

Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2



Dr Franck PHAN

S^{ce} de Diabétologie et Métabolisme
Hôpital Pitié-Salpêtrière – Paris

Equipe Metabolic diseases, Diabetes and Comorbidities
INSERM – Centre de Recherche des Cordeliers - Paris

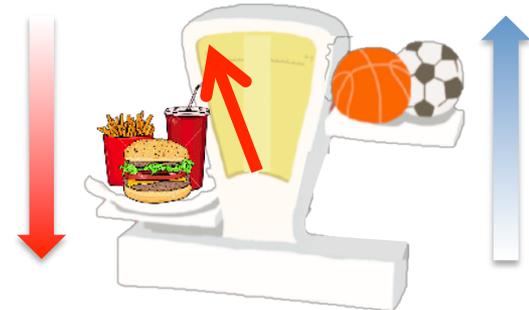
Diabète de type 2 : un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques



$18 \leq \text{IMC (kg/m}^2) < 25$



IMC ↗



Diabète de type 2 : une résistance à l'insuline

Insulino-résistance



$18 \leq \text{IMC (kg/m}^2) < 25$

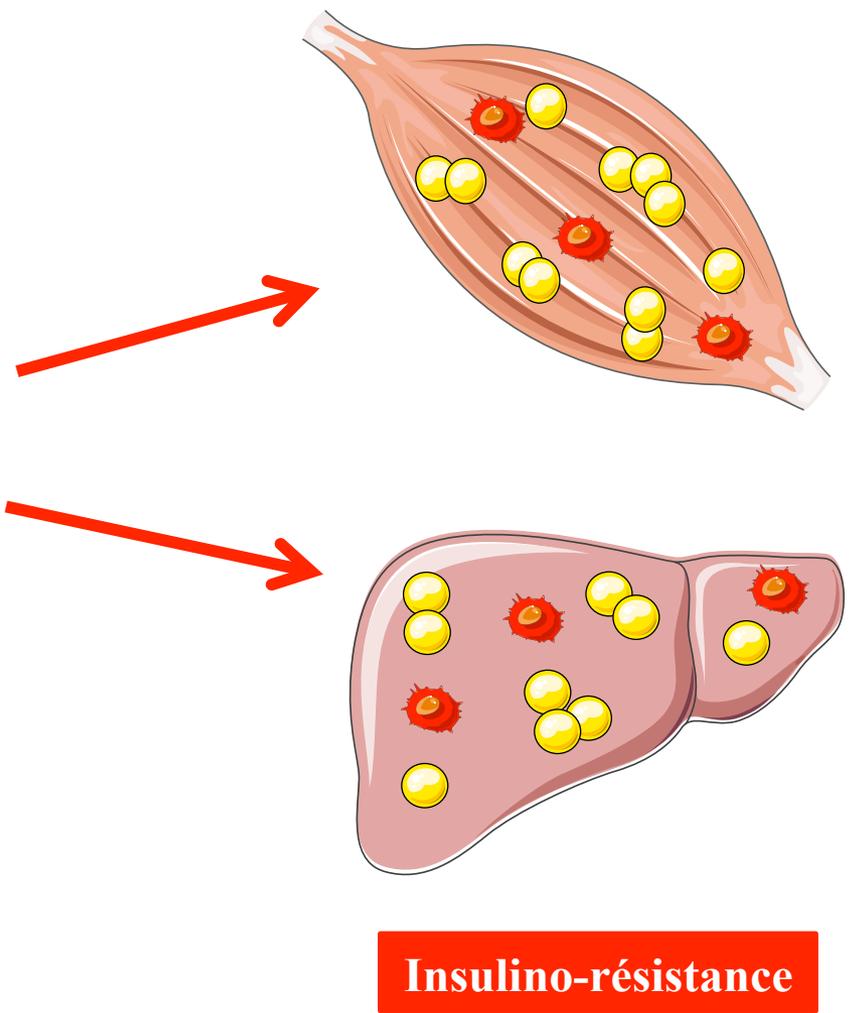
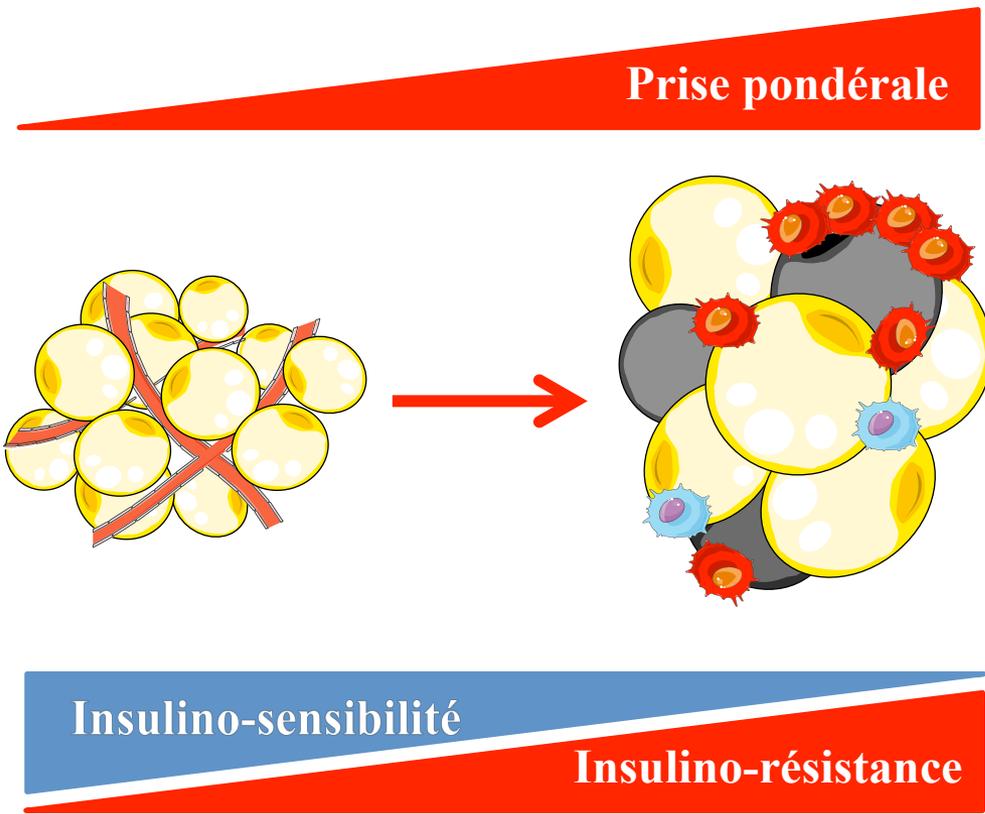


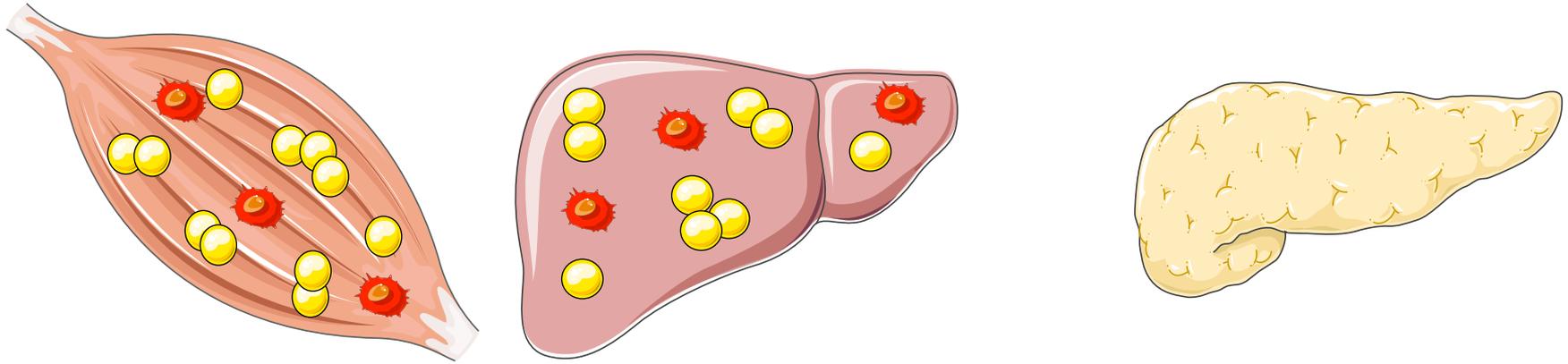
$25 \leq \text{IMC} < 30$



$\text{IMC} \geq 30$

Prise pondérale



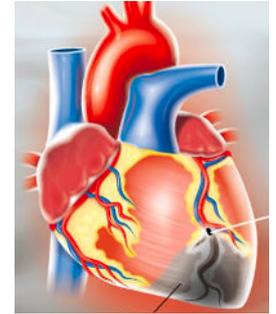


Insulino-résistance

Diminution de l'insulino-sécrétion

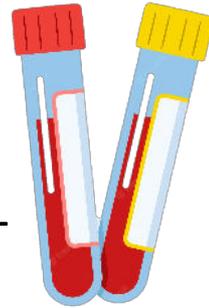
Diabète de type 2

Quel critère pour diagnostiquer le diabète ?



D'après les recommandations de l'OMS :

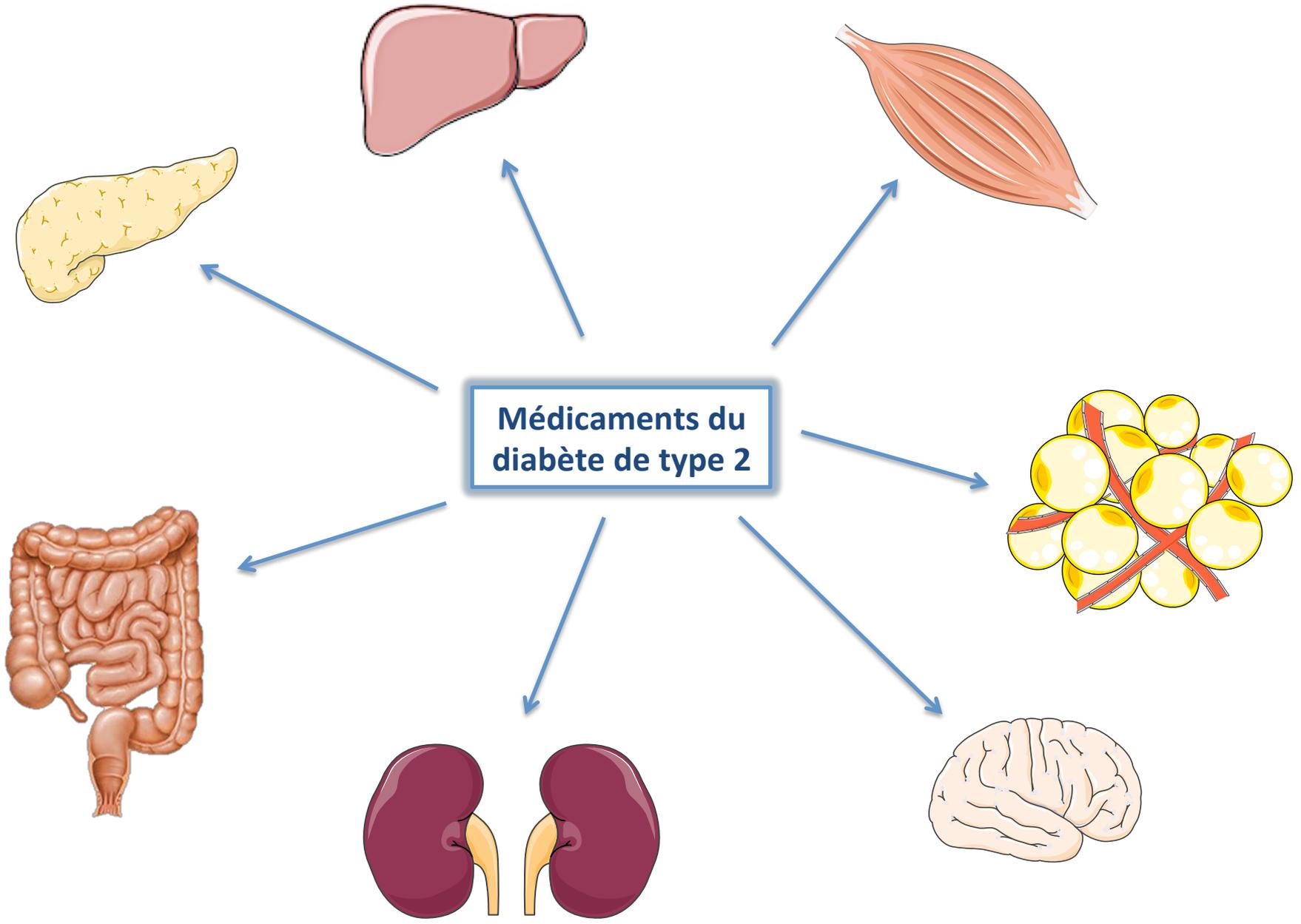
- glycémie veineuse à jeun normale $< 1,10$ g/L ;
- hyperglycémie modérée à jeun si la glycémie veineuse $> 1,10$ g/L et $\leq 1,26$ g/L
- diabète sucré si :
 - glycémie veineuse à jeun $\geq 1,26$ g/L, à 2 reprises
 - ou glycémie veineuse aléatoire ≥ 2 g/L et signes cliniques d'hyperglycémie.
 - ou HbA1c $\geq 6.5\%$

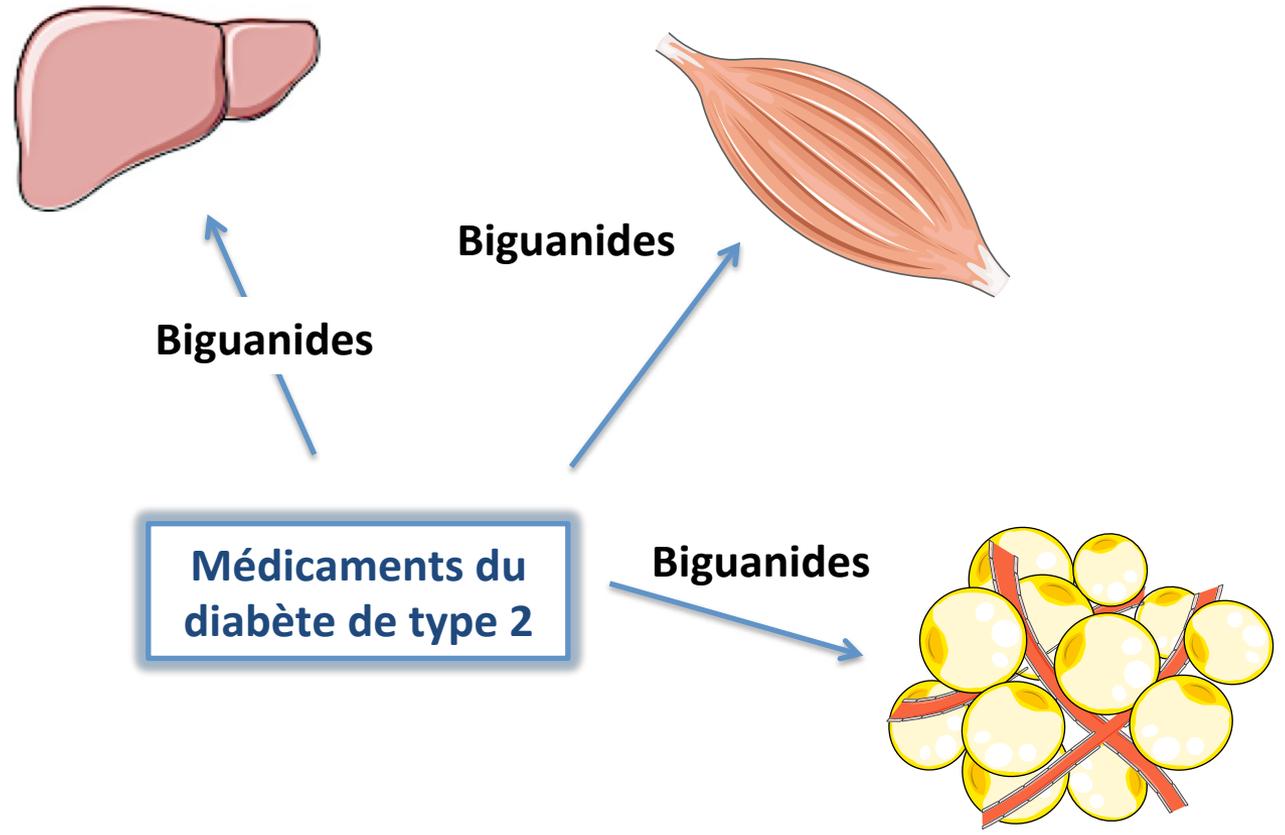


Le meilleur traitement, c' est



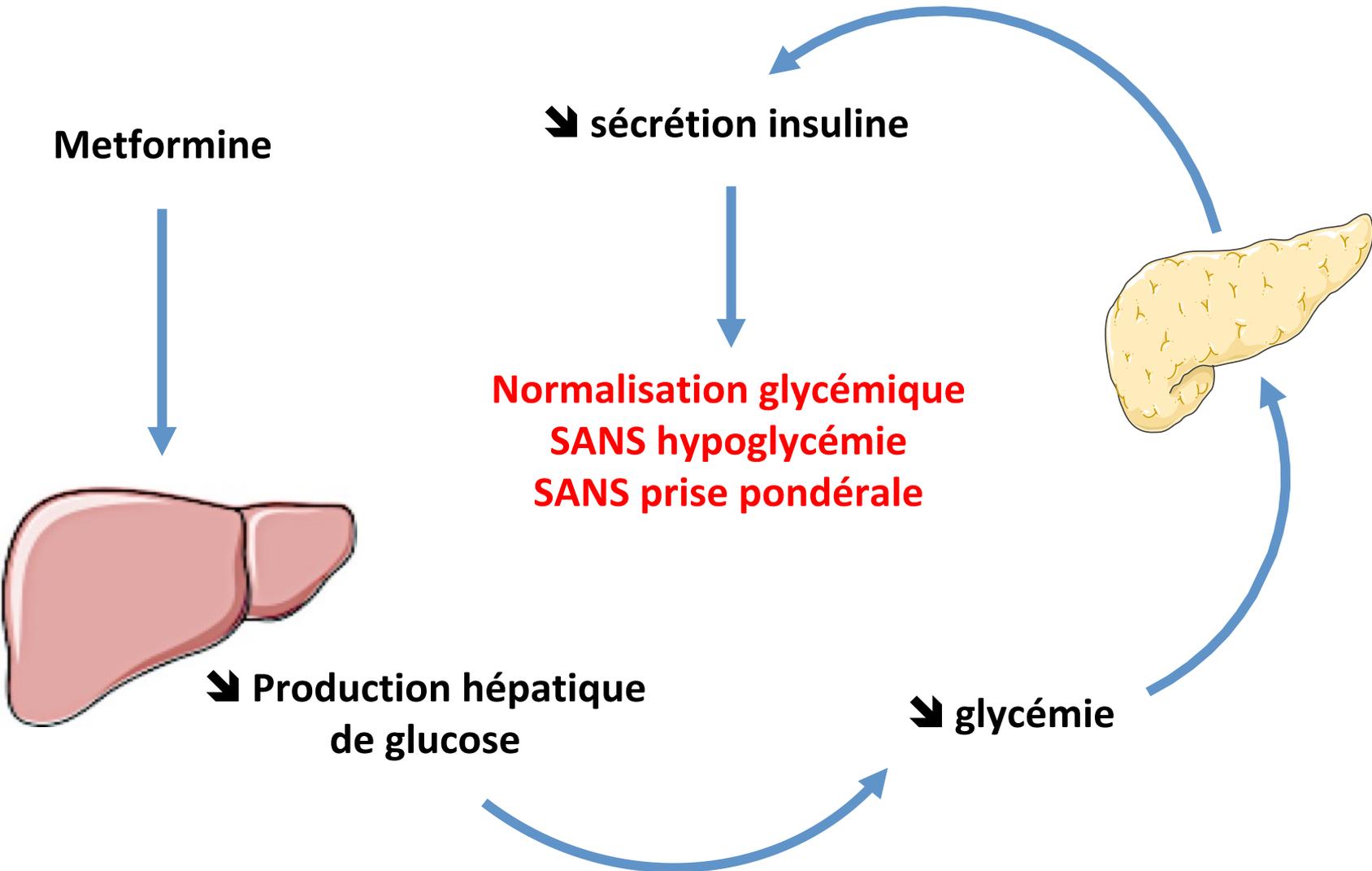
Médicaments du diabète de type 2

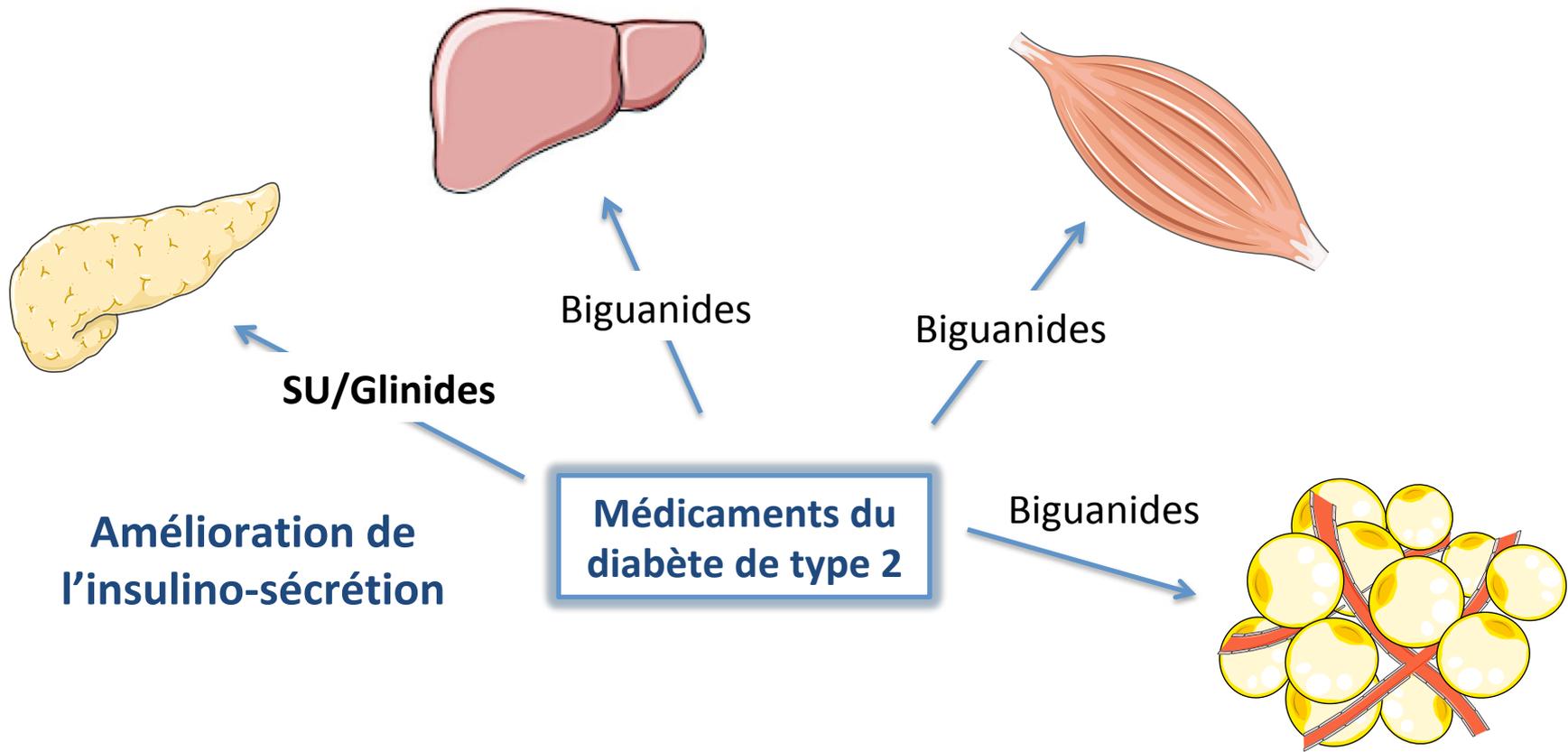




Amélioration de l'insulino-résistance

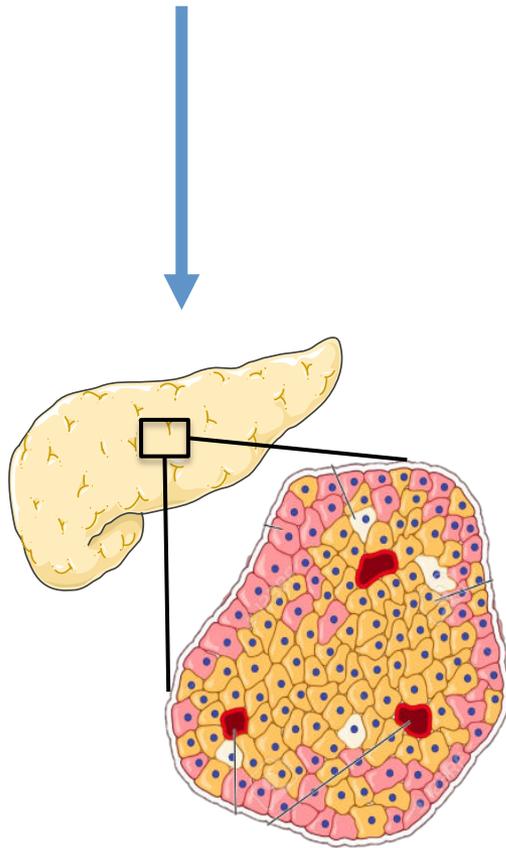
Jamais d'hypoglycémie sous Metformine !





Prise pondérale et majoration du risque d'hypoglycémie sous SU/Glinides

SU/Glinides



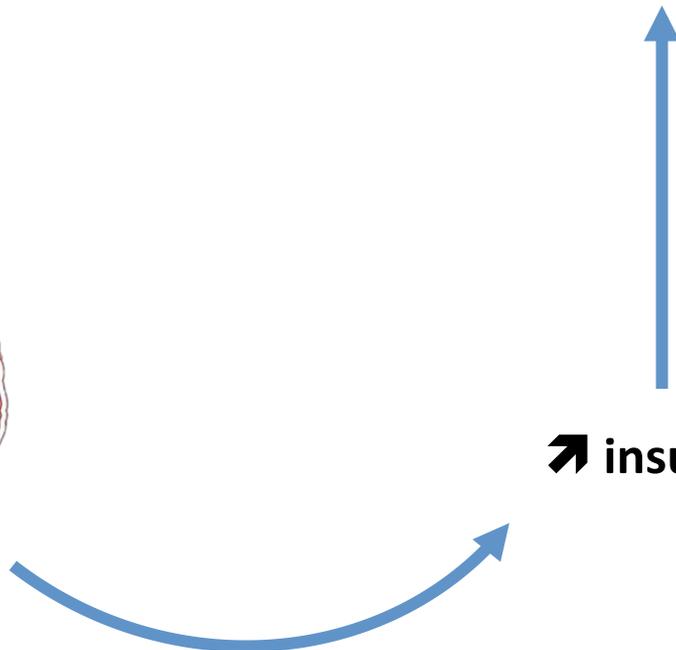
Normalisation glycémique

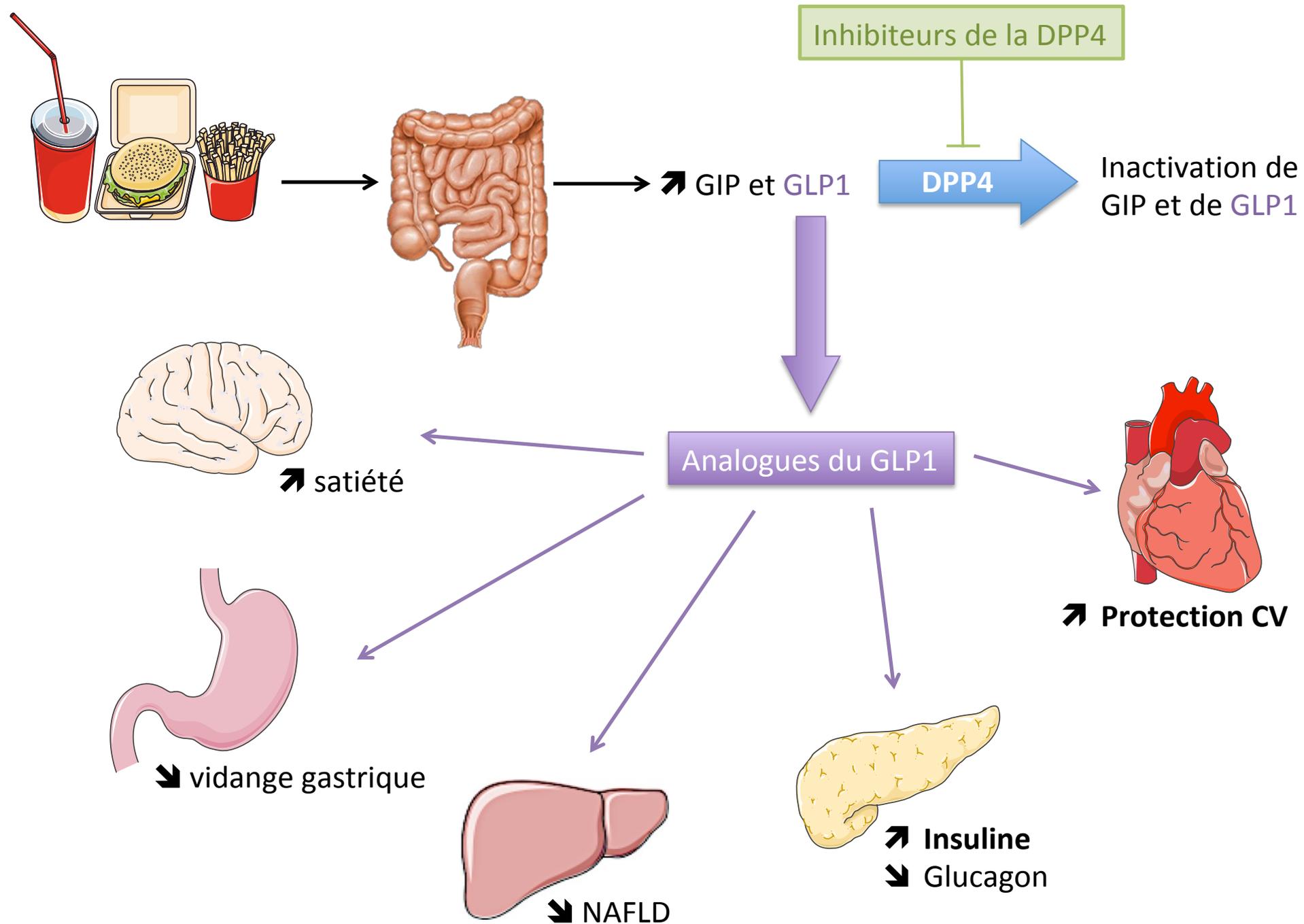
MAIS :

↗ Risque d'hypoglycémie

↗ Poids

↗ insuline





GLP1-RA = Agonistes des récepteurs au GLP1

- **Liraglutide = VICTOZA®**: 0.6 mg SC / jour 1 sem puis 1.2 mg / j 4 sem puis 1.8 mg / j
 - **Sémaglutide = OZEMPIC®**: 0.25 mg SC / sem 4 sem puis 0.5 mg / sem 4 sem puis 1 mg / sem
 - **Dulaglutide = TRULICITY®**: +/- 0.75 mg SC / sem 4 sem puis 1.5 mg / sem, puis 3 et 4.5 mg / sem
-
- Si oubli d'une injection HEBDOMADAIRE on peut décaler en laissant au moins 3 jours avant la suivante
 - Injecter à l'heure souhaitée
 - Si troubles digestifs ++ (nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleurs abdominales) ne pas passer au palier suivant, se laisser du temps car s'estompent progressivement en qq semaines
 - Pour réduire les tr digestifs: manger lentement, en petites quantités, pas trop gras, s'arrêter si satiété +, +/- tt antiémétique

GLP1-RA = Agonistes des récepteurs au GLP1

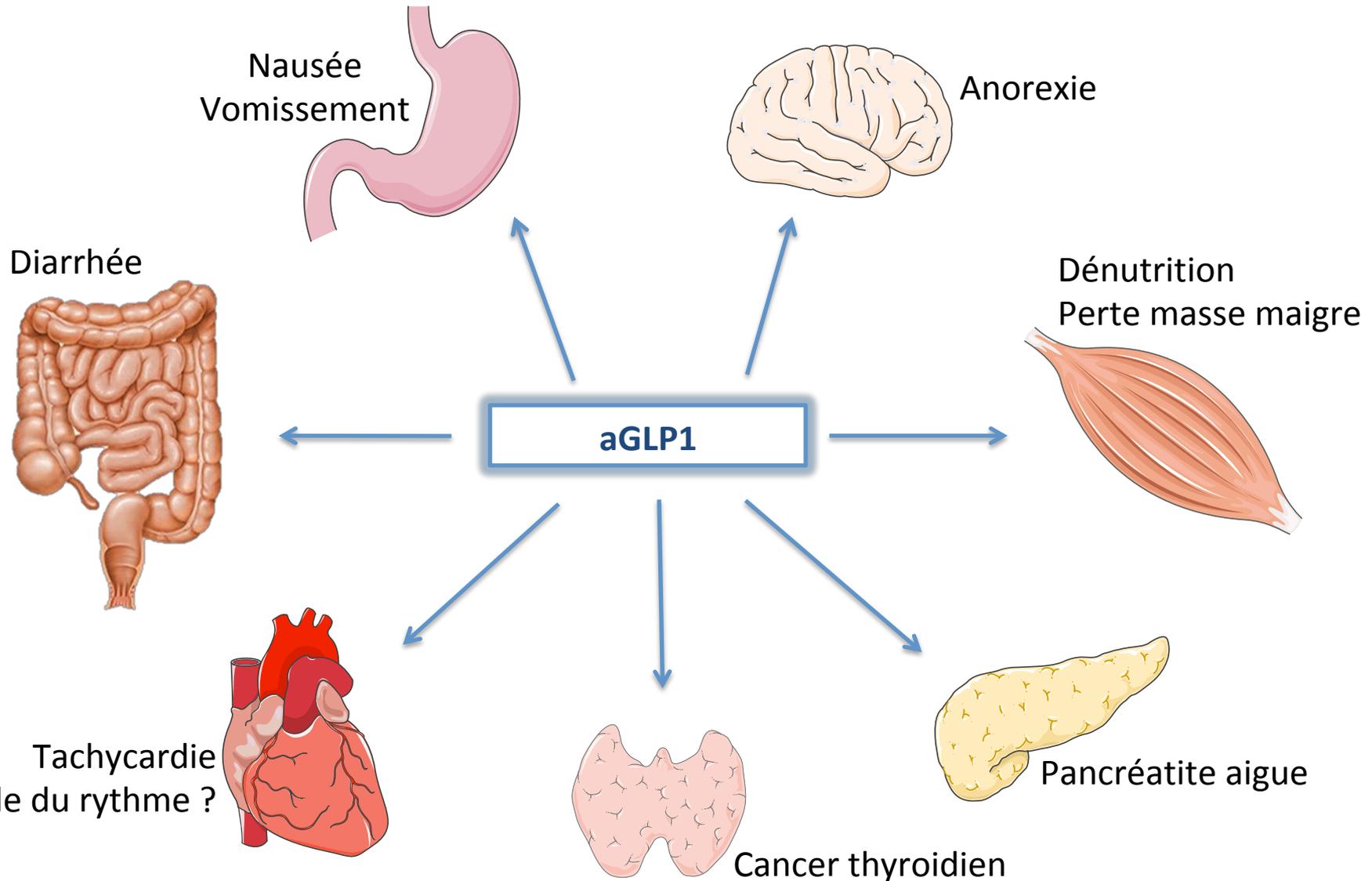
- Grande efficacité métabolique (poids - 3 à 7 kg, HbA1c - 0.8 à 1.9 %)
- Injection SC
- Pas d'hypoglycémie sauf si rajouté à un patient répondeur bien contrôlé sous Insuline et/ou sulfamides hypoglycémiants.
- EI = Troubles digestifs, petit effet tachycardisant, lithiases vésiculaires
- CI: ATCD pancréatite aiguë ? À stopper si suspicion de PA
- Jusqu'à 15 ml/min/1.73 m² de DFG (= débit de filtration glomérulaire)

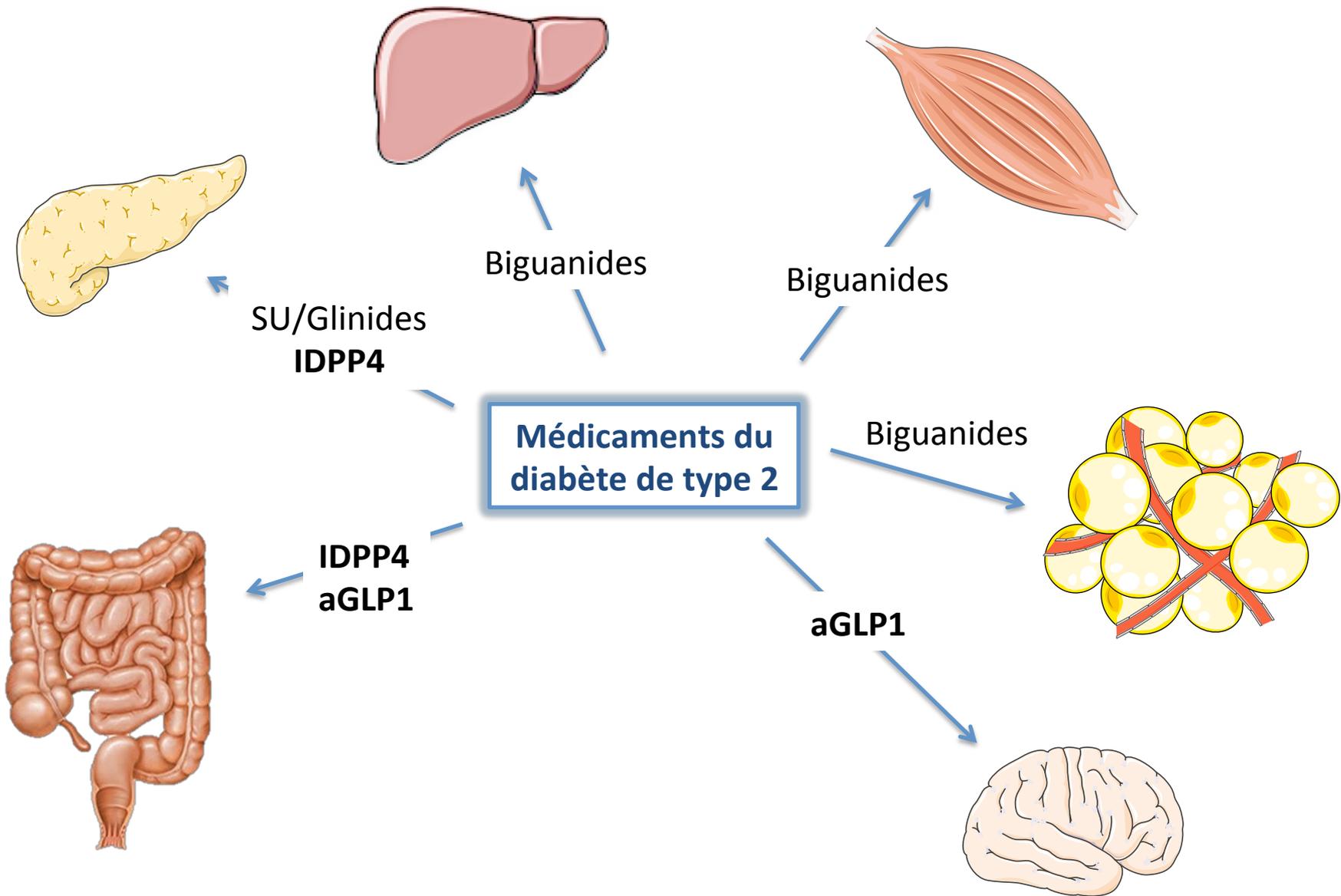
- Baisse du critère = mortalité CV / IDM / AVC de 14 % / placebo
- Néphroprotection modeste (sur critère macroalbuminurie)
- Neutre sur insuffisance cardiaque
- Profil favorable sur les TG et la TA

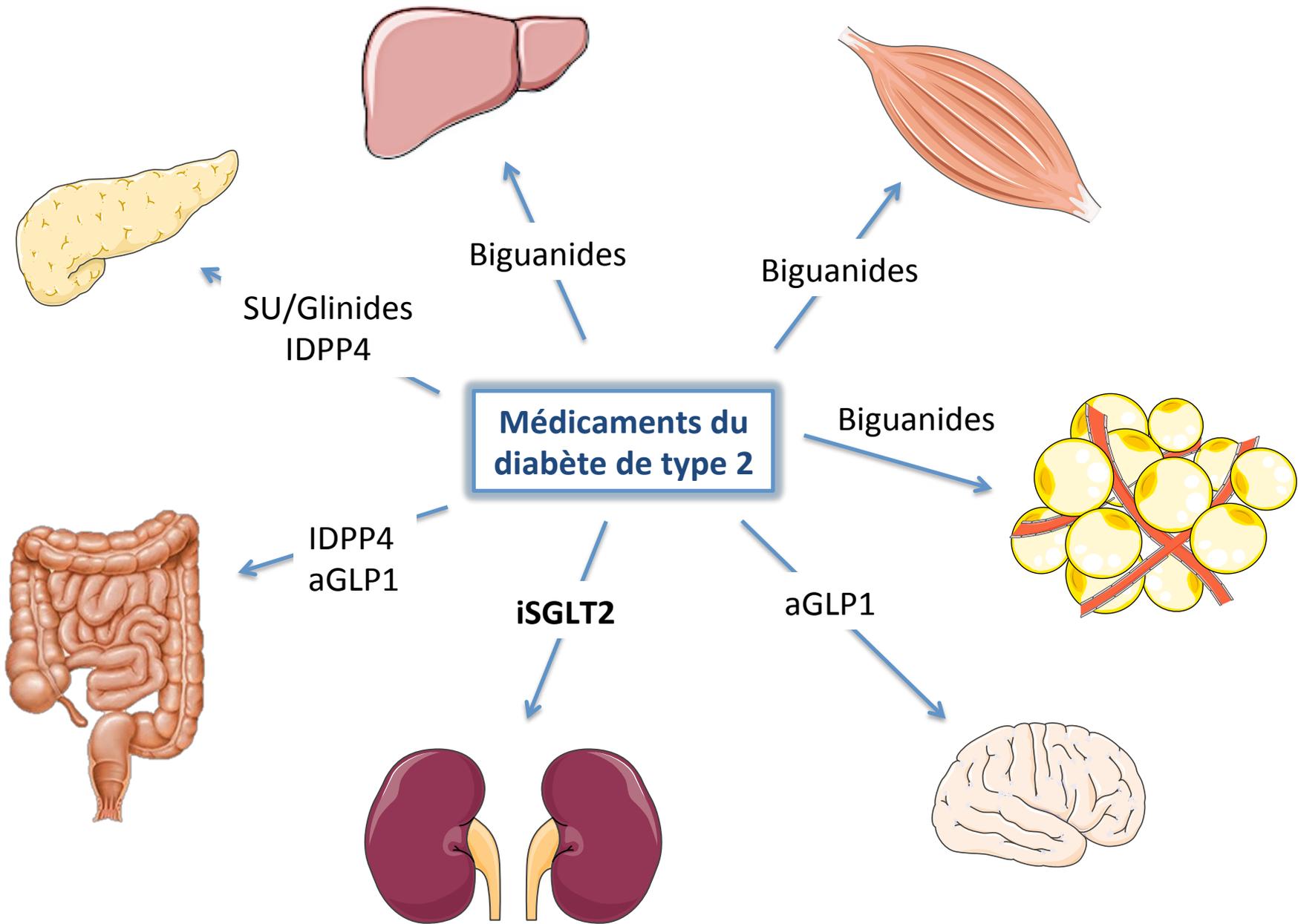
OBESITE

- **LIRAGLUTIDE = SAXENDA[®] 3 mg/ j**
 - Indication adulte = en complément RHD, IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 et < 30 + 1 comorbidité
 - non remboursé en France
- **SEMAGLUTIDE = WEGOVY[®] 2.4 mg/ sem**
 - ATU puis accès précoce France 2022
 - En complément RHD, IMC ≥ 40 kg/m² + HTA ou SAS ou dyslipidémie ou comp CV, puis DIR avec 1 comorbidité
- **En développement TIRZEPATIDE (analogue GIP-GLP1) = MOUNJARO[®]**
 - GIP = glucose dependent insulinotropic polypeptide
 - GLP1 = glucagon like peptide-1

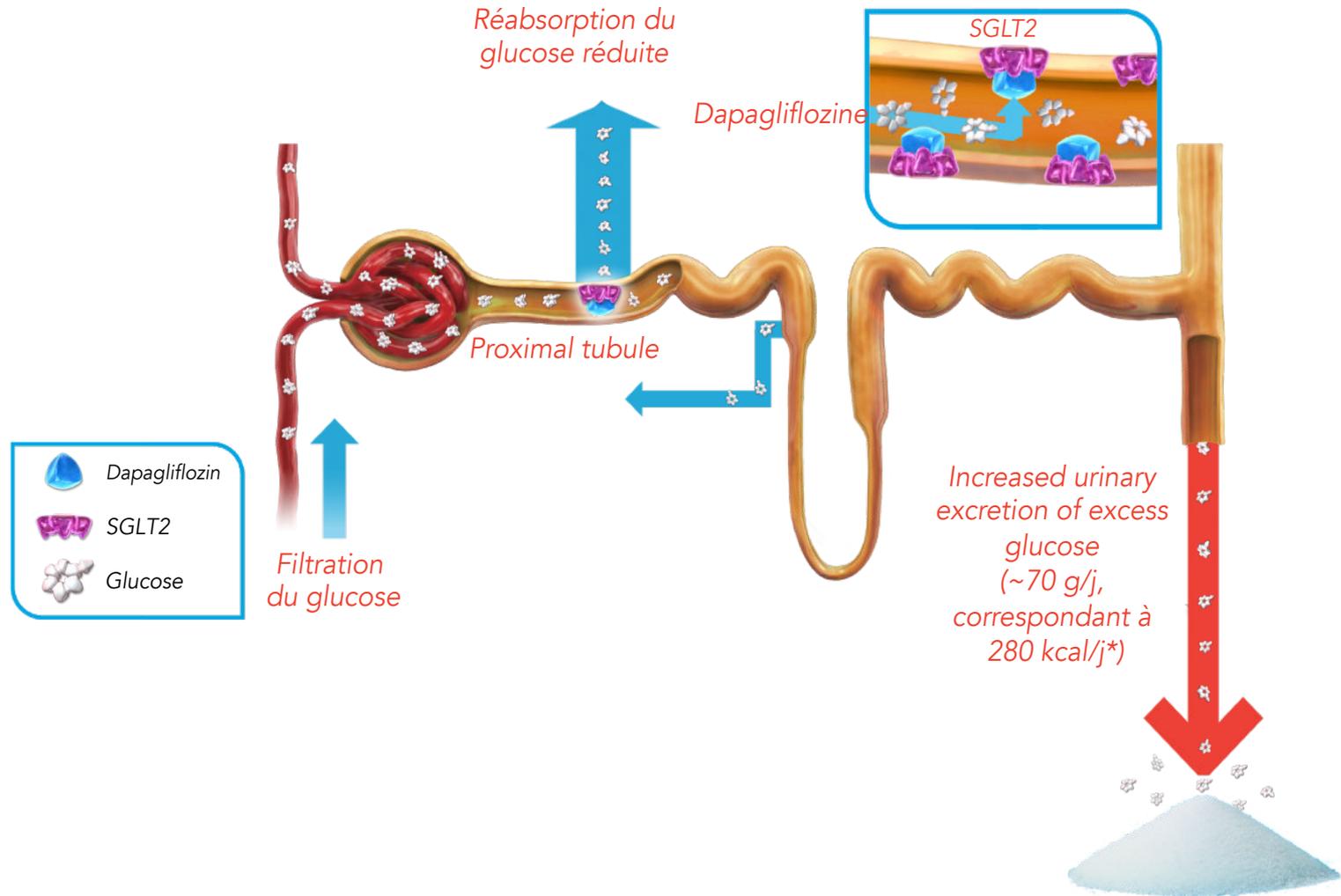
Quels risques en cas de mésusage/préscription hors AMM ?



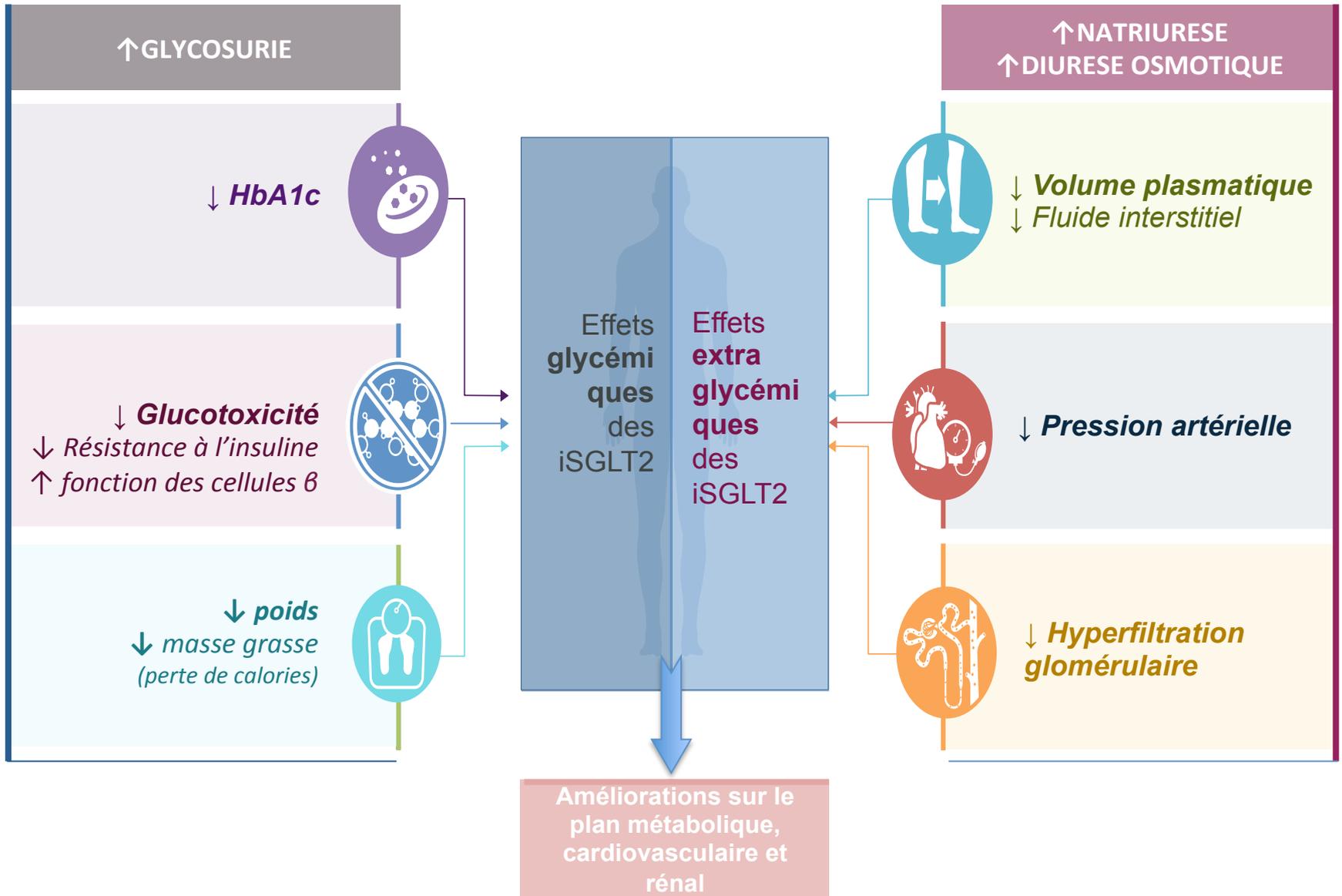




Mécanisme d'action des iSGLT2



Principaux effets physiologiques des iSGLT2



Inhibiteurs de SGLT2 = GLIFLOZINES

- DAPAGLIFLOZINE 10 mg 1-0-0 non sécable = FORXIGA® (38 euros les 30 cp)
- DAPAGLIFLOZINE + METFORMINE 5/1000 mg 1-0-1 = XIGDUO®

- EMPAGLIFLOZINE 10 et 25 mg 1-0-0 non sécable = JARDIANCE® (38 euros les 30 cp)
- EMPAGLIFLOZINE + METFORMINE 5/1000 et 12.5/1000 mg 1-0-1 = SYNJARDY®

- HbA1c - 0.6 à - 1.0 % selon HbA1c de départ
- - 2 à 4 kg

- Prévention et traitement de l'insuffisance cardiaque
- Baisse mortalité CV
- Néphroprotection (freine le déclin du DFG et réduit l'albuminurie)
- Moins d'insuffisance rénale aiguë

AMM Inhibiteurs de SGLT2 = GLIFLOZINES

- **DAPAGLIFLOZINE**

- Diabète de type 2
- Insuffisance cardiaque chronique (diabète 2 ou pas diabète 2)
- Maladie rénale chronique (diabète 2 ou pas diabète 2)

