étudiés sont mis en parallèle avec une médication comparable ou un placebo et il n'y a pas d'ajustement du traitement pour la réduction de la glycémie. Dans les études d'efficacité de l'empagliflozine, entre les bras de traitement, une différence au niveau de l'HbA<sub>1c</sub> et une réduction significative du critère d'évaluation principal par rapport au traitement comparable ont été mesurées. En ce qui concerne les CVOT liés au diabète, la preuve de la sécurité cardio-vasculaire de la substance active étudiée figure au premier plan. Dans les bras de traitement, des valeurs d'HbA<sub>1c</sub> identiques sont recherchées par ajustement du traitement. L'objectif est donc d'apporter la preuve d'une non-infériorité ou supériorité de la substance active par rapport au placebo, le placebo ou la substance active étant administré en plus du traitement standard.

### Comment traiter?

Les CVOT avec traitements basés sur l'incrétine (inhibiteurs de la DPP4 et agonistes des récepteurs GLP1) EXAMINE (2) (alogliptine), SAVOR-TIMI-53 (3) (saxagliptine), TECOS (4) (sitagliptine) et ELIXA (5) (lixisénatide) ont tous affiché une non-infériorité (HR 1.0). L'étude EMPA-REG OUTCOME® (6) menée sur l'inhibiteur de la SGLT-2 empagliflozine a été la première étude sur les CVOT menée chez des patients diabétiques présentant une pathologie cardio-vasculaire existante\* à constater une baisse du risque de mortalité total de 32%\*\* et une diminution du critère d'évaluation combiné (délai jusqu'à la survenue du premier événement combiné composé du décès cardio-vasculaire, de l'infarctus du myocarde non fatal et de l'accident vasculaire cérébral non fatal). Ainsi donc, l'étude a pour la première fois apporté la preuve de la supériorité d'un antidiabétique oral en termes de sécurité cardio-vasculaire chez les patients présentant un DT2 à risque élevé. De même, l'étude LEADER menée sur l'analogue des récepteurs des GLP-1

liraglutide a atteint le critère d'évaluation principal (décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal) et apporté la preuve de la non-infériorité et de la supériorité du liraglutide par rapport au placebo. Il ne semble pas s'agir d'un effet de classe étant donné que dans l'étude ELIXA, un HR par rapport au placebo de 1.02 a été constaté, dans LEADER (7) en revanche un HR de 0.87. EMPA-REG OUTCOME® et LEADER ont affiché des réductions du risque de l'outcome primaire quasiment identiques (MACE 3 points) avec -14%\*\* de réduction du risque dans EMPA-REG OUTCOME® et -13% de réduction du risque dans LEADER, mais -32%\*\* de réduction du risque de mortalité totale dans EMPA-REG OUTCOME® contre -15% dans LEADER, comme l'a montré l'intervenant. Le NNT afin de prévenir un décès chez les patients atteints de DT2 à risque cardio-vasculaire élevé était, pour l'empagliflozine, de 41 (calculé pour la seule dose autorisée en Suisse – 10 mg) et, pour le liraglutide, de 98.

### Répercussions de ces résultats sur le traitement de l'association du diabète de type 2: quoi, quand, combien?

Ces études s'appliquent-elles à tous les patients présentant un diabète de type 2? EMPA-REG OUTCOME® et LEADER sont des études menées sur des patients à haut risque présentant une pathologie cardio-vasculaire et/ou une fonction rénale réduite et/ou une insuffisance cardiaque. Un grand effet a été observé dans des délais courts (2-4 ans). D'autres patients n'ont pas été analysés dans ces études; on table, chez eux, sur une période plus longue avant qu'un effet soit visible en termes de complications microvasculaires et macrovasculaires (10-15 ans).

Un élément décisif lors du traitement est la réduction de l'HbA<sub>1c</sub> sans hypoglycémies (metformine, inhibiteurs de la DPP-4, inhibiteurs de la SGLT-2, AR GLP-1). Le traitement a évolué, de la monothérapie par metformine, en passant par l'association double (de préférence: metformine+inhibiteur de la SGLT-2), l'association triple (metformine/inhibiteur de la SGLT-2, +SU, TZD, DPP-4 et insuline) pour atteindre l'association quadruple (plus insuline basale + insuline de repas ou AR GLP-1)

### Nécessité de nouvelles recommandations

Il est nécessaire de mettre davantage l'accent sur l'empagliflozine et le liraglutide ainsi qu'un flow-chart plus simple correspondant aux caractéristiques cliniques. Les recommandations suisses 2016:

- Préférences du patient – éviter les hypoglycémies et la prise de poids, pilule vs. injection, une fois par jour vs. une fois par semaine, moins de pilules (traitements associés).
- Point de vue du médecin – Objectifs et facteurs importants sur le plan clinique: réduction de la mortalité ainsi que réduction des complications microvasculaires et macrovasculaires.

Facteurs ayant une influence sur la décision de traitement: restrictions de la fonction rénale ou d'autres organes (foie et cœur), éviter les hypoglycémies et la prise de poids, efficacité en termes d'HbA<sub>1c</sub>, âge et durée du diabète, sécurité et effets secondaires.

### Association: quoi, quand et combien?

#### Association précoce

- Meilleur HbA<sub>1c</sub> au fil des ans, pas de «Clinical Inertia», potentiel supplémentaire des différents médicaments

#### Quoi?

- Metformine et inhibiteurs de la SGLT-2: moins cher, 32%\*\* de baisse de la mortalité (empagliflozine), voie orale
- Metformine et AR GLP-1: plus cher, injection, 15% de baisse de la mortalité (liraglutide)
- Alternative inhibiteurs de la DPP-4: moins cher, mais pas de bénéfice cardio-vasculaire attesté (durée courte)

#### Quand?

- 3 mois mode de vie, puis médicaments, association si objectif non atteint. Pas trop tard, surtout insulinothérapie, également initialement en cas de décompensation

#### Combien?

- Insuffisance rénale DFG <45ml/min: ½ metformine, ajustement posologique DPP-4 (sauf linagliptine)
- Insuline basale analogue: commencer par 10 U et augmentation hebdomadaire de 2 U jusqu'à ce que la glycémie à jeun soit dans la plage visée (5-8 m M/l, selon objectif d'HbA<sub>1c</sub>)

\* ≥1 des diagnostics suivants: infarctus du myocarde, maladie artérielle disséminée simple et multiple, angine de poitrine instable, apoplexie, MAOP

\*\* Critère d'évaluation principal EMPA-REG OUTCOME® (empagliflozine 10 mg et 25 mg en pool [non autorisé en Suisse]): décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal et apoplexie non fatale (MACE 3 points): HR 0.86 (IC à 95,02 % 0.74, 0.99) p = 0.0382, 25 mg: HR 0.86 (IC à 95 % 0.73, 1.02), 10 mg: HR 0.85 (IC à 95 % 0.72, 1.01). Les HR du critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires de 10 mg resp. 25 mg d'empagliflozine vs. placebo étaient quasiment identiques aux analyses en pool.

#### Références:

1. Turnbull FM et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98
2. Zannad F et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-76
3. Scirica BM et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26
4. Green JB et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42
5. Pfeffer MA et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57
6. Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28
7. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22

## MENTIONS LÉGALES

Compte-rendu: Pr Walter F. Riesen

Source: Symposium de petit déjeuner au KHM «Orchestration du traitement: toujours recourir d'emblée à tous les registres?» 23 juin 2016, Lucerne

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Soutenu par:

Boehringer-Ingelheim (Suisse) SA, Bâle

© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach