

Stratégie thérapeutique actualisée du diabète de type 2

Séminaire risque cardio vasculaire

octobre 2016

Thierry POYETON

t.poyeton@wanadoo.fr

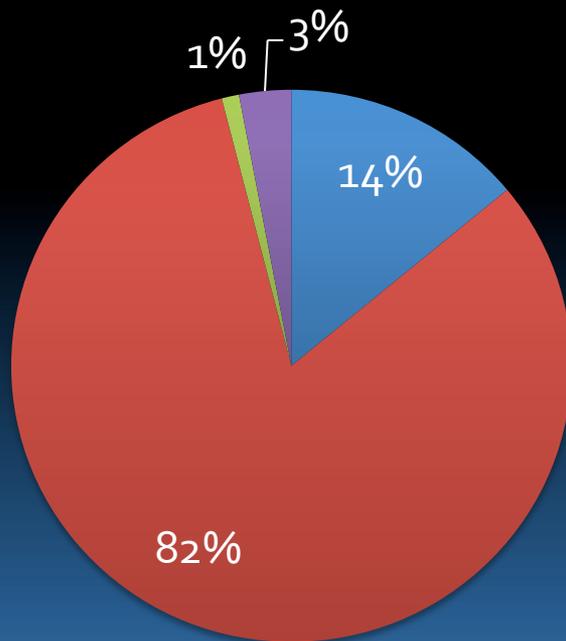
Rappels utiles

Journée mondiale du diabète (novembre 2015) versus données françaises

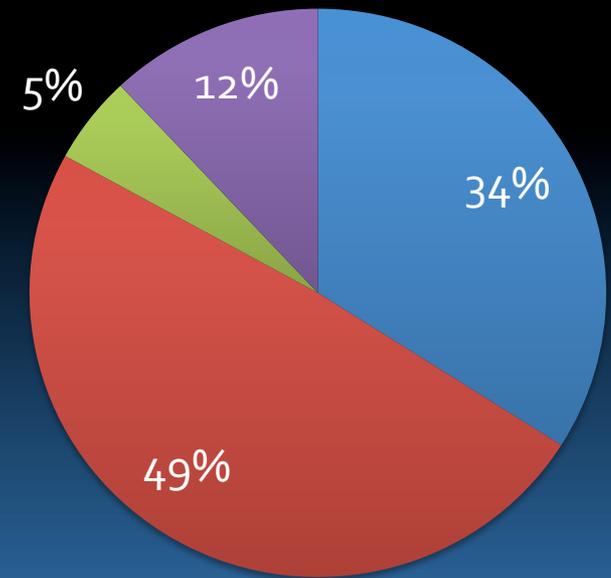
- 3,5 millions de patients diabétiques type 2 (DT2) traités en France soit 5 % de la population assurée au Régime Général (60 patients en moyenne par médecin généraliste)
- 5,1 % taux de croissance DT2 en France période 2006-2009 et 2,4% période 2009-2013 (Programme National Nutrition Santé ?)
- 82 % des patients pris en charge exclusivement par le médecin généraliste (ENTRED)
- 1 personne sur 5 DT2 entre 65 et 84 ans
- 10 Milliards € coûts directs par an (prise en charge DT2 et complications)

Evaluation de la prise en charge du diabète en France

Type 2 (DT2) n=3894

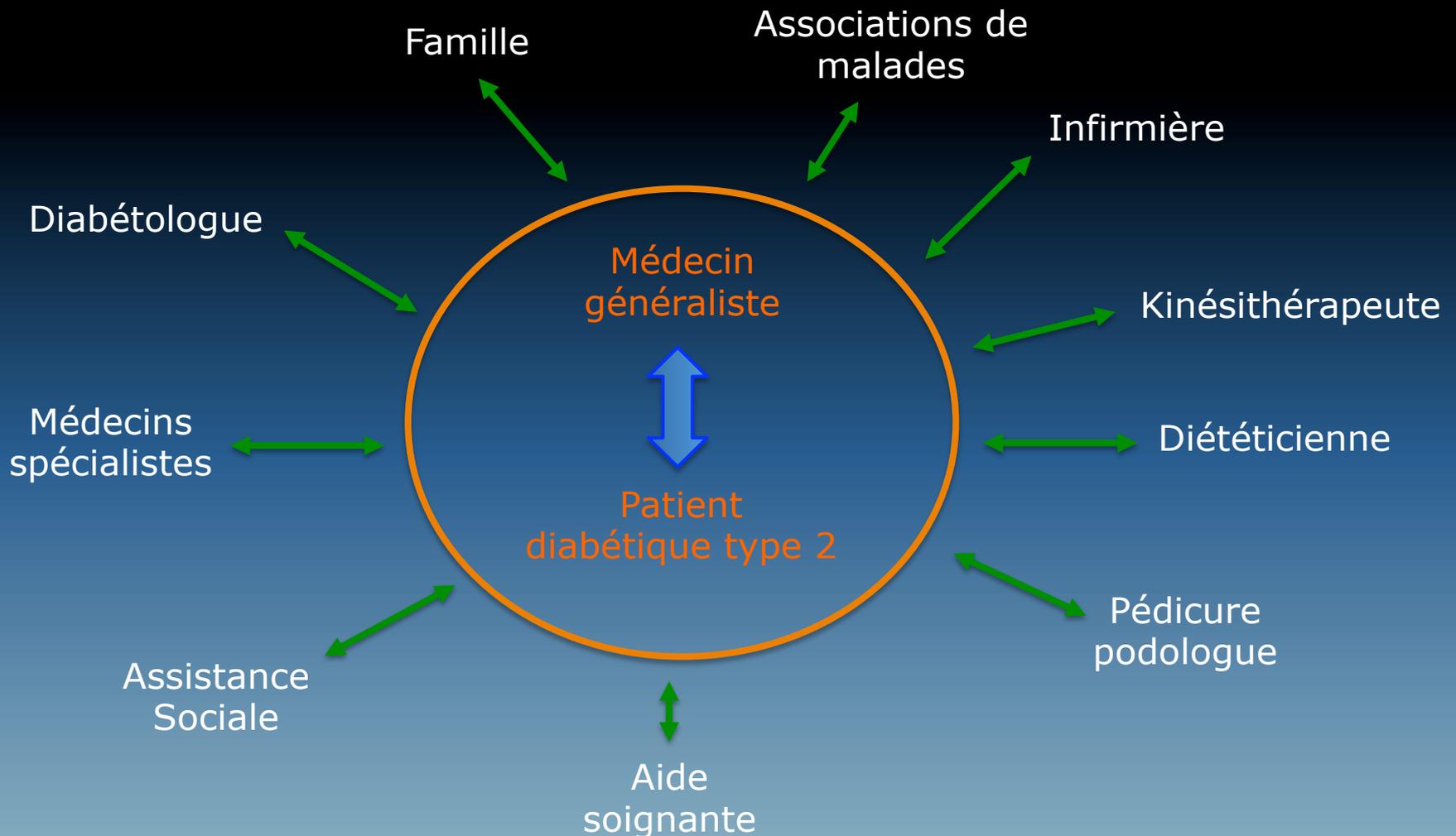


Type 1 n=275



- Endocrinologues libéraux
- Médecins généralistes
- Endocrinologues hospitaliers et libéraux
- Endocrinologues hospitaliers

La prise en charge est multidisciplinaire : le médecin généraliste occupe une place centrale dans le parcours de soin

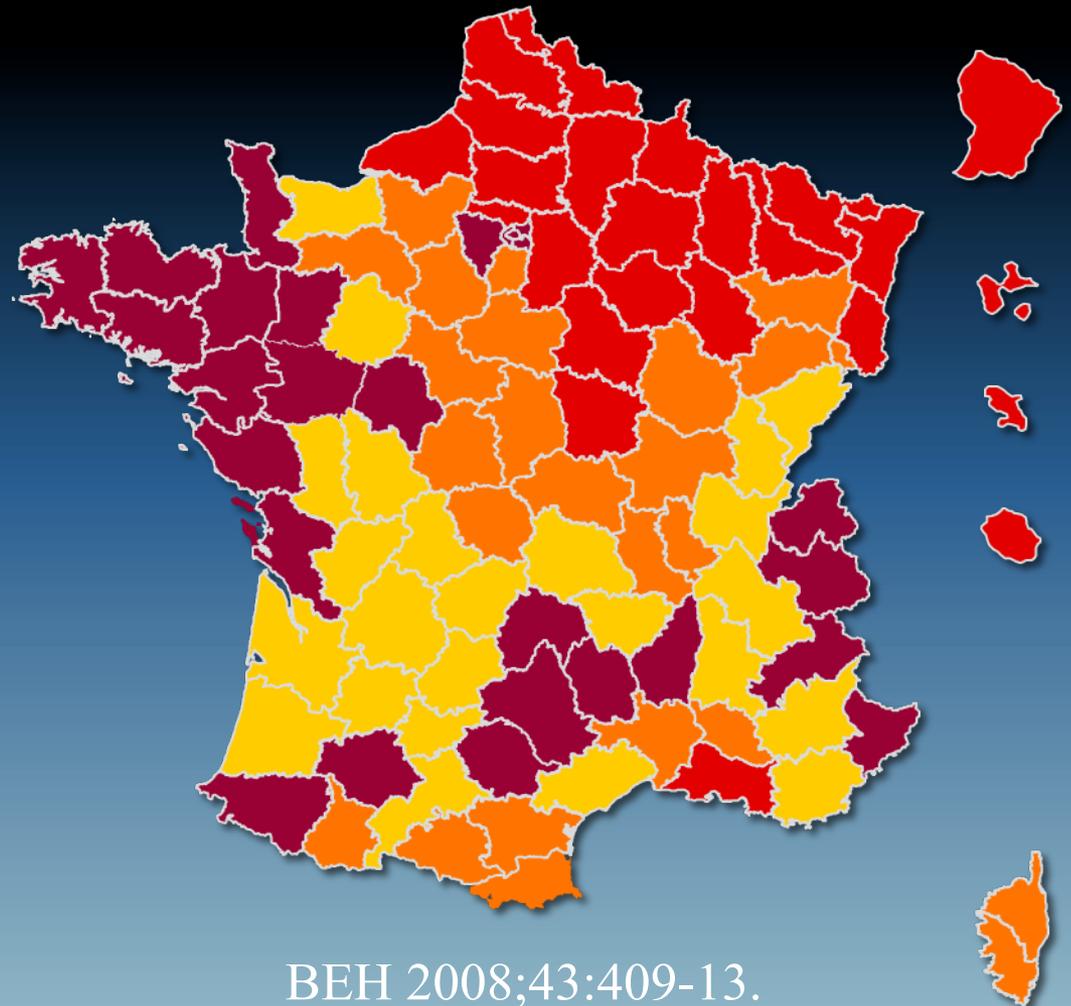


Définitions

- Le diabète de type 2 est défini par :
 - une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises
 - ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l)
 - ou une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (critères proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé)
- Le diabète de type 2 provoque des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, artérite et accident vasculaire cérébral) : l'objectif du traitement est de réduire la morbi-mortalité par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct

De fortes disparités régionales

Taux standardisé
de prévalence du diabète
(%)



Recommandations françaises

- Nouvelles recos HAS proposées en février 2013 : recos HAS 2006 invalidées par le Conseil d'Etat (mai 2011) pour conflits d'intérêts non mentionnés par certains experts
- Recos ADA (Etats Unis) proposées dès 2012, reprises par l'EASD (Europe) et la SFD (communauté francophone)
- Bientôt « les cartes vont être rebattues » +++

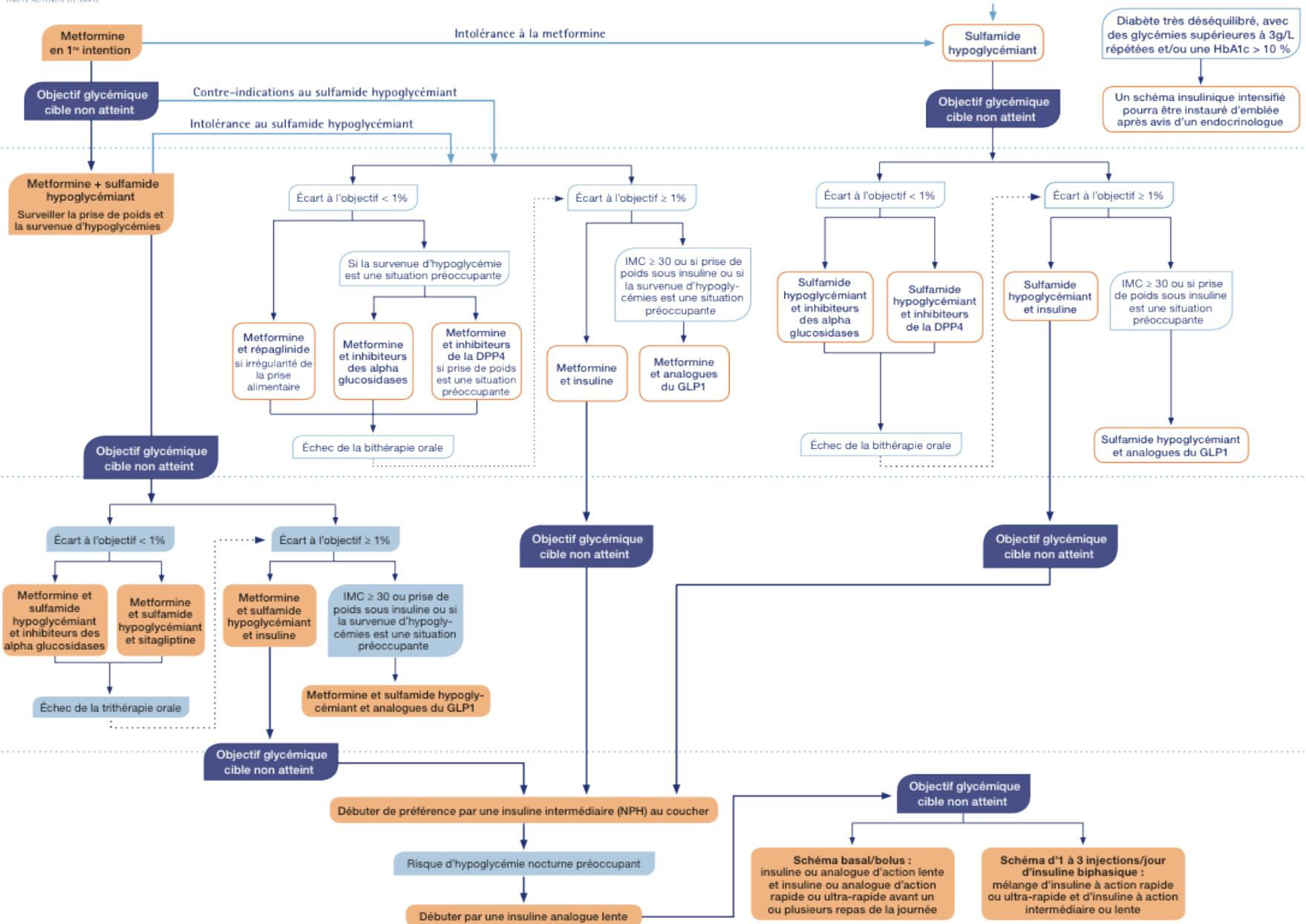
Que disent les recos françaises ?

- Elles confirment l'importance d'une prise en charge précoce sur la maîtrise des complications micro et macro-angiopathiques
- Notion d'inertie thérapeutique : la réévaluation du traitement est nécessaire après un intervalle de 3 à 6 mois
- Fil rouge de la stratégie thérapeutique : objectifs en terme d'HbA_{1c} tenant compte du profil du patient et du coût économique
- « Lower is not better » : le plus bas n'est pas le meilleur +++

Que disent les sociétés savantes internationales ADA , EASD et SFD ?

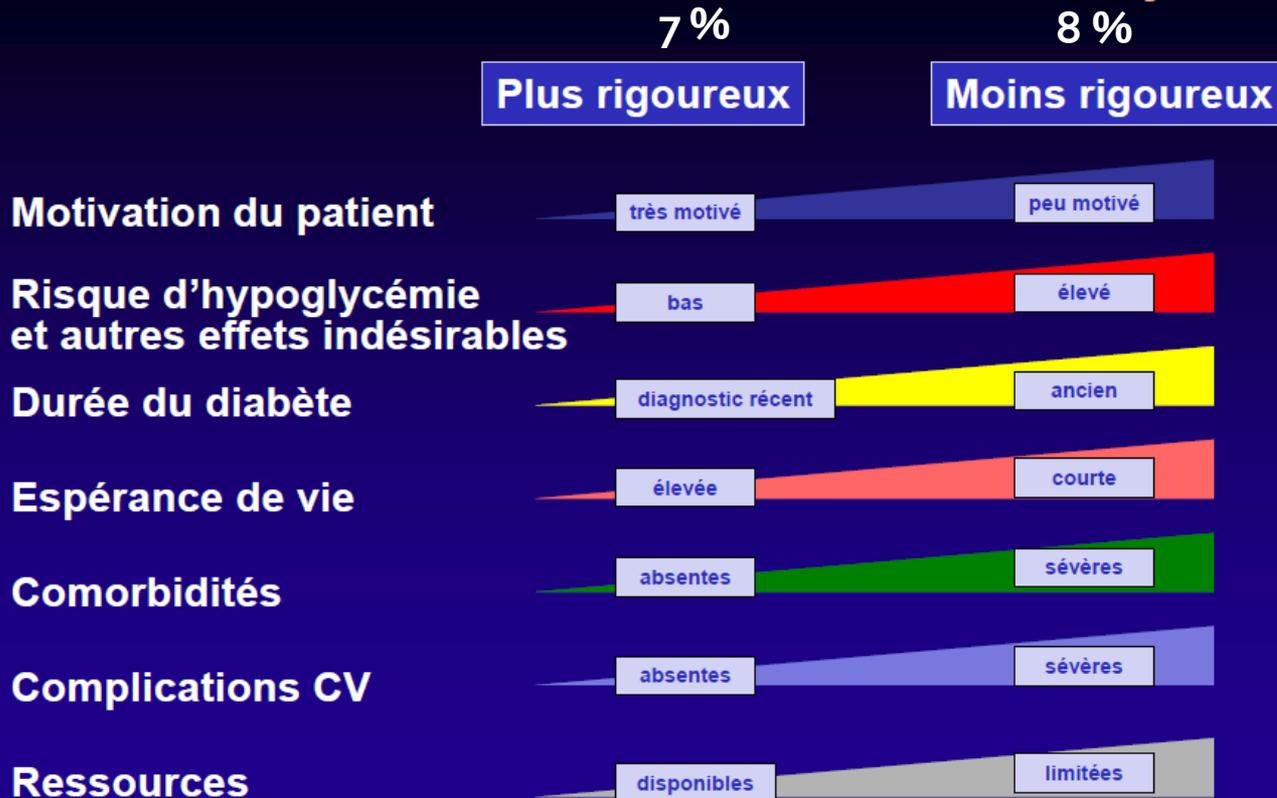
- Les objectifs glycémiques sont superposables aux recos. HAS 2013
- La stratégie thérapeutique après monothérapie par Metformine est fondée sur un **traitement « à la carte »** fonction du profil du patient diabétique type 2, et de ses comorbidités
- Comparaison recos HAS 2013 et ADA/EASD/SFD :

Recos. HAS février 2013



ADA 2012 (+ EASD et SFD)

Éléments de décision dans la détermination des objectifs



Impact du contrôle du diabète sur les complications : diabète de diagnostic récent UKPDS 35

Chaque réduction
de 1% de l'HbA1c

Réduction
du risque

1%

Mortalité liée au diabète

-21%

Infarctus du myocarde

-14%

Complications microvasculaires

-37%

AVC fatal et non fatal

-12%

Insuffisance cardiaque

-16%

Objectifs glycémiques recommandés par la HAS

Objectifs glycémiques selon le profil du patient

Profil du patient

HbA1c cible

La plupart des patients avec DT2

≤ 7 %

DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire

≤ 6,5 %

DT2

- avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans)

- ou avec des complications macrovasculaires évoluées

- ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères

≤ 8 %

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> ■ avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ■ ou avec des complications macrovasculaires évoluées ■ ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> ■ infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ■ atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ■ atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ■ artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ■ accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d' envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

¹ Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphasglucosidases)

² Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m²

Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> ■ avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ■ ou avec des complications macrovasculaires évoluées ■ ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l

Zoom objectifs HbA1c recos HAS 2013

Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> ■ infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ■ atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximale) ■ atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ■ artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ■ accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

Zoom objectifs HbA_{1c} recos HAS 2013

Les mesures diététiques

- Alimentation équilibrée
- La perte de quelques kilos est déjà bénéfique en cas de surpoids
- Prudence dans les régimes restrictifs
- Attention aux personnes âgées et aux femmes enceintes
- Fixer des objectifs réalistes et individualisés
- L'apport énergétique peut être réduit de 15 à 30%
- Limiter les matières grasses, les sucres simples et l'alcool
- L'aide d'une diététicienne est souvent très utile

L'activité physique

- Identifier les besoins, les souhaits et la motivation du patient
- Evaluer le niveau d'activité habituel
- **Conseiller une activité physique et sportive adaptée**
- Prendre l'avis d'un cardiologue en cas de reprise de l'activité ou de risque cardiovasculaire élevé
- Education thérapeutique pour la maîtrise du risque hypoglycémique
- **Mise en place de façon progressive : 2h30 par semaine d'activité physique**
d'intensité modérée avec fréquence cardiaque autour de 50 à 70% de la fréquence cardiaque maximale (220 moins l'âge) ET 2 à 3 séances hebdomadaires d'activité contre résistance de renforcement musculaire
- Vérifier le maintien de ces modifications du comportement

Traitement initial du diabète de type 2 (ADO) : monothérapie (objectif gain HbA_{1c} < 1 %)



Diététique:

Pas de régime trop restrictif

Alimentation équilibrée

Attention à la dénutrition chez
le sujet âgé

Activité physique ++

**Biguanides
(metformine)**

GLUCOPHAGE®

Action sur l'insulinorésistance :

↗ la sensibilité des cellules
périphériques à l'insuline

↘ la production de glucose par le
foie



Muscles



Foie

Baisse
HbA_{1c} attendue < 1%

**Risque faible
d'hypoglycémie**

**Perte de poids , effets
pléiotropes**

Effets indésirables :
troubles digestifs

HbA_{1c} cible < 1%

Les différents traitements oraux du diabète type 2 en échec de Metformine ou en association avec Metformine : mono ou bi ou trithérapie (objectif HbA_{1c} < 1 %)

HbA_{1c}
cible
< 1 %

Sulfamides et glinides

DIAMICRON

®(Gliclazide)DAONIL

®(Glibenclamide)

NOVONORM ®(Repaglinide)

Action sur l'insulinosécrétion par stimulation du pancréas



Pancréas

Baisse

HbA_{1c} attendue $\geq 1\%$

Risque d'hypoglycémie

Gain de poids

Effets indésirables : hypoglycémies

Gliptines

JANUVIA ®(Sitagliptine)

GALVUS ®(Vildagliptine)

ONGLYZA ®(Saxagliptine)

Augmentation de la sécrétion d'insuline et diminution de la sécrétion de glucagon (via le GLP 1)



Pancréas

Baisse

HbA_{1c} attendue < 1%

Risque faible d'hypoglycémie

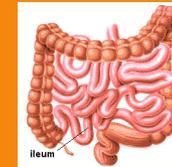
Neutre sur le poids

Effets indésirables : peu fréquents

Inhibiteur alpha-glucosidases

GLUCOR ®(Acarbose)

Freinage de l'absorption intestinale du sucre provenant de l'alimentation



Intestin

Baisse

HbA_{1c} attendue < 1%

Risque faible d'hypoglycémie

Neutre sur le poids

Effets indésirables : flatulences

Traitement initial du diabète de type 2 (ADO)

(Alternative future : non commercialisation en France)



Gliflozines

JARDIANCE®
(Empagliflozine)

FORXIGA® (Dapagliflozine)

Action sur le rein par inhibition
de la recapture du glucose



Rein

Baisse

HbA1c attendue < 1%

**Risque faible
d'hypoglycémie**

**Perte de poids ,
bénéfices CV**

Effets indésirables :
troubles urinaires

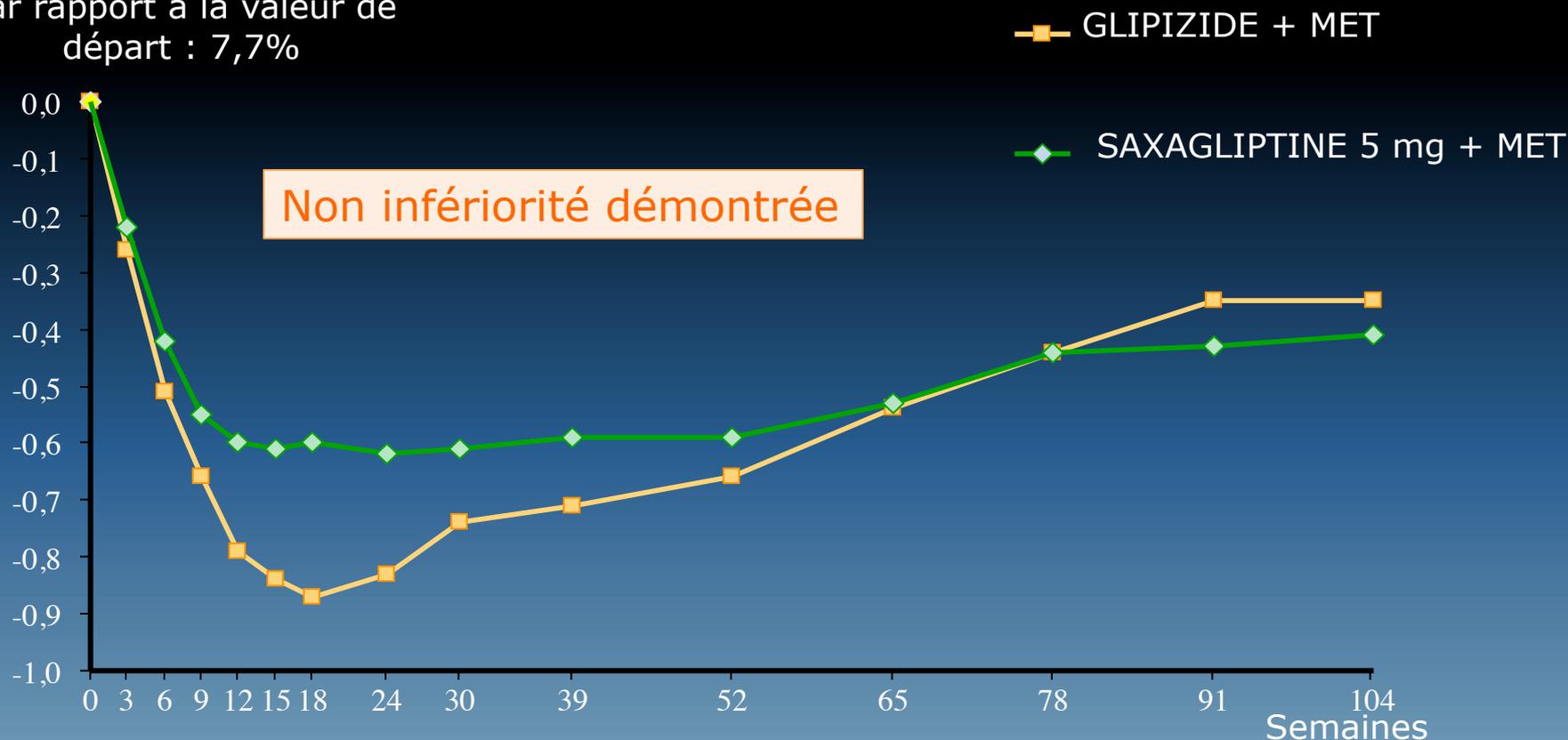
Etude EMPA REG OUTCOME :
Empagliflozine (inhibiteur
SGLT₂)
et réduction de la mortalité CV
et totale (septembre 2015) +++

Mécanisme en partie élucidé :
diminution de la volémie et donc
de la pression artérielle par effet
diurétique de la molécule

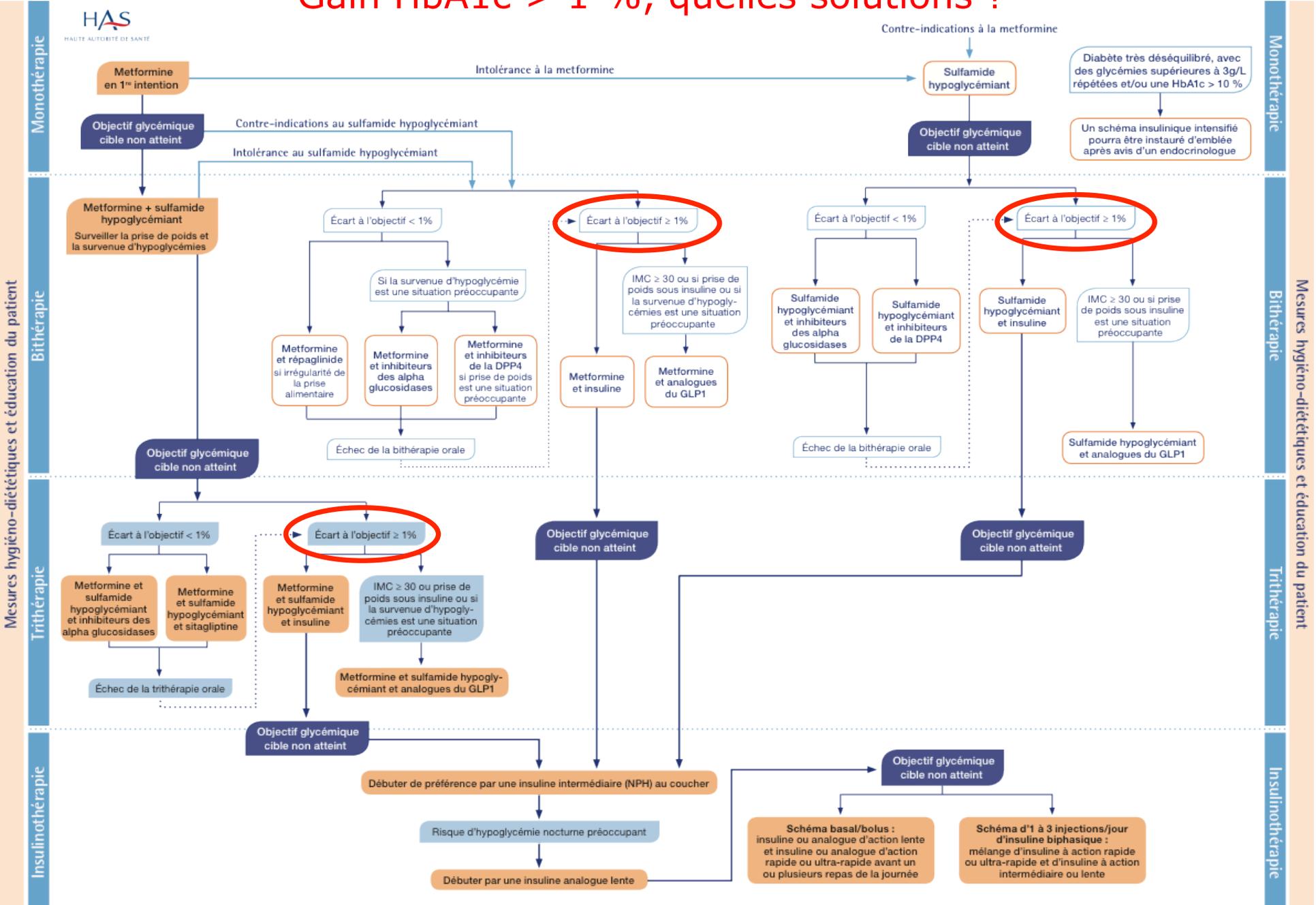
Etude récente
démontrant l'action
positive des
gliflozines sur la
néphropathie
diabétique +++

Action plus rapide des sulfamides mais risque d'hypoglycémie et faible durabilité (en add-on Met)

Evolution de l'HbA1c par rapport à la valeur de départ : 7,7%



Gain HbA1c > 1 %, quelles solutions ?



Les différents traitements du diabète de type 2 en échec de Metformine, de bithérapie ou de trithérapie orale : tout injectable (objectif gain HbA1c > 1%)



Combinaison analogue GLP₁ / insuline lente : **XULTOPHY**®



Analogues du GLP-1

BYETTA®, **BYDUREON**®

(Exenatide)**VICTOZA**® (Liraglutide)

LYXUMIA® (Lixisenatide)

TRULICITY® (Dulaglutide)

XULTOPHY® (Liraglutide + Degludec)

- Stimulent la sécrétion d'insuline
- Inhibent la sécrétion du glucagon de façon glucose dépendante
- ↳ la production de glucose par le foie
- Ralentissent la vidange gastrique
- ↳ la sensation de faim



Cerveau / Foie / Pancréas / Estomac

Insuline lente

LANTUS® (Glargine), **TOUJEO**

®(Glargine U300), **ABASAGLAR**

(biosimilaire Glargine), **LEVEMIR**®

(Detemir), **TRESIBA**®(Degludec)

Insulinopénie ou CI autres médicaments

- Liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses facilitant l'assimilation du glucose
- Inhibition simultanée de la production hépatique de glucose



Tissu adipeux



Muscles



Foie

HbA1c cible > 1%

Comparaison bénéfiques (et inconvénients) utilisation GLP 1 versus insuline lente

1/ GLP 1 :

- Perte pondérale chez les bons répondeurs dès les premiers mois (Exenatide)
- Sécurité CV confirmée (safety) et baisse du risque CV (essai SUSTAIN 6 : 26 % Semaglutide hebdo, essai LEADER : 16 % Liraglutide)
- Risque hypoglycémique faible
- Tolérance gastro intestinale

2/ insuline lente

- Meilleure efficacité quand GAJ élevée (et HbA1c plus élevée)
- Risque hypoglycémique moindre insuline ultra lente (Glargine U 300 > Degludec)
- Gain pondéral (1 à 2 Kgs)

3/ combinaison insuline lente ou ultra lente / GLP1

- Degludec / Liraglutide (Xultophy ®)
- Glargine / Lixisénatide (IGlarLixi)

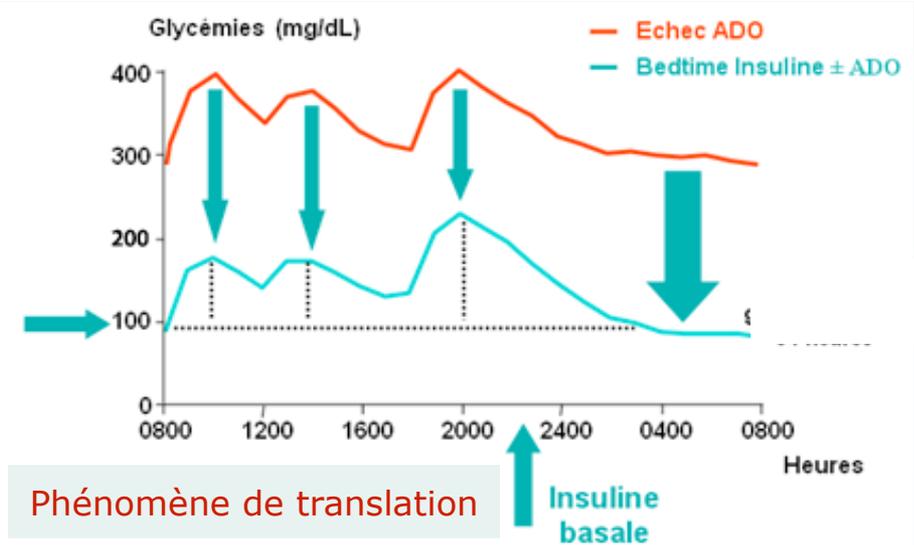
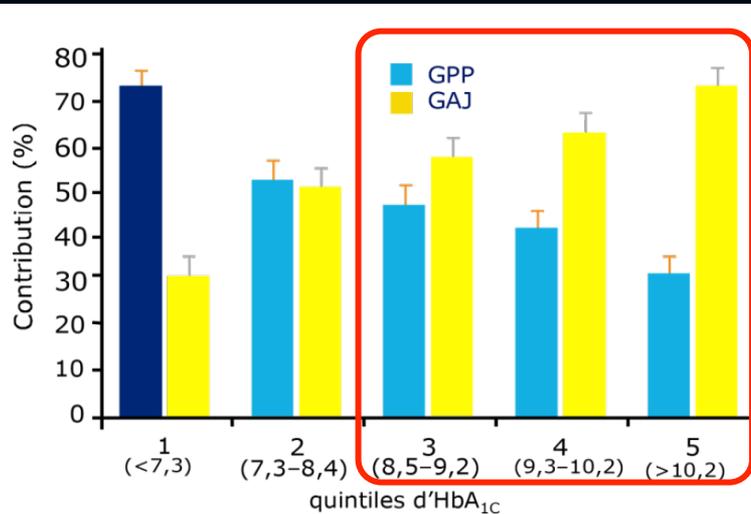
Rôle de la GAJ dans le choix d'un traitement injectable

Pourquoi cibler la GAJ ?

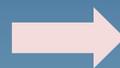
La contribution de la GAJ au déséquilibre glycémique devient prépondérante quand le taux d'HbA_{1c} est > 8 % → contrôler la GAJ pour atteindre l'objectif d'HbA_{1c}

Enregistrement continu de la glycémie sur 24 h dans 5 groupes de patients diabétiques de type 2¹

Δ des excursions glycémiques post prandiales non modifié



Insulinothérapie bedtime ?

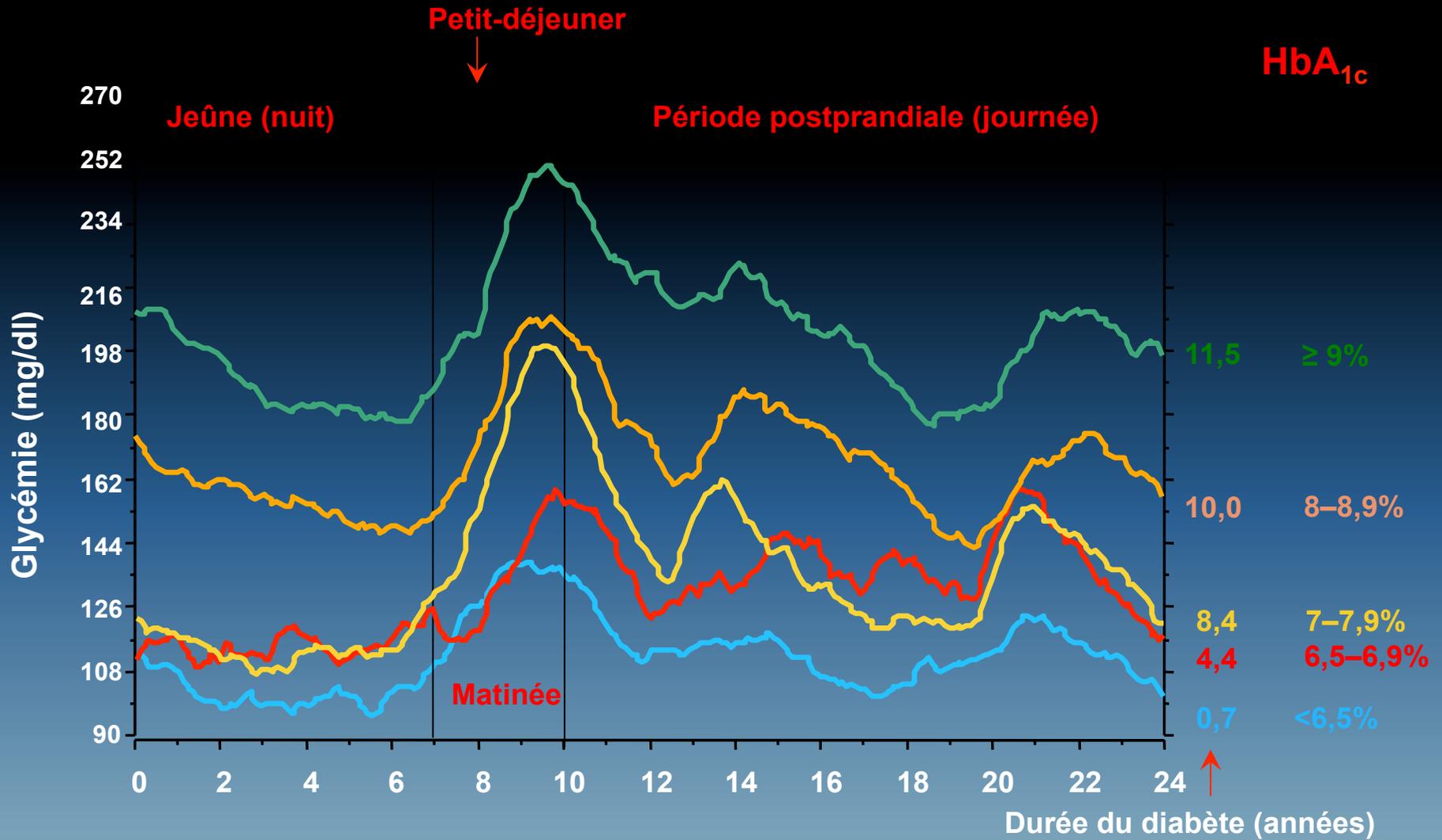


Normaliser la GAJ²

→ Atteindre la valeur cible d'HbA_{1c}

1. Monnier L *et al.* Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2003; 26:881-885.
2. Monnier L *et al.* The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 263-269. 2. Virally M. Diabète de type 2 et insulinothérapie: situations transitoires et définitives. *STV* 2005; 17: 525-532.

Contribution relative de l'hyperglycémie à jeun selon le niveau d'HbA_{1c} et l'ancienneté du DT2



Principaux essais annonceurs de nouvelles stratégies thérapeutiques (EASD Munich 12/ 16 septembre 2016)

- 1 / Essai SUSTAIN 6 : Semaglutide (GLP₁ à administration hebdomadaire), suivi sur 2 ans, avec réduction risque CV 26 % (critère MACE)
- 2 / Essai LEADER : Liraglutide (GLP₁ à administration quotidienne), réduction du critère MACE de 16 % et de 22 % risque évènement rénal
- 3 / Essai EMPAREG OUTCOME : Empagliflozine (inhibiteur SGLT₂), réduction du critère MACE de 13 %
- 4 / Essai DURATION 8 : combinaison Exenatide hebdomadaire / Dapagliflozine , avec réduction de 2 % du taux HbA_{1c}

Combinaisons nouvelles et perspectives thérapeutiques

1 / Combinaison insuline ultra lente / GLP₁ en une seule injection
(Degludec / Liraglutide : XULTOPHY[®])

2 / Combinaison GLP₁ / Gliflozine en deuxième ligne après Metformine :

- Metformine : cible l'insulinorésistance
- GLP₁ : augmente l'insulinosécrétion avec bénéfice pondéral
- Inhibiteur SGLT₂ : cible l'excrétion urinaire avec impact pondéral ,
PA et peut être mortalité CV

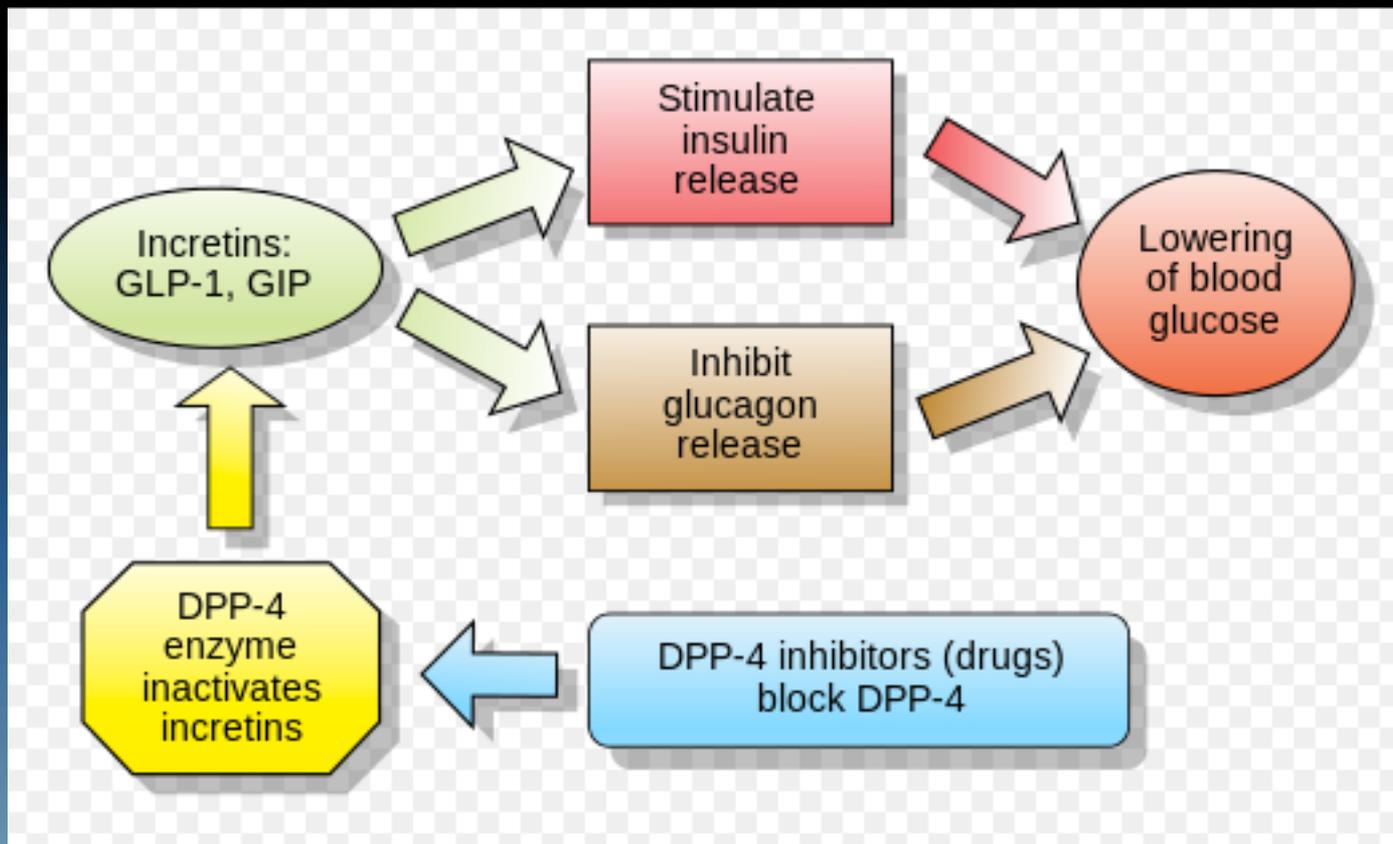
3 / Chirurgie métabolique de plus en plus crédible comme thérapeutique
du diabète de type 2, indépendamment de l'IMC (étude SOS : Swedish Obesity Study):
le choix de la chirurgie se fait plus sur l'équilibre glycémique que sur l'IMC

“ La science rebat les cartes ”

Thérapeutiques futures en cours de validation (EASD Munich 12/ 16 septembre 2016)

- Analogue insuline ultra lente : (déjà commercialisée)
 - . degludec (associée à Liraglutide : XULTOPHY®)
 - . glargine U 300 (TOUJEO®)
- Association insuline lente/ GLP 1 : Glargine/ Lixisénatide
- GLP 1 orale : Semaglutide
- Analogue insuline ultra rapide (faster aspart)
- Futures associations : GLP 1 / GIP ou GLP1 /Glucagon
- GLP 1 en perfusion continue sur un an (mini pompe osmotique)

Rappel mécanisme physiopathologique GLP 1



Quand passer à l'insuline en pratique?

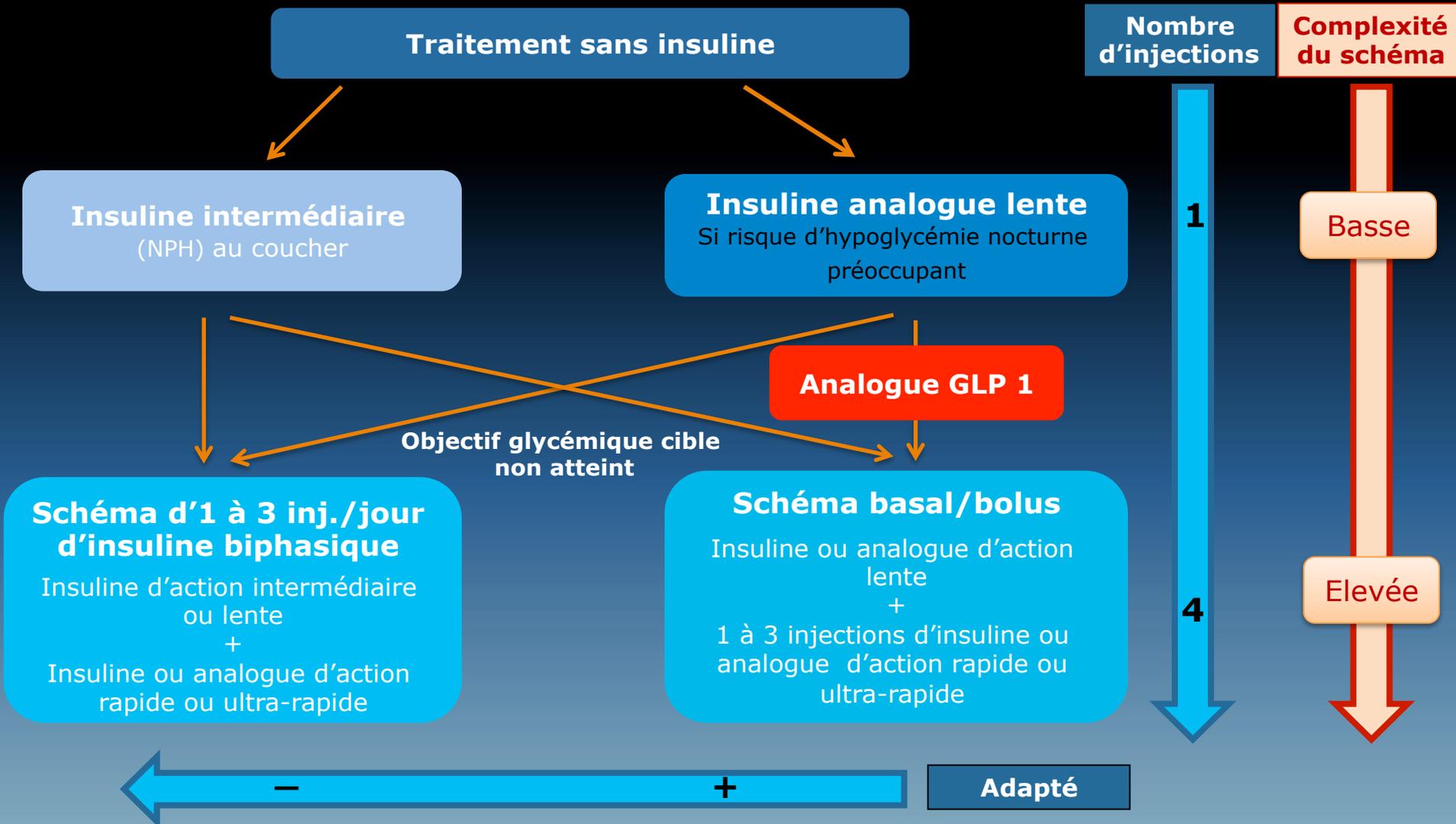
1. Echappement progressif au traitement
(environ 50 % de patients non contrôlés après 10 ans d'évolution)
2. Signes d'insulinopénie :
 - . amaigrissement involontaire
 - . cétose
3. Contre-indication et/ou intolérance aux autres traitements

Soit 17 % des DT2 en France (Entred 2007-2010¹)

N.B : L'indication de l'insulinothérapie est de ce fait plus fréquente chez les sujets âgés

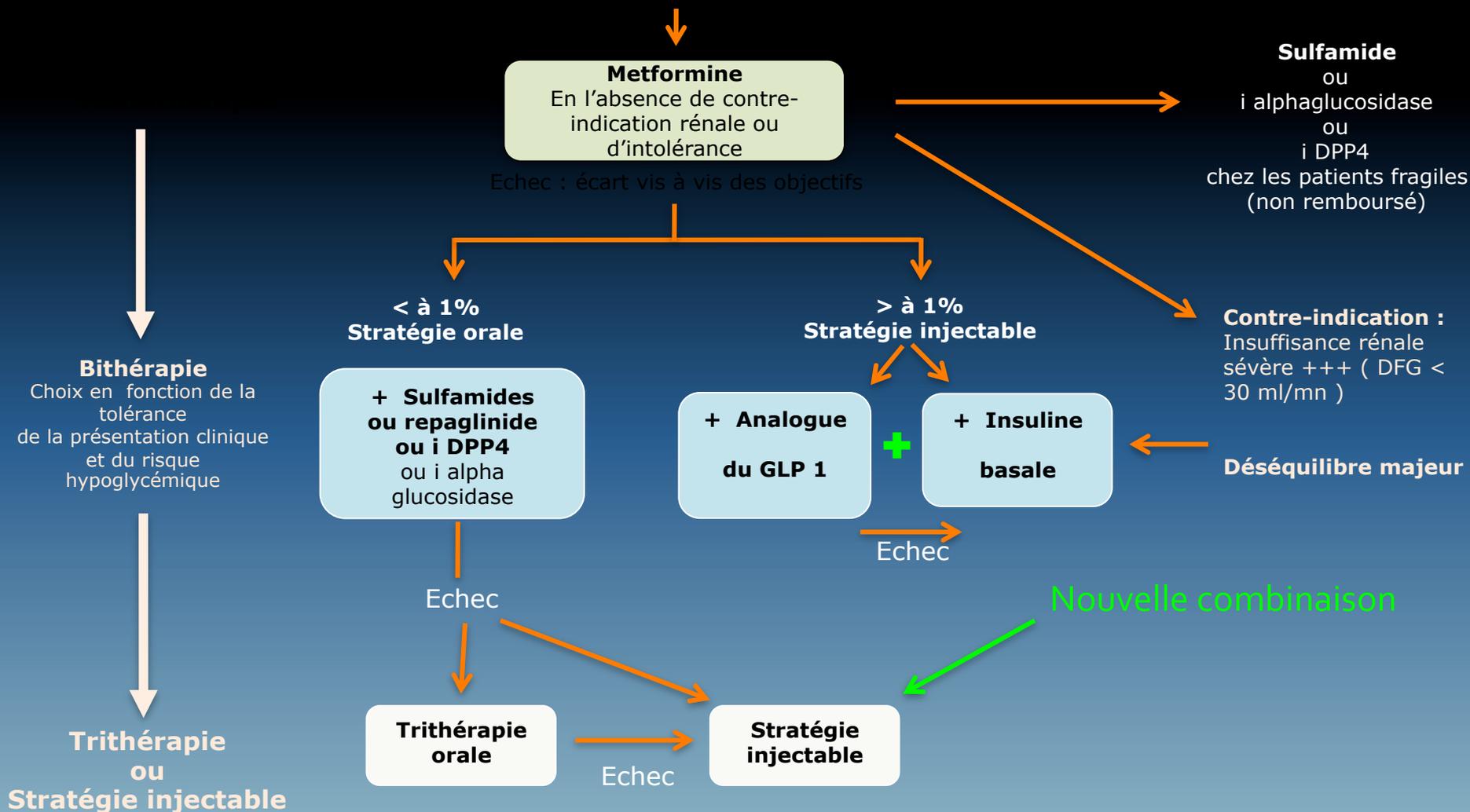
Stratégies de l'insulinothérapie

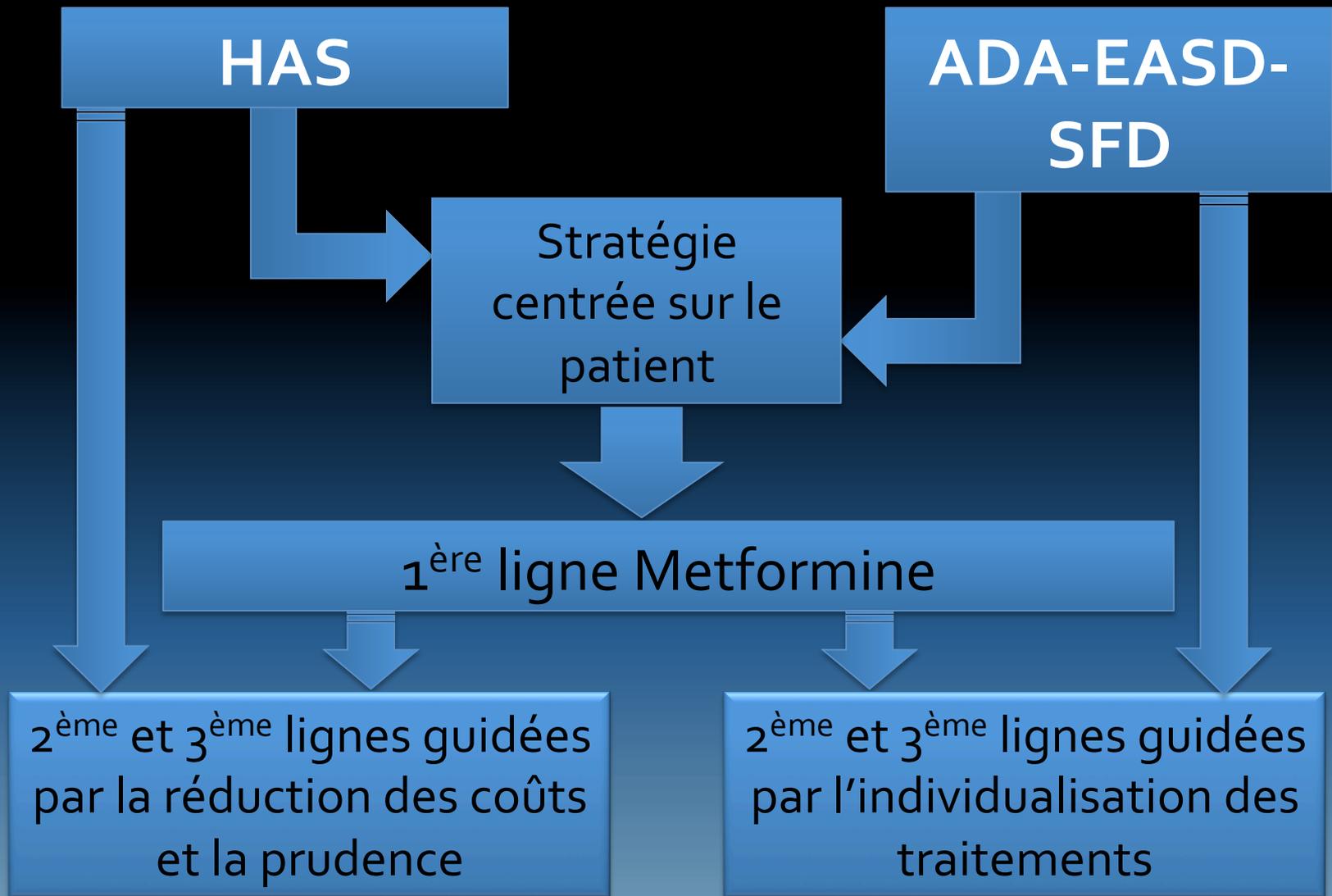
Objectif : normaliser la GAJ



Résumé HAS 2013 :

d'abord une alimentation équilibrée (attention à la dénutrition chez les sujets âgés)
et une activité physique raisonnable et adaptée





ET UNE REDUCTION GLOBALE DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET RENAL

Limites de prescription des antidiabétiques selon le DFG

Légère

Modérée

Sévère

Terminale

DFG (ml/mn)	>59 et ≤ 89	≥ 30 à ≤ 59	< 30	Dialyse
Metformine	Vert	Jaune	Rouge	Rouge
Gliclazide	Vert	Vert	Rouge	Rouge
Glimépiride	Vert	Jaune	Rouge	Rouge
Répaglinide	Vert	Vert	Jaune	Jaune
Acarbose	Vert	Vert	Jaune	Rouge
Sitagliptine	Vert	Jaune	Jaune	Jaune
Vildagliptine	Vert	Jaune	Jaune	Jaune
Saxagliptine	Vert	Jaune	Jaune	Jaune
Exenatide	Vert	Jaune	Rouge	Rouge
Liraglutide	Vert	Vert	Rouge	Rouge
Insuline	Vert	Vert	Jaune	Jaune



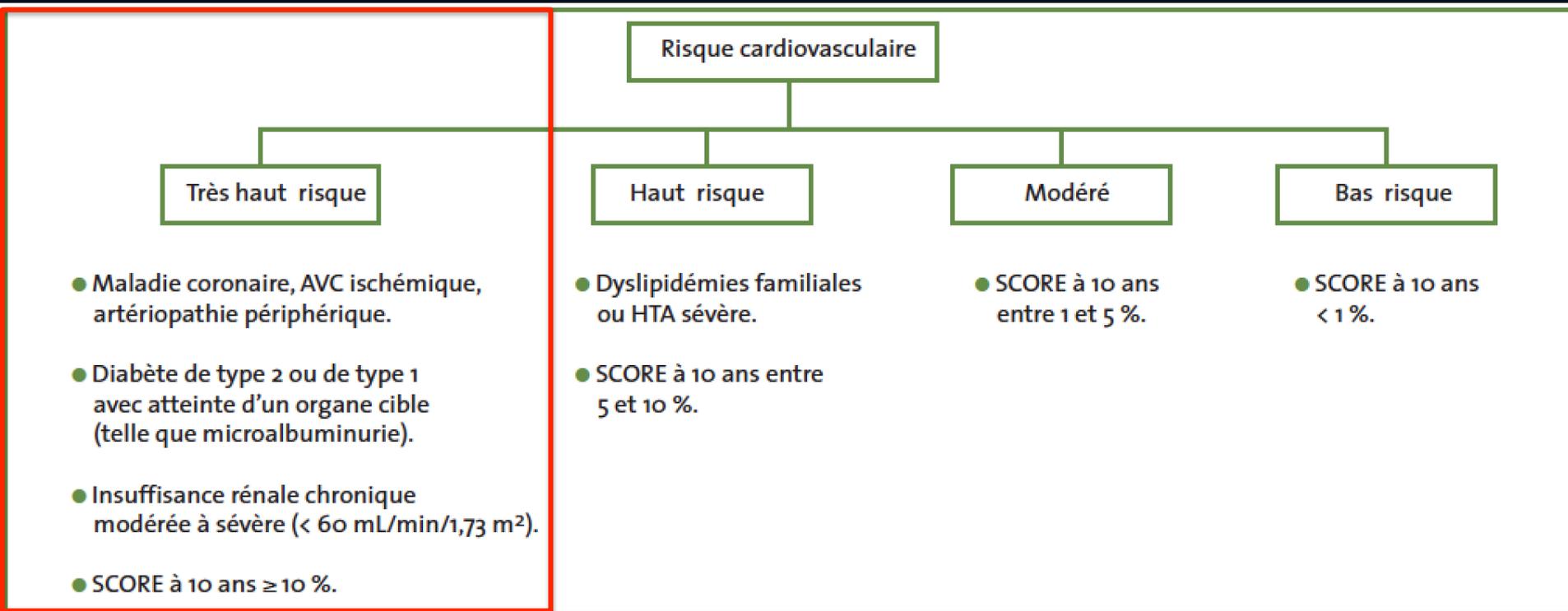
Réduction de la dose



Contre indiqué

Les 4 catégories de patients à risque cardiovasculaire

(recommandations conjointes de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Athérosclérose)



Objectifs thérapeutiques pour le LDL-cholestérol

(recommandations conjointes de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Athérosclérose)

Catégorie de risque cardiovasculaire

Très haut risque

LDL-cholestérol < 0,70 g/L
ou baisse de plus de 50 %
(classe I)

Haut risque

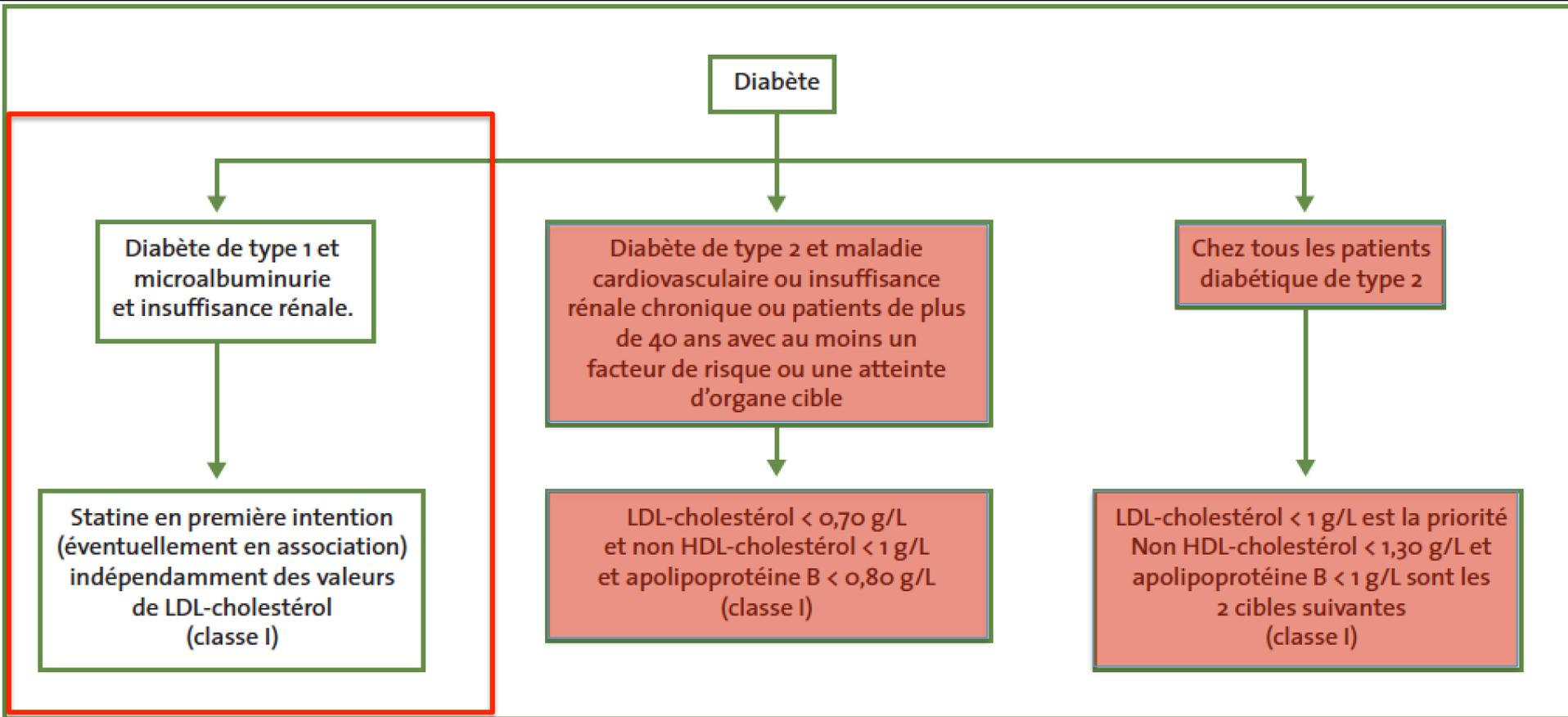
LDL-cholestérol < 1 g/L
(classe I)

Modéré

LDL-cholestérol < 1,15 g/L
(classe I)

Traitement de la dyslipidémie dans le diabète

(recommandations conjointes de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Athérosclérose)



Merci