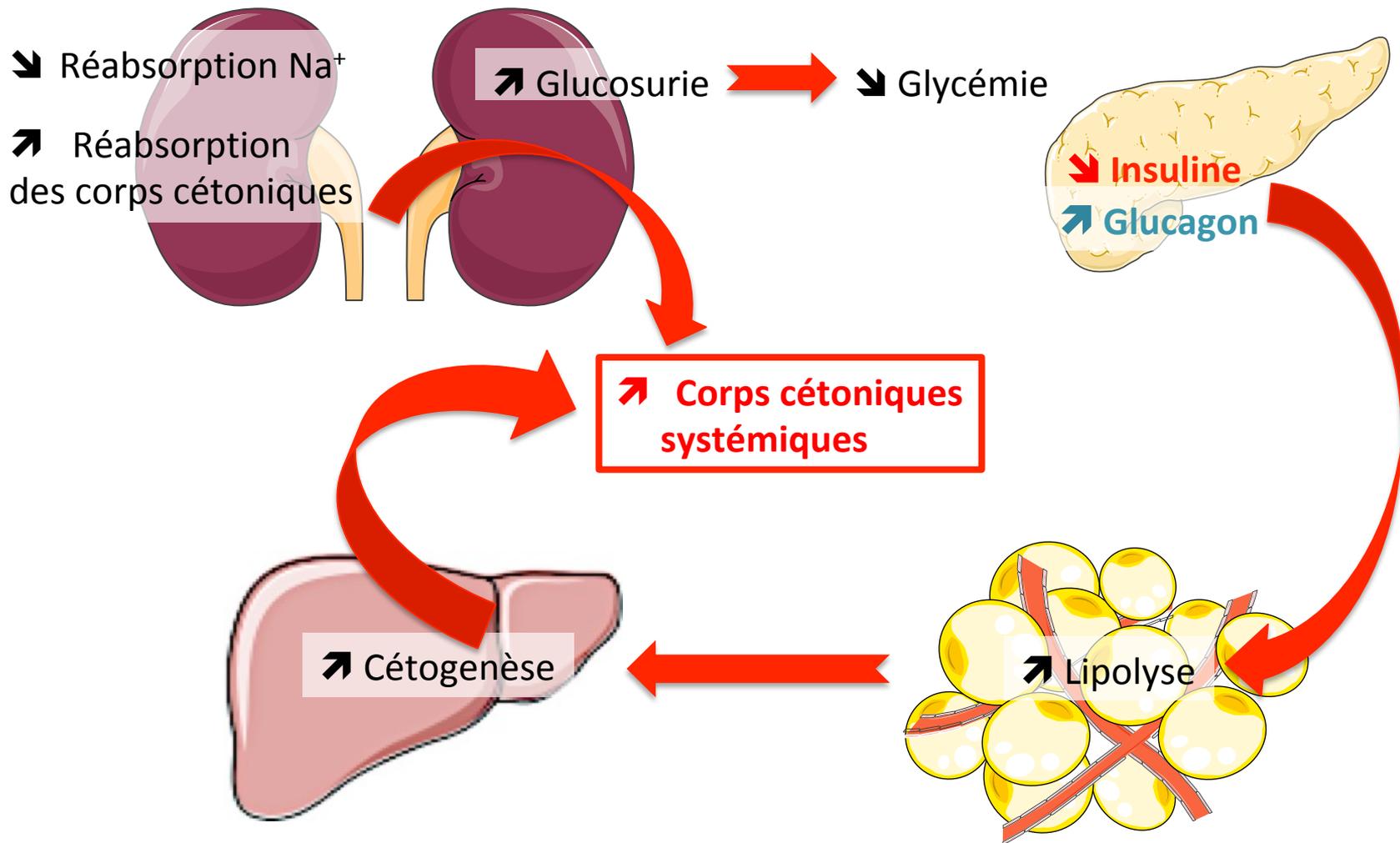
- **EMPAGLIFLOZINE**

- Diabète de type 2
- Insuffisance cardiaque chronique (diabète 2 ou pas diabète 2), dose 10 mg

Inhibiteurs de SGLT2 = GLIFLOZINES

- **PAS DE RISQUE HYPOGLYCEMIQUE** sauf si potentialisation des Sulfamides/Glinides (= IS) ou de l'Insuline chez un patient bien équilibré HbA1c < 7.0 %
- Si HbA1c > 8 % : ne pas diminuer les IS ou l'insuline
- Si HbA1c 7 - 8 % : diminuer de 50 % les IS et de 10 % l'Insuline, intensifier l'autosurveillance
- Si HbA1c < 7 % : stop IS et baisser de 20 % l'Insuline mais pas plus = NE PAS ETRE EN CARENCE INSULINIQUE
- Adapter tout de suite car efficaces à J1 (avec DFG > 60 ml/min/1.73 m²)

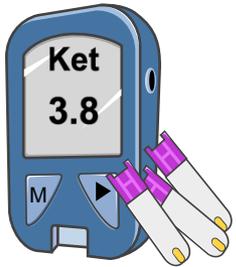
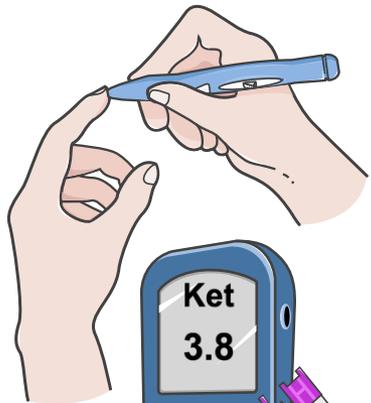
- Perte d'efficacité sur le diabète si DFG < 60 ml/min/1.73 m², surtout si < 45 ml/min/1.73 m²
- **Pas d'effet sur la glycémie si DFG < 30 ml/min/1.73 m²** (mais garde ses propriétés de cardio et néphroprotection)



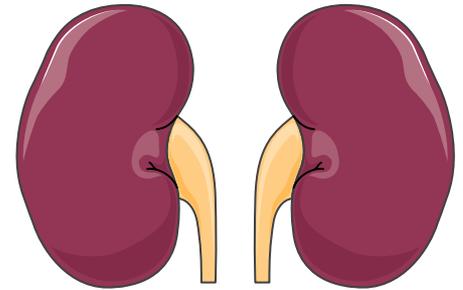
Acidocétose diabétique (RARE)

De quoi s'agit-il ?	Quels sont les signes ?	Que faire ?	Comment l'éviter ?
<ul style="list-style-type: none">• Accumulation dans le sang de corps cétoniques avec acidification du sang• Augmentation de la cétonémie ou cétonurie avec « euglycémie » possible = < 2.50 g/l	<ul style="list-style-type: none">• Nausée/vomissements• Perte d'appétit• Douleurs abdominales• Perte de poids rapide• Somnolence, fatigue• Difficultés respiratoires• +/- Soif excessive (si hyperglycémie)	<ul style="list-style-type: none">• Arrêter le traitement• Faire une bandelette urinaire ou mesurer la cétonémie• Traiter comme toute cétose ou acidocétose	<ul style="list-style-type: none">• Arrêt du traitement 3 j avant une chirurgie• Eviter une consommation excessive d'alcool• Ne pas sauter de repas et s'hydrater régulièrement• Ne pas arrêter l'insuline• Ne pas négliger des symptômes évocateurs sous prétexte d'une hyperglycémie modérée

Quels risques en cas de prescription hors AMM ?



« Acidocétose euglycémique »



Infection urinaire
Insuffisance rénale aigue

iSGLT2

mycose



Déshydratation

Objectifs d'HbA_{1c} à individualiser selon le profil du patient.

	Profil du patient	HbA _{1c} cible
Personnes âgées de moins de 75 ans	<p>Patients vivant avec un DT2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> –avec une espérance de vie supérieure à 5 ans <ul style="list-style-type: none"> –ET sans comorbidité(s) sévère(s) –ET sans IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) ^a 	<p>≤ 7 %, voire ≤ 6,5 %</p> <p>à condition que cet objectif soit atteignable grâce aux modifications du mode de vie et/ou à des traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie</p>
	<p>Patients vivant avec un DT2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> –avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) –ET/OU une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) –ET/OU une IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) ^a –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 thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères 	<p>≤ 8 %</p> <p>en restant au-dessus de 7 % en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant (SU) ^b, glinide ou insuline</p>
Personnes âgées de plus de 75 ans ^c	<p>Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante</p>	<p>≤ 7 % ^d</p>
	<p>Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »</p>	<p>≤ 8 % ^e, en restant au-dessus de 7 % ^e en cas de traitement par SU ^f, glinide ^f ou insuline</p>
	<p>Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social</p>	<p>< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L en restant au-dessus de 8 % avec des glycémies préprandiales > 1,40 g/L en cas de traitement par SU ^f, glinide ^f ou insuline</p>
Patientes enceintes ou envisageant de l'être ^g	<p>Avant d'envisager la grossesse</p>	<p>≤ 6,5 %</p>
	<p>Durant la grossesse</p>	<p>≤ 6,5 % et glycémies capillaires < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h</p>

Traitement initial par Metformine et mesures hygiéno-diététiques

Situation commune

Âge < 75 ans, IMC < 35 kg/m², absence de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique



Si HbA1c > objectif individualisé



+



en particulier si IMC > 30 kg/m²

Figure 1 A

Situations particulières : maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque ou maladie athéromateuse avérée



+

Maladie rénale chronique



Quel que soit le taux d'HbA1c

Si intolérance ou contre-indication aux iSGLT2 ET si HbA1c > objectif individualisé

Insuffisance cardiaque



Quel que soit le taux d'HbA1c

Si intolérance ou contre-indication aux iSGLT2 ET si HbA1c > objectif individualisé

Maladie athéromateuse avérée



Quel que soit le taux d'HbA1c

Choisir une molécule ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal :

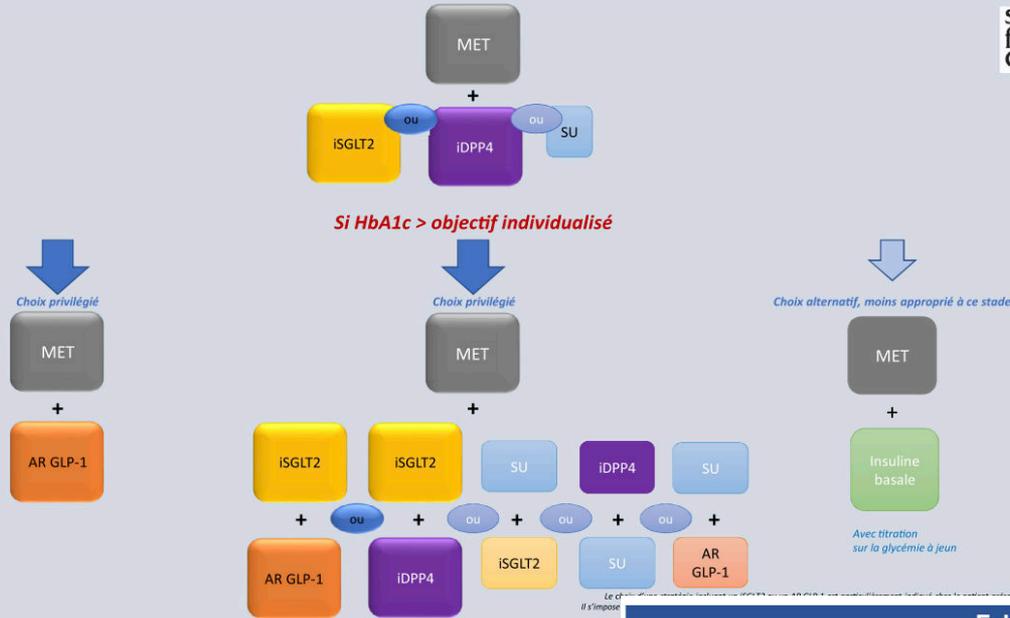
- pour les AR GLP-1: liraglutide, dulaglutide, albiglutide**, efpeglnatide** ou sémaglutide (niveau de preuve plus faible)
- pour les iSGLT2 : empagliflozine, dapagliflozine, canagliflozine **

