

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*

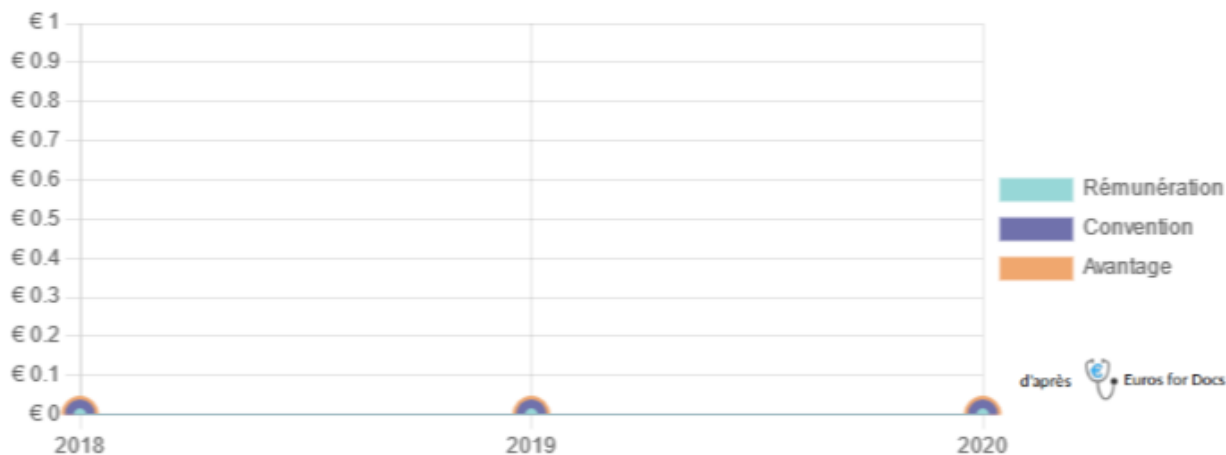
www.archimede.fr/Dpi@ALEXANDRE.MALMARTEL

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 [Archimedede.fr](https://www.archimedede.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)

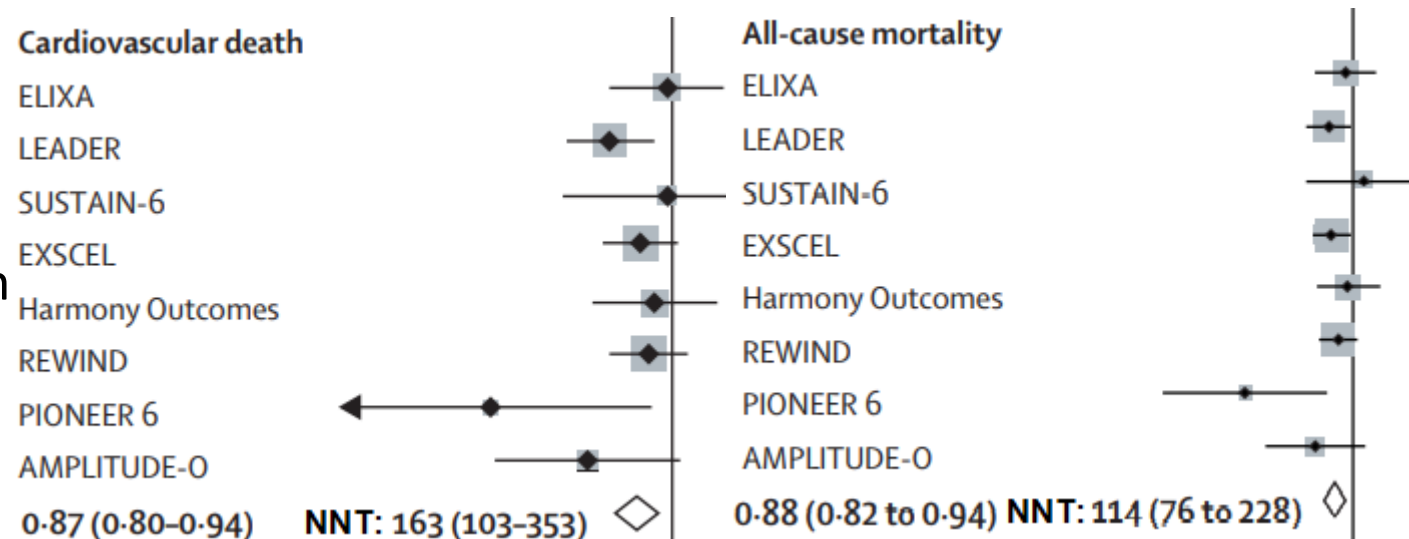
- HbA1c : 7,7% vs 8,1% (p< 0,05)
- Évènements cardiovasculaires: RR: 0,87 [0,78-0,97], NNT: 200 patients/an
- Mortalité globale: RR: 0,85 [0,74-0,97], NNT: 250 patients/an
- Mais efficacité présente uniquement dans le sous groupe « prévention secondaire »

- Etude REWIND (**dulaglutide**)

(Gerstein, *Lancet* 2019)

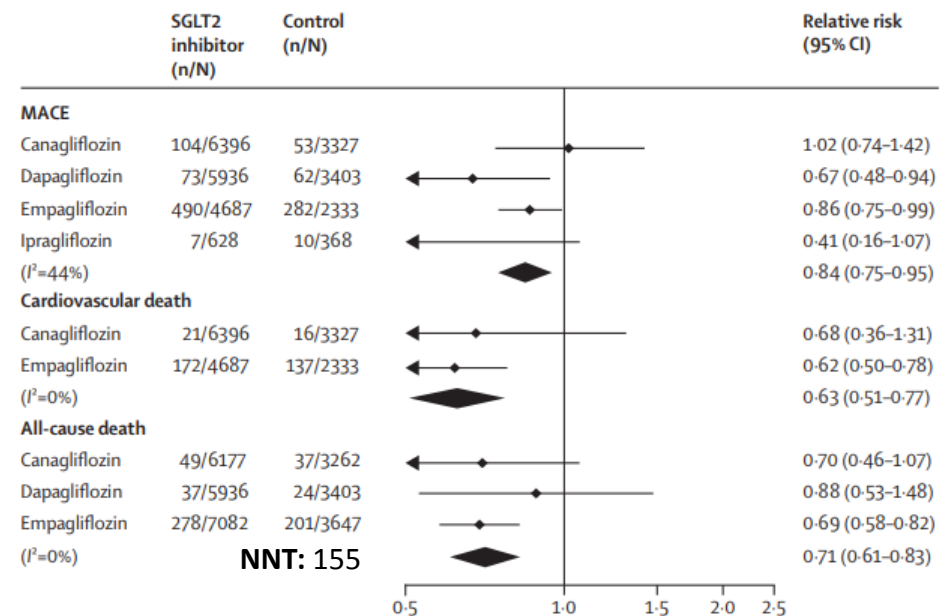
- Prévention primaire
- Patients sans ATCD CV: 69%
- Suivi pendant 5,4 ans
- Évènements CV: 0,88 (p=0,03), NNT: 334/an
- AVC non fatals: 0,76 (p=0,02), NNT: 589/an
- Néphropathie: 0,85 (p<0,01), NNT: 167/an

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

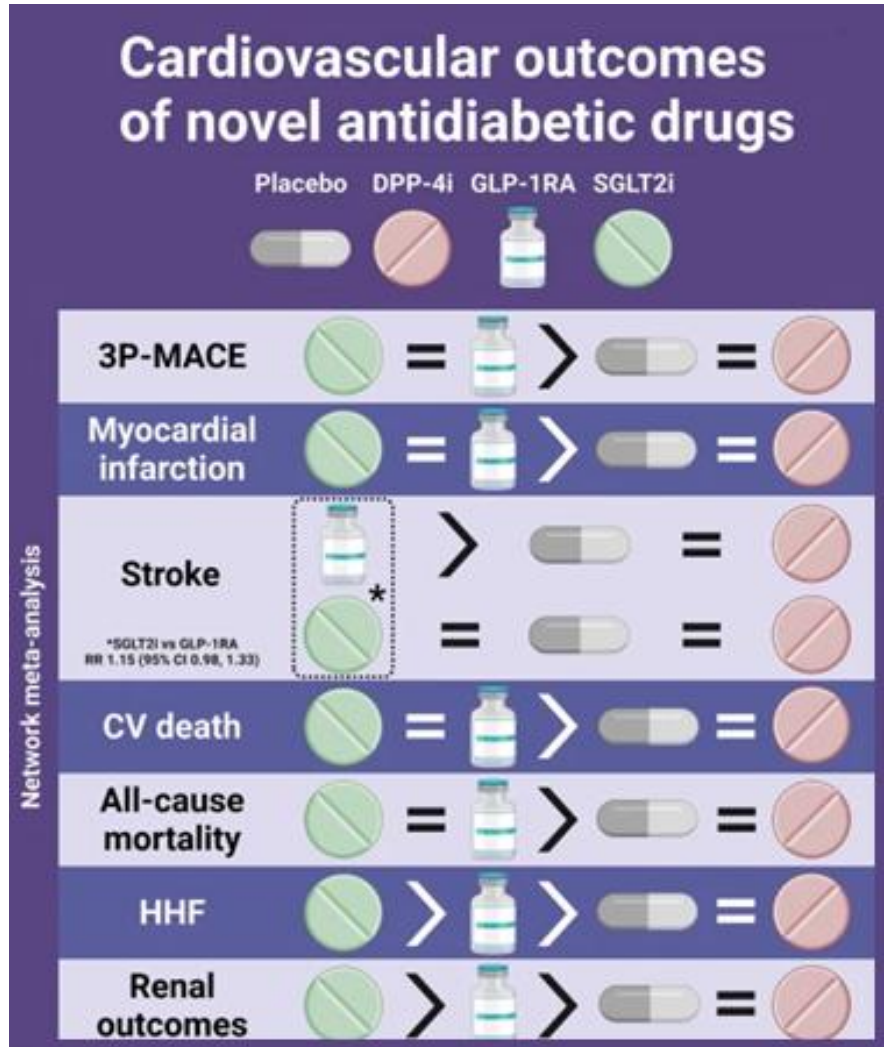


Inhibiteurs de SGLT2

- 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*)



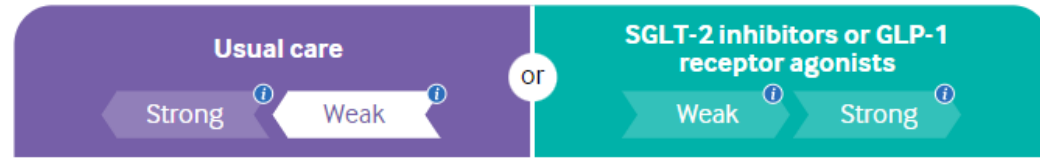
Comparaisons entre les traitements



Shu-Han Lin, Diabetologia, 2021

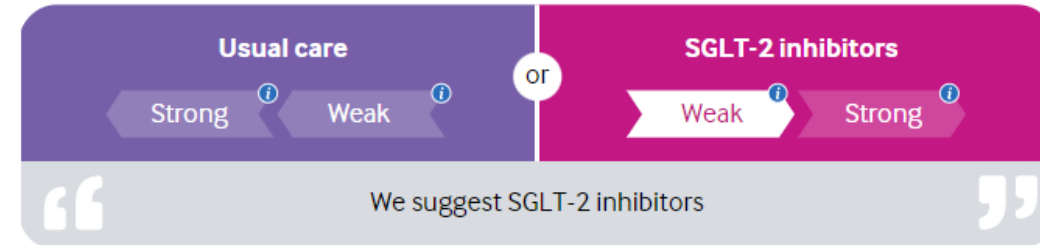
Recommendation 1

Patients with 3 or fewer cardiovascular risk factors



Recommendation 2

Patients with more than 3 cardiovascular risk factors



Recommendation 3

Patients with established cardiovascular or renal disease



Recommendation 4

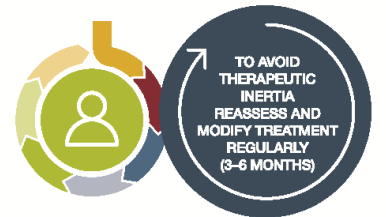
Patients with established cardiovascular and renal disease



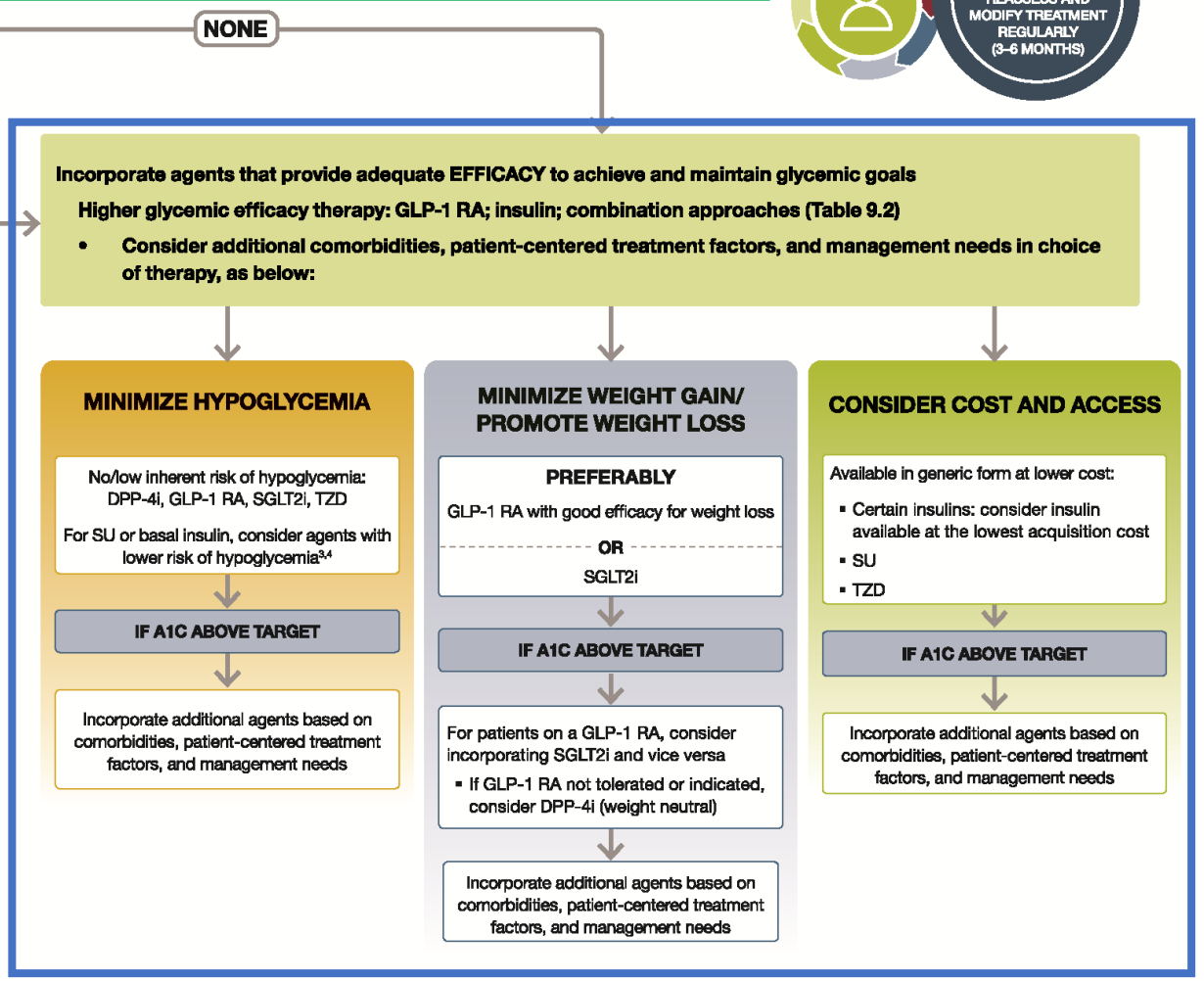
