

# Prise en charge médicamenteuse des patients diabétiques de type 2 : actualités en 2022

Dr Alexandre Malmartel, médecin généraliste

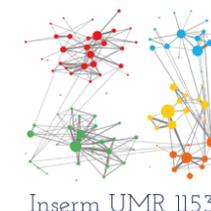
Liens d'intérêt:

*MCU de médecine générale, Université Paris Cité  
membre du CS du CNGE, membre du CS du CMGF, membre du CS EBMFrance  
rédacteur d'Exercer*

[www.archimede.fr/Dpi@ALEXANDRE.MALMARTEL](http://www.archimede.fr/Dpi@ALEXANDRE.MALMARTEL)

DÉPARTEMENT de  
MÉDECINE GÉNÉRALE

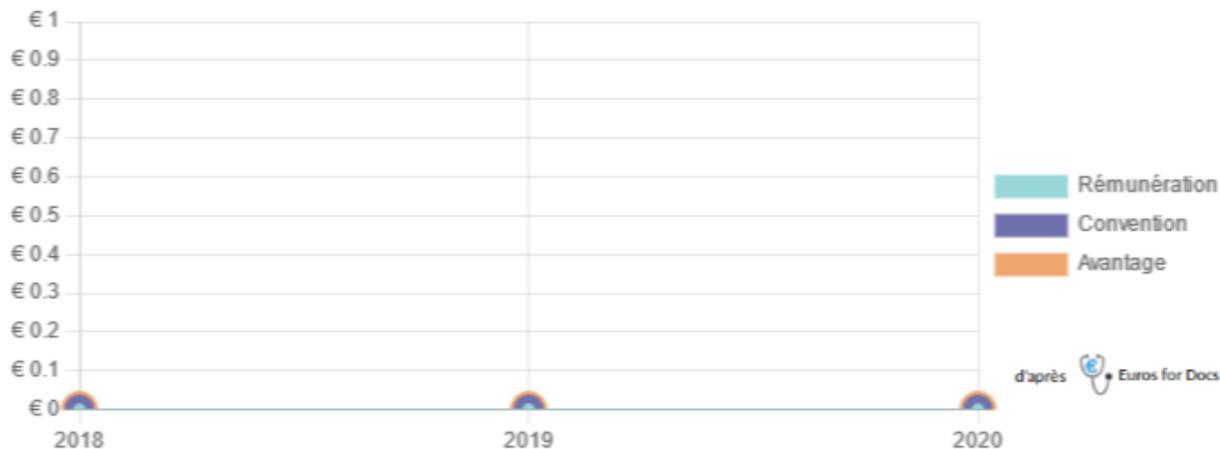
Université de Paris 



Centre de  
Recherche  
Epidémiologie et  
Statistique  
Sorbonne Paris Cité

Inserm UMR 1153

## Financements reçus de l'industrie



## Liens spécifiques à l'intervention

« Prise en charge médicamenteuse des patients diabétiques de type 2 : actualités en 2022 »

- Aucun

## Autres liens d'intérêts

### Activité professionnelle

- Médecin généraliste (2016-en cours)
- Maître de conférences des universités (2021-en cours)
- Rédacteur responsable de rubrique dans la revue

### Engagements

- Collège National des Généralistes Enseignants (cotisant) (2018-en cours)
- Membre du bureau de la CPTS du Val d'Orge (trésorier-adjoint) (2019-en cours)
- Membre du conseil scientifique du congrès du CMGF (2020-en cours)
- Membre du conseil scientifique du CNGE (2021-en cours)

## Principaux financeurs

- Aucun

## Déclaration complète

- disponible sur Archimede.fr



# Objectifs du traitement du diabète :



# Les anciens traitements

- Metformine
  - Mortalité RR = 0,99 [0,75-1,31]
  - Infarctus : RR = 0,90 [0,74-1,09]
  - AVC : RR = 0,76 [0,51-1,14]
  - Complications microvasc. : RR = 0,83 [0,59-1,17]
- Sulfamides hypoglycémiants
  - Pas de bénéfice sur la mortalité
  - Pas de bénéfice sur les événements cardiovasculaires
  - Photocoagulations pan-rétinienne réduites (glibenclamide)
- Inhibiteurs de DPP-4
  - Pas de bénéfice sur la mortalité
  - Pas de bénéfice sur les événements cardiovasculaires
  - Insuffisances cardiaques augmentées (saxagliptine)
- Insulinothérapie
  - Pas de bénéfice sur la mortalité
  - Pas de bénéfice sur les événements cardiovasculaires
  - Photocoagulations pan-rétinienne réduites

# Analogues du GLP1

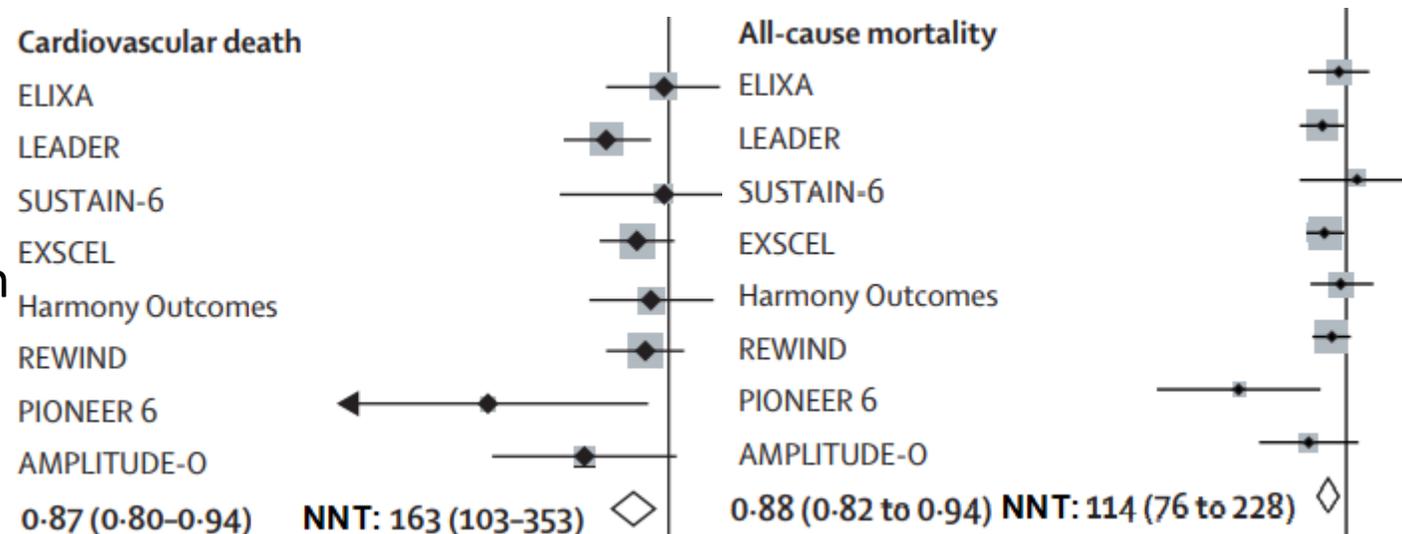
- Etude LEADER (**liraglutide**) (Marso *N Engl J Med* 2016)
  - HbA1c : 7,7% vs 8,1% (p< 0,05)
  - Évènements cardiovasculaires: RR: 0,87 [0,78-0,97], NNT: 200 patients/an
  - Mortalité globale: RR: 0,85 [0,74-0,97], NNT: 250 patients/an
  - Mais efficacité présente uniquement dans le sous groupe « prévention secondaire »

- Etude REWIND (**dulaglutide**)

(Gerstein, *Lancet* 2019)

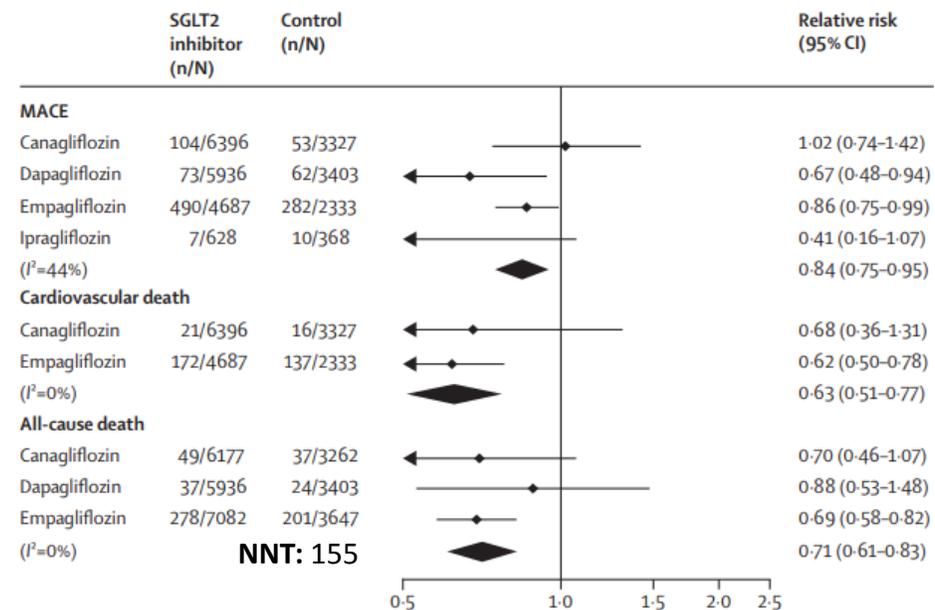
- Prévention primaire
- Patients sans ATCD CV: 69%
- Suivi pendant 5,4 ans
- Évènements CV: 0,88 (p=0,03), NNT: 334/an
- AVC non fatals: 0,76 (p=0,02), NNT: 589/an
- Néphropathie: 0,85 (p<0,01), NNT: 167/an

- Revue systématique (Sattar, *Lancet Diab Endoc* 2021)

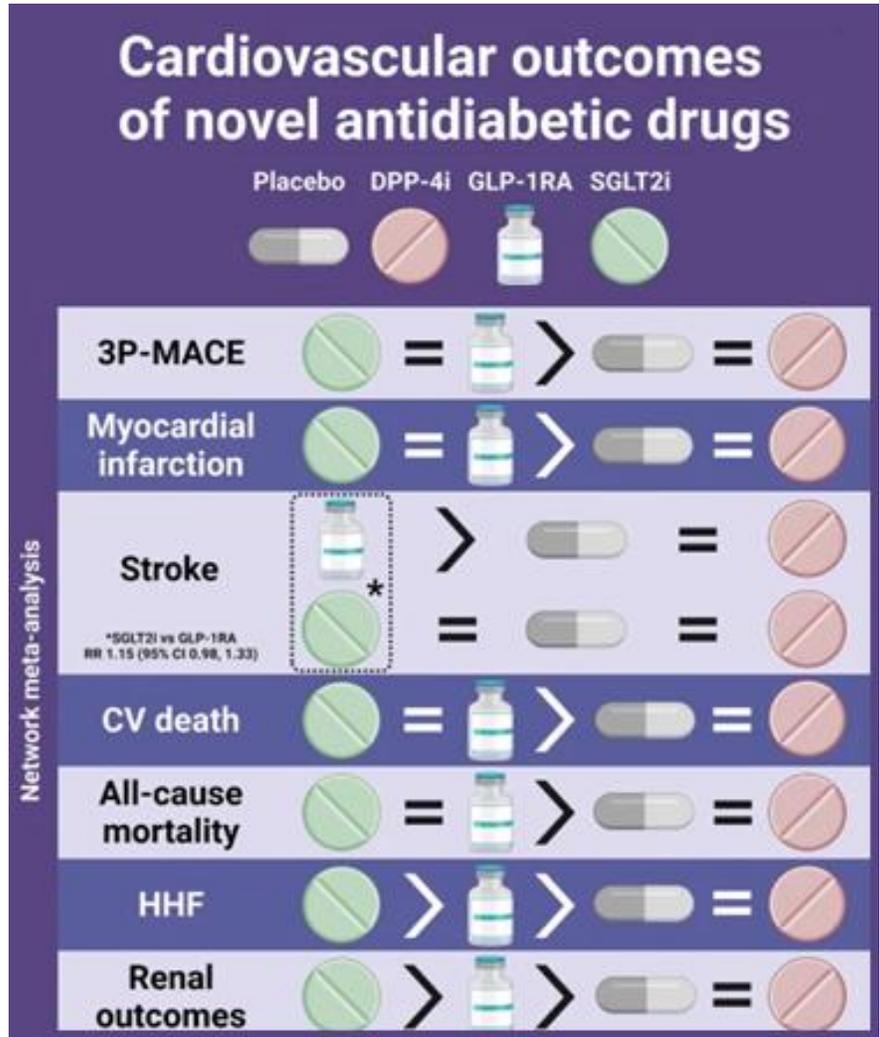


# Inhibiteurs de SGLT2

- Etude EMPAREG-OUTCOME (**empagliflozine**) (*Zinman, N Engl J Med 2015*)
  - HbA1c : 7,7% vs 8,1% (p< 0,05)
  - Evènements cardiovasculaires: RR: 0,86 [0,74-0,99], NNT: 154 patients/an
  - Mortalité globale (exploratoire) : RR: 0,68 [0,57-0,82], NNT: 109 patients/an
  - Efficace quelque soit l'HbA1c mais tous les patients étaient en « prévention secondaire »
- Etude DECLARE-TIMI (**dapagliflozine**) (*Wiviott N Engl J Med 2019*)
  - Prévention primaire
  - Patients sans ATCD CV : 59 %
  - Suivi pendant 4,2 ans
  - Mortalité CV+IC: 0,83 (p<0,01), NNT: 400/an
  - Insuff. rénale: 0,76 (p<0,05), NNT: 304/an
  - Evènements CV: 0,93 (p=0,17)
- Revue systématique (*Wu Lancet Diab Endoc 2021*)



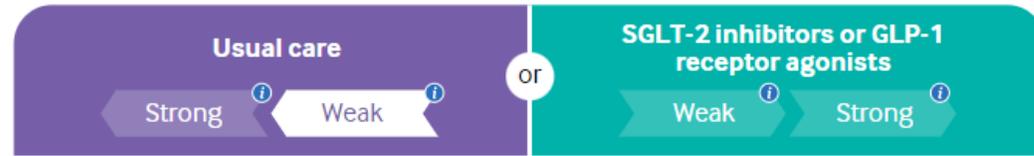
# Comparaisons entre les traitements



Shu-Han Lin, Diabetologia, 2021

## Recommendation 1

Patients with 3 or fewer cardiovascular risk factors



## Recommendation 2

Patients with more than 3 cardiovascular risk factors



We suggest SGLT-2 inhibitors

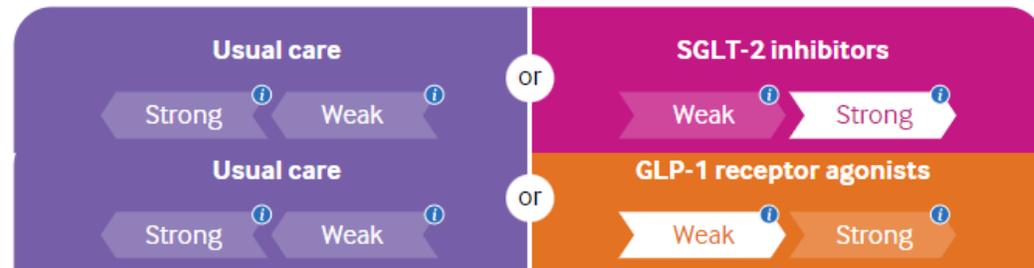
## Recommendation 3

Patients with established cardiovascular or renal disease



## Recommendation 4

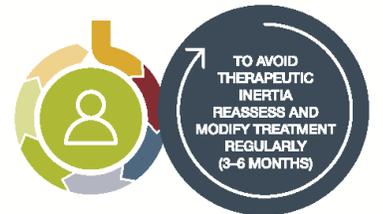
Patients with established cardiovascular and renal disease



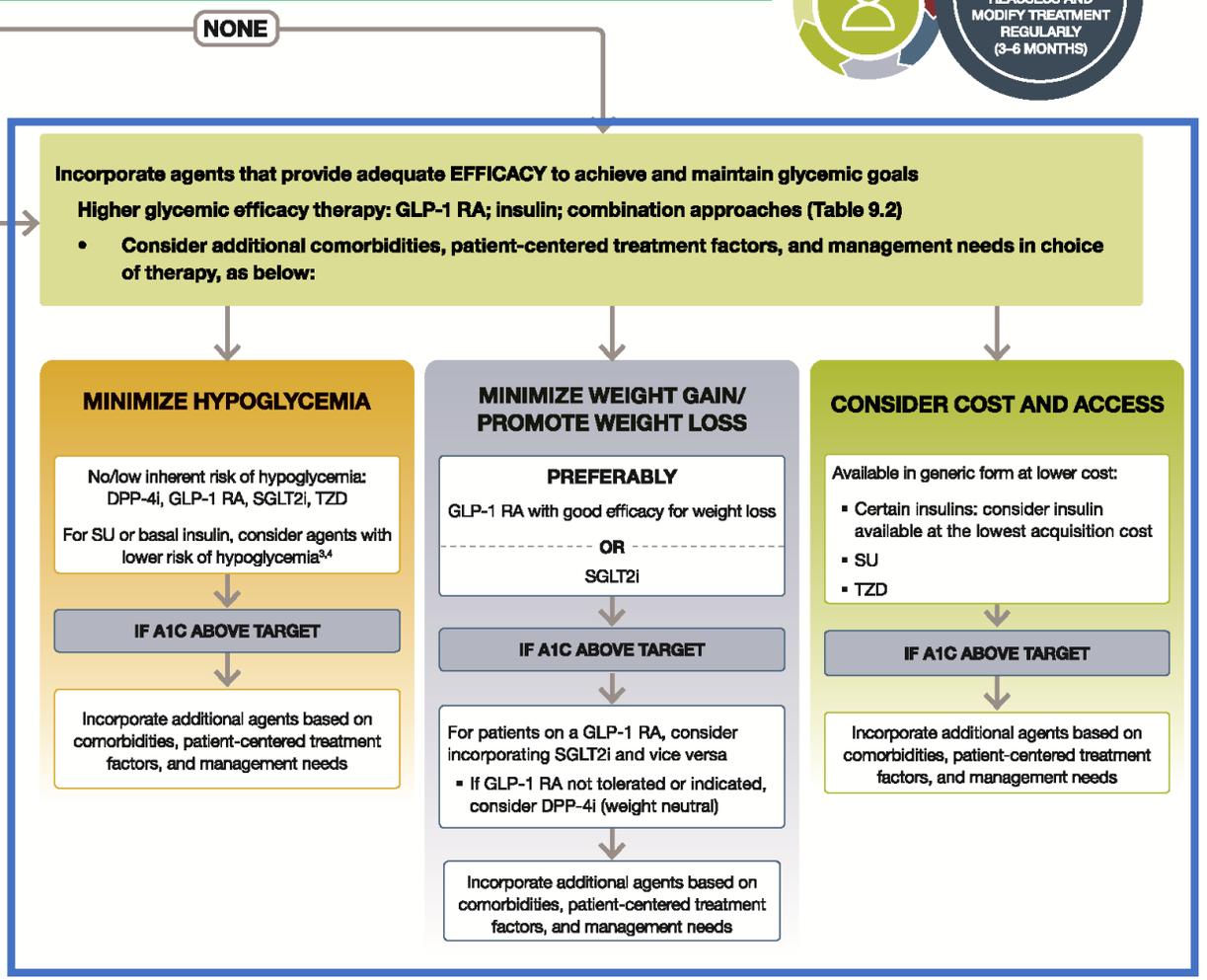
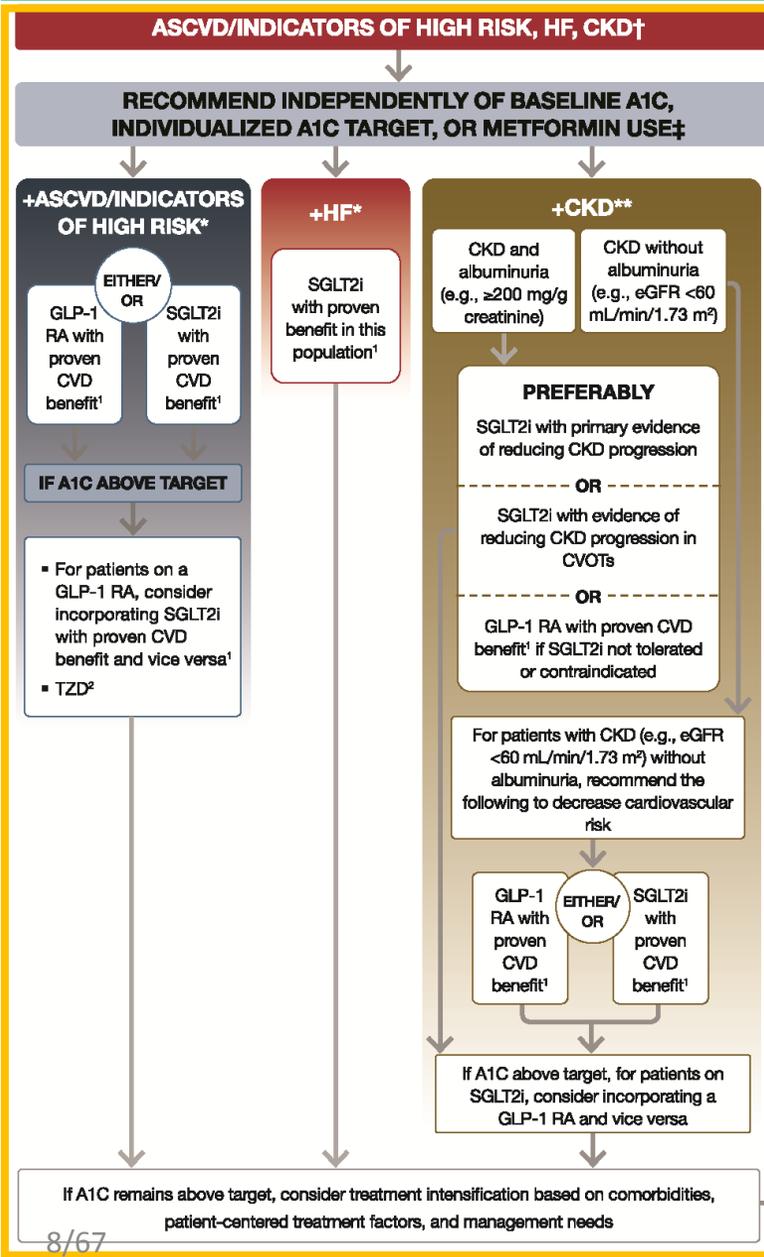
Li, BMJ, 2021

# PHARMACOLOGIC TREATMENT OF HYPERGLYCEMIA IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES

FIRST-LINE THERAPY depends on comorbidities, patient-centered treatment factors, including cost and access considerations, and management needs and generally includes metformin and comprehensive lifestyle modification<sup>^</sup>



Recommendations  
ADA/EASD  
(ADA, Clin Diabetes, 2022)



- Proven benefit refers to label indication (see Table 9.2)
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia
- Risk of hypoglycemia: degludec / glargine U-300 < glargine U-100 / detemir < NPH insulin
- Consider country- and region-specific cost of drugs

<sup>^</sup>For adults with overweight or obesity, lifestyle modification to achieve and maintain ≥5% weight loss and ≥150 min/week of moderate- to vigorous-intensity physical activity is recommended (See Section 5: Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes).

<sup>†</sup>Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

<sup>‡</sup>Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.

<sup>1</sup>Refer to Section 10: Cardiovascular Disease and Risk Management.

<sup>\*\*</sup>Refer to Section 11: Chronic Kidney Disease and Risk Management and specific medication label for eGFR criteria.

# PHARMACOLOGIC TREATMENT OF HYPERGLYCEMIA IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES

**FIRST-LINE THERAPY** depends on comorbidities, patient-centered treatment factors, including cost and access considerations, and management needs and generally includes metformin and comprehensive lifestyle modification<sup>^</sup>

## ASCVD/INDICATORS OF HIGH RISK, HF, CKD†

### Haut risque :

- Maladie établie (coronaropathie/AVC/AIT)
- Âge > 55 ans + HVG
- Sténose carotidienne/coronaire/MI >50%

### Insuffisance cardiaque :

- FEVG <45%

### Maladie rénale chronique :

- DFG <60ml/min
- Rapport albuminurie/créatininurie > 30mg/g

ESC, Eur Heart J, 2021

### Patients with type 2 diabetes mellitus

Patients with well controlled short-standing DM (e.g. <10 years), no evidence of TOD and no additional ASCVD risk factors

Moderate-risk

Patients with DM without ASCVD and/or severe TOD, and not fulfilling the moderate risk criteria.

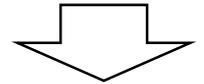
High-risk

Patients with DM with established ASCVD and/or severe TOD:<sup>87, 93-95</sup>

- eGFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> irrespective of albuminuria
- eGFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g)
- Proteinuria (ACR >300 mg/g)
- Presence of microvascular disease in at least 3 different sites (e.g. microalbuminuria plus retinopathy plus neuropathy)

Very high-risk

Hypertension  
artérielle  
Tabagisme  
Dyslipidémie  
Âge



### SCORE2 & SCORE2-OP

10-year risk of (fatal and non-fatal) CV events in populations at **low** CVD risk

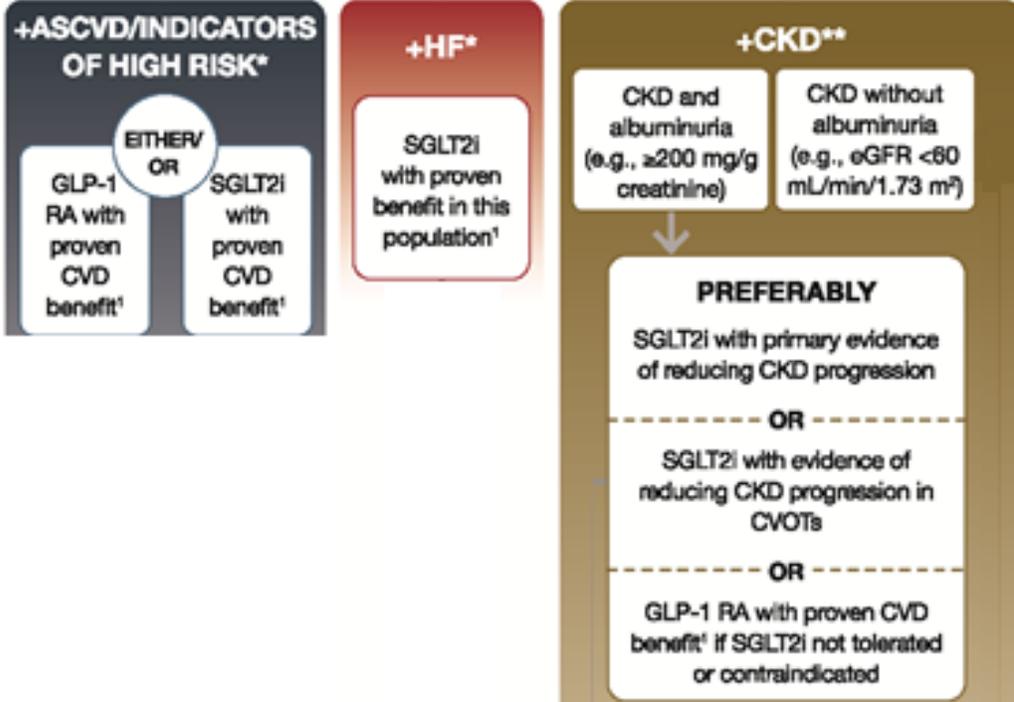
<50 years	50-69 years	≥70 years
<2.5%	<5%	<7.5%
2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%
≥7.5%	≥10%	≥15%

# PHARMACOLOGIC TREATMENT OF HYPERGLYCEMIA IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES

**FIRST-LINE THERAPY** depends on comorbidities, patient-centered treatment factors, including cost and access considerations, and management needs and generally includes metformin and comprehensive lifestyle modification<sup>^</sup>

**ASCVD/INDICATORS OF HIGH RISK, HF, CKD†**

**RECOMMEND INDEPENDENTLY OF BASELINE A1C,  
INDIVIDUALIZED A1C TARGET, OR METFORMIN USE‡**



# PHARMACOLOGIC TREATMENT OF HYPERGLYCEMIA IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES

**FIRST-LINE THERAPY** depends on comorbidities, patient-centered treatment factors, including cost and access considerations, and management needs and generally includes metformin and comprehensive lifestyle modification<sup>^</sup>

**ASCVD/INDICATORS OF HIGH RISK, HF, CKD†**

**NONE**

Incorporate agents that provide adequate **EFFICACY** to achieve and maintain glycemic goals

Higher glycemic efficacy therapy: GLP-1 RA; insulin; combination approaches (Table 9.2)

- Consider additional comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs in choice of therapy, as below:

## MINIMIZE HYPOGLYCEMIA

No/low inherent risk of hypoglycemia:  
DPP-4i, GLP-1 RA, SGLT2i, TZD

For SU or basal insulin, consider agents with lower risk of hypoglycemia<sup>3,4</sup>

## MINIMIZE WEIGHT GAIN/ PROMOTE WEIGHT LOSS

### PREFERABLY

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss

OR

SGLT2i

## CONSIDER COST AND ACCESS

Available in generic form at lower cost:

- Certain insulins: consider insulin available at the lowest acquisition cost
- SU
- TZD

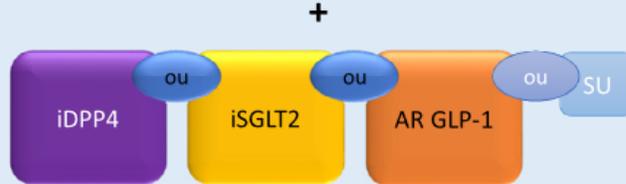
## Traitement initial par Metformine et mesures hygiéno-diététiques

### Situation commune

Âge < 75 ans, IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>, absence de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique



**Si HbA1c > objectif individualisé**



en particulier si IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>

### 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\*\*, efpeglánatide \*\* 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

# Et les nouvelles insulines ?

- Etude DEVOTE: **Insuline degludec vs glargine** (Marso, *N Engl J Med* 2017)
  - 7600 patients, suivi de 2 ans : HbA1C 8,4% → 7,5%
  - Mortalité cardiovasculaire: RR: 0,96 [0,76 – 1,21]
  - Hypoglycémie sévères : RR: 0,60 [0,48 – 0,67] ; 4,9% vs 6,6%; NNT= 40 patients/an
  - Analyses ancillaires (Pieber, *Diabetologia*, 2017)
    - Mortalité augmenté de 38% chez les patients avec hypoglycémie sévère (7,3% vs 2,6% patient par an)
- Etude NN1436-4383: **Insuline icodec hebdomadaire vs glargine** (Rosenstock, *N Engl J Med* 2020)
  - 250 patients, suivi de 6 mois
  - Baisse d'HbA1C : -1,33% vs -1,15% (p=0,08)
  - Hypoglycémies modérées augmentées (gly: 0,7-0,54g/L) : 5,1% vs 2,1% par an (p< 0,05)
  - Hypoglycémies sévères (gly < 0,54g/L) similaires : 0,53% vs 0,56% par an (NS)

## Quelle dose d'insuline ?

Dose optimale : 0,3 à 0,5UI/kg (Umpierrez, *Diabetes Obes Metab.* 2019)

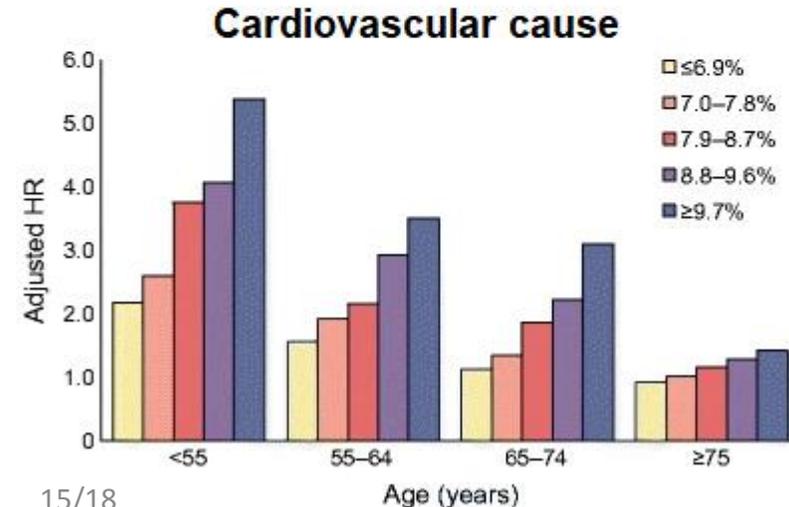
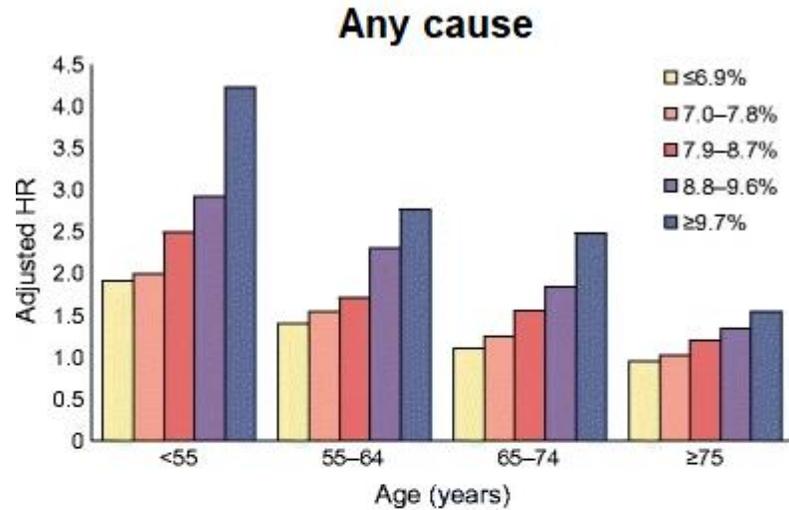
Si > 0,5-0,6UI/kg : gain glycémique faible, gain de poids important

# Des désaccords sur les cibles glycémiques ?

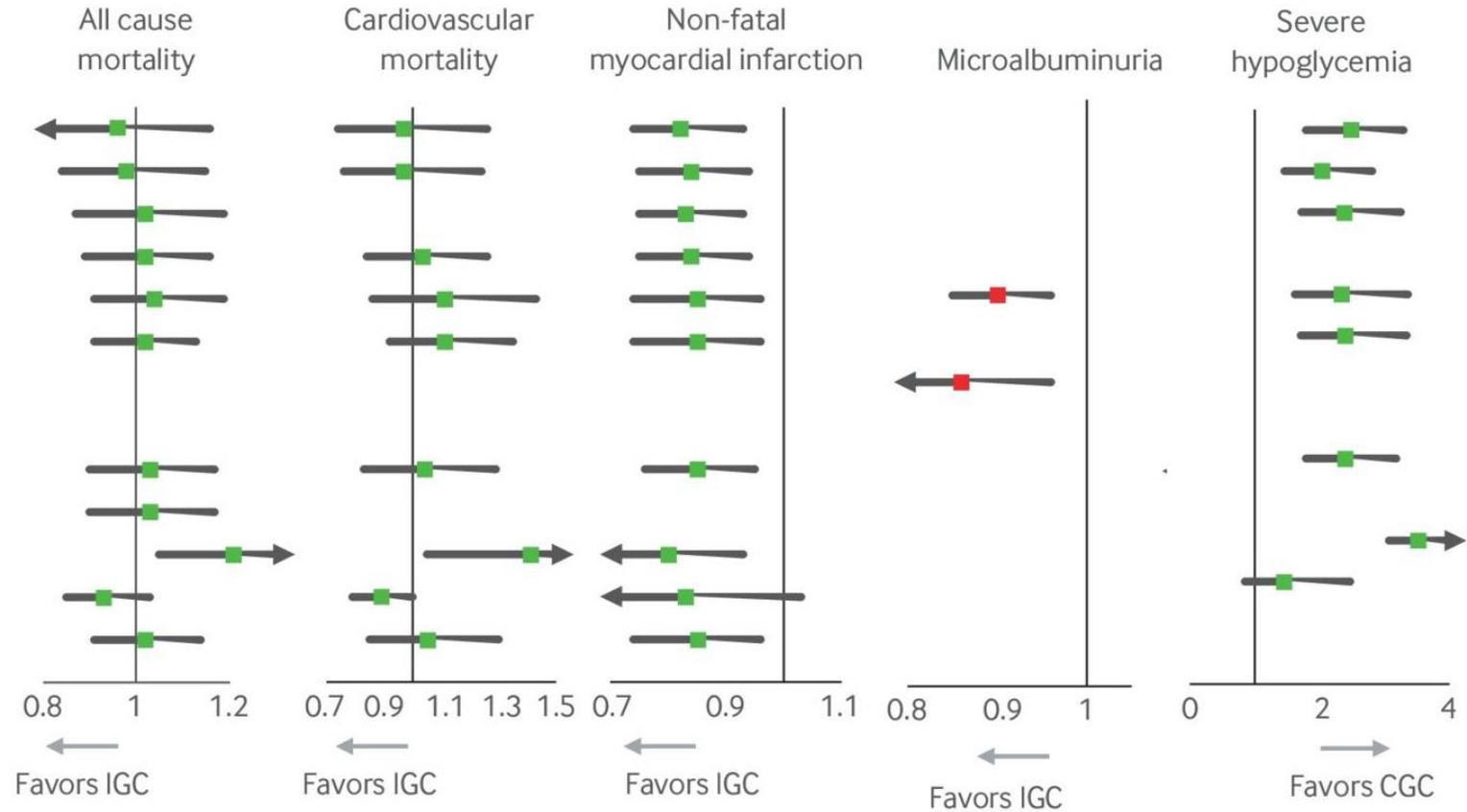
SFD (2021)		ADA / EASD (2022)		American College of Physicians (2018)
- Age < 75 ans sans comorbidité sévère - Age > 75 ans « en bonne santé »	7 % (voire 6,5 %)	- Cas général	7 %	Entre 7 et 8 % pour la plupart des patients  Déprescrire en cas d'HbA1C < 6,5 %
- Age < 75 ans avec comorbidités sévères, espérance de vie < 5 ans ou diabète > 10 ans difficilement équilibré - Age > 75 ans « Fragiles »	Entre 7 et 8 %	- Espérance de vie limité - Risques surpassant les bénéfices	8 %	
- Age > 75 ans dépendant ou santé très altérée	Entre 8 et 9 %			

# Bénéfices et risques du traitement intensif

HbA1C et mortalité  
(Scherthaner Diabetologia 2018)