* Dans l'attente de nouvelles données, les AR GLP-1 devront être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée
 ** Molécule non commercialisée en France à ce jour

Figure 1 B

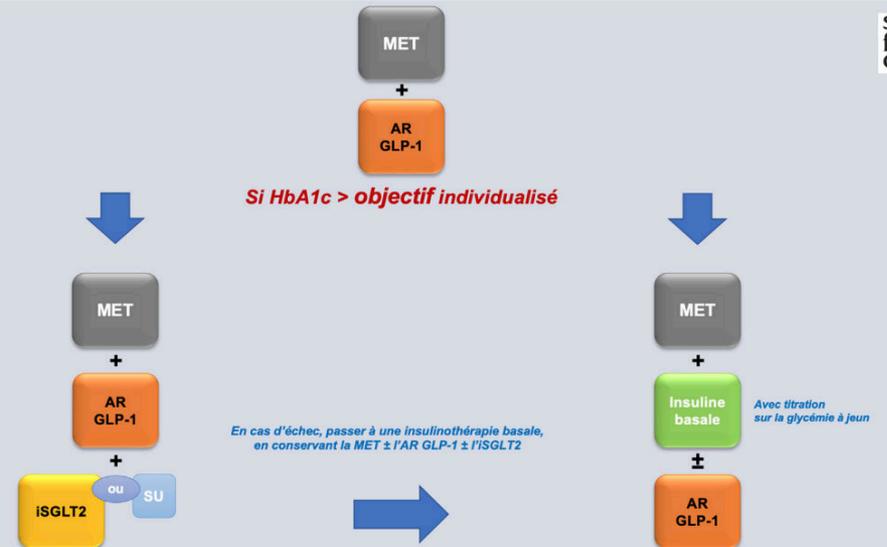
Echec de bithérapie orale

Figure 2



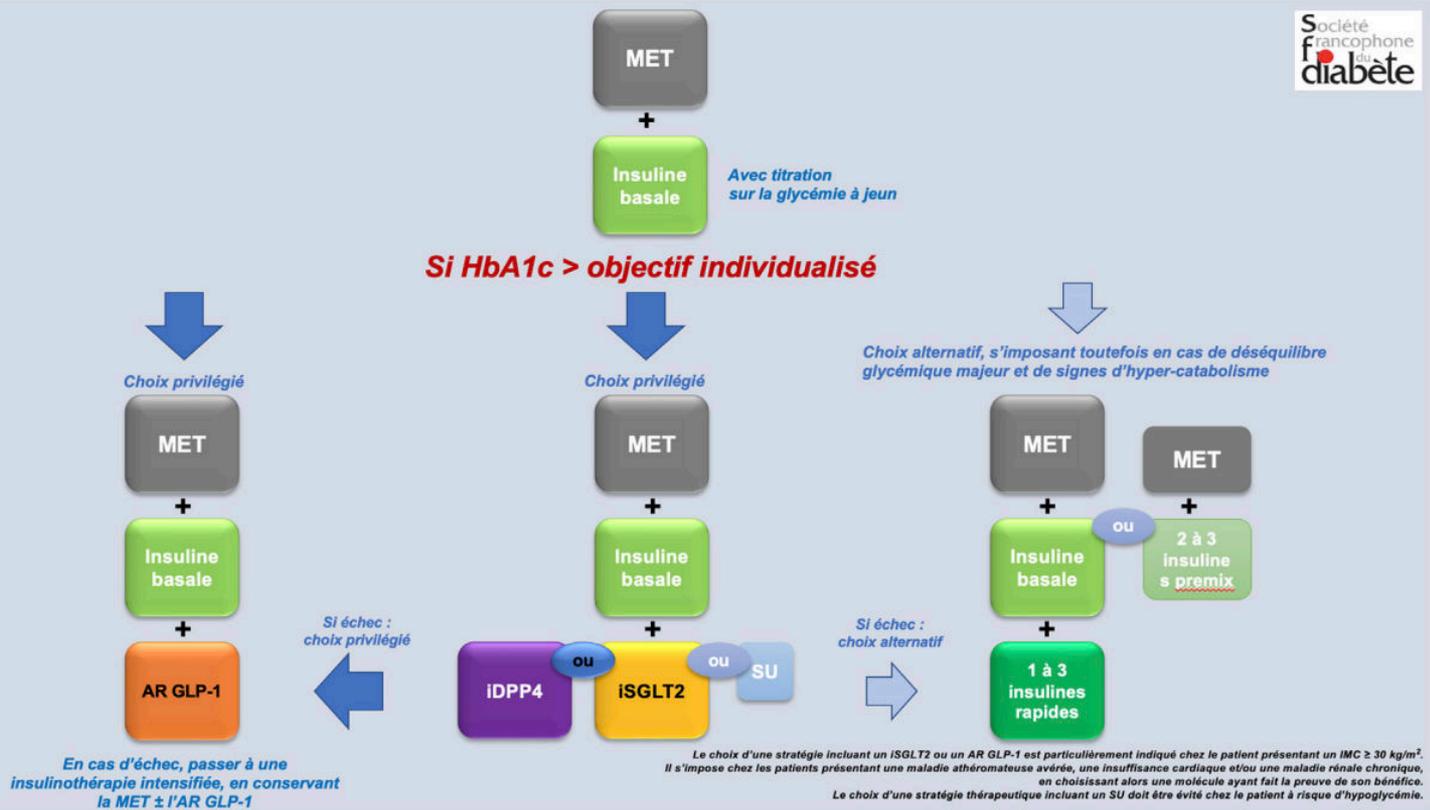
Echec de bithérapie metformine + AR GLP-1

Figure 3



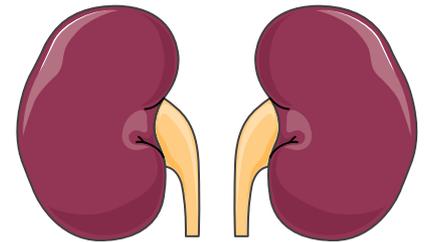
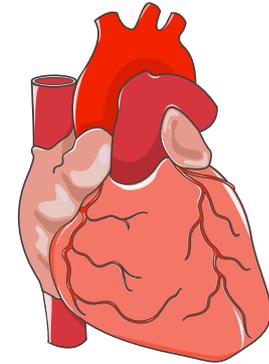
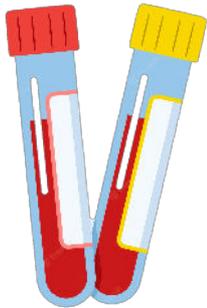
Echec d'insulinothérapie basale

Figure 5



	Efficacité sur la baisse de la glycémie	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Modalité d'administration	Bénéfices CV en cas de maladie CV avérée		Progression de la maladie rénale	Principaux effets indésirables
					IDM, AVC ou décès CV	IC		
Metformine	↓↓	Non	↔ (ou ↓ modeste)	Comprimés 2 à 3 prises/jour	Sécurité démontrée		Absence de données	Effets digestifs fréquents (diarrhées, douleurs abdominales...)
Sulfamides et glinides	↓↓	Oui + (glibenclamide ++)	↑	Comprimés 1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour glimépiride	(si IC NYHA I ou II)	Absence de données	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	↓	Non	↔	Comprimés 3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose (si IC NYHA I ou II)		Absence de données	Effets digestifs très fréquents (flatulences)
Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)	↓↓	Non	↔	Comprimés 1 à 2 prises/jour	Sécurité démontrée	Sécurité démontrée pour sitagliptine Risque potentiel pour saxagliptine	Effet neutre	Risque très rare de pancréatite aiguë et d'arthralgies
Inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines)	↓↓	Non	↓↓	Comprimés 1 prise/jour	Bénéfices démontrés		Bénéfices sur la fonction rénale et l'albuminurie démontrés	Mycoses génitales Polyurie Déplétion volémique Risque rare d'acido-cétose Risque rare d'amputation (canagliflozine) ? Risque exceptionnel de gangrène de Fournier ?
Agonistes des récepteurs du GLP-1	↓↓↓	Non	↓↓ à ↓↓↓	Injections sous-cutanées 2/jour à 1/semaine	Bénéfices démontrés pour liraglutide, dulaglutide et niveau de preuve moins élevé pour sémaglutide	Sécurité démontrée si IC NYHA I à III Doute sur la sécurité si FEVG < 40%	Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour liraglutide, dulaglutide et sémaglutide	Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées...) Lithiases vésiculaires
Analogues lents de l'insuline	↓↓↓↓	Oui ++	↑↑	Injections sous-cutanées 1/jour	Sécurité démontrée	(pour glargine : si IC NYHA I ou II et pour dégludec : si IC NYHA I à III)	Effet neutre	Hypoglycémies, prise de poids

Conclusion



aGLP1 ?
iSGLT2 ?