Bénéfices du traitement intensif  
(Rodriguez-Gutierrez, BMJ 2019)



Risques du traitement intensif :  
(ACCORD, N Engl J Med 2011)

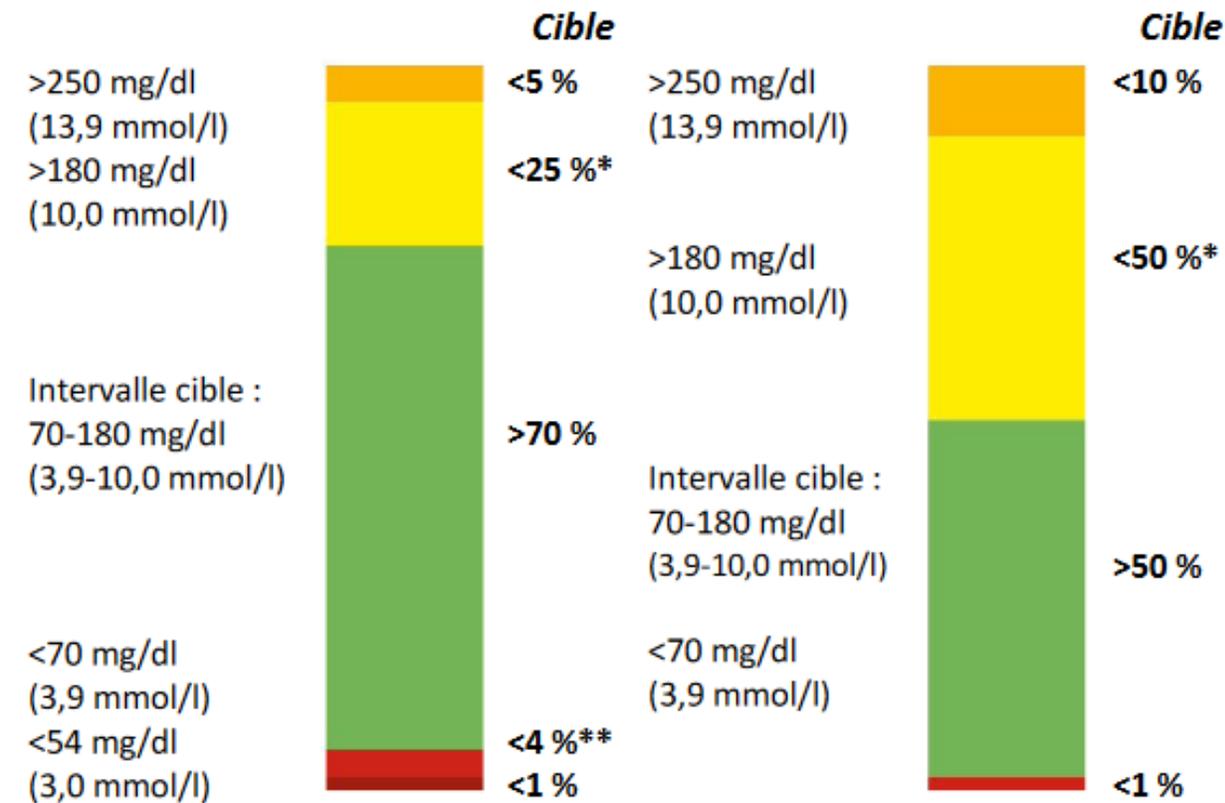
6,4% versus 7,5%  
↗ mortalité globale (14%) et CV (35%)

# Mesure continue du glucose et variation glycémique

## Diabètes de type 1\* et type 2

## Personnes âgées/à haut risque : Diabètes de type 1 et type 2

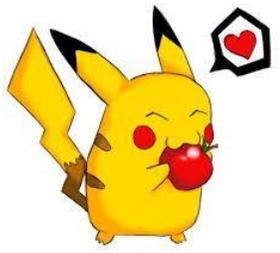
## Donnes issues d'études de cohortes:



- Time in range: TIR < 70% vs > 85%
  - Risque de mortalité globale : 1,30 [1,04-1,63]
  - Risque de mortalité CV : 1,47 [0,99-2,19]
- TIR < 50% vs > 85%
  - Risque de mortalité globale : 1,83 [1,48–2,28]
  - Risque de mortalité CV : 1,85 [1,25–2,72]
- Pour chaque augmentation de 10% de TIR :
  - Diminution du risque de mortalité
  - Diminution de l'albuminurie, des neuropathies, de la sévérité des rétinopathies diabétiques
  - Indépendamment de l'HbA1C

Recommandations ADA/EASD  
(ADA, Clin Diabetes, 2022)

Lu, Diabetes Care, 2021  
Raj, BMJ Open Diabetes Res Care, 2022



# Conclusion

- Ne pas oublier les règles hygiéno-diététiques
- Nouveaux traitements de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne: analogues du GLP-1 et inhibiteurs de SGLT-2
  - Indépendamment de l'HbA1C
  - Selon les caractéristiques des patients
  - Réduisent la mortalité globale et cardiovasculaire, les évènements CV et les néphropathies
- Coût des traitements:
  - Metformine: 0,20€/j    sulfamides : 0,20€/j    iDPP-4: 0,90€/j    aGLP1: 3,0€/j    iSGLT2: 1,30€/j
- Difficultés restantes :
  - Les cibles d'HbA1C avec un niveau de preuve limité
  - Prendre du recul sur les cibles d'HbA1c dans les recommandations
- Il y a aussi d'autres traitements efficace chez les patient DT2 à haut risque CV :
  - Statines : réduction de mortalité globale avec atorvastatine et simvastatine (NNT= 65 à 5 ans)
  - IEC: réduction de la mortalité globale (NNT = 31 à 5 ans)

Merci pour votre attention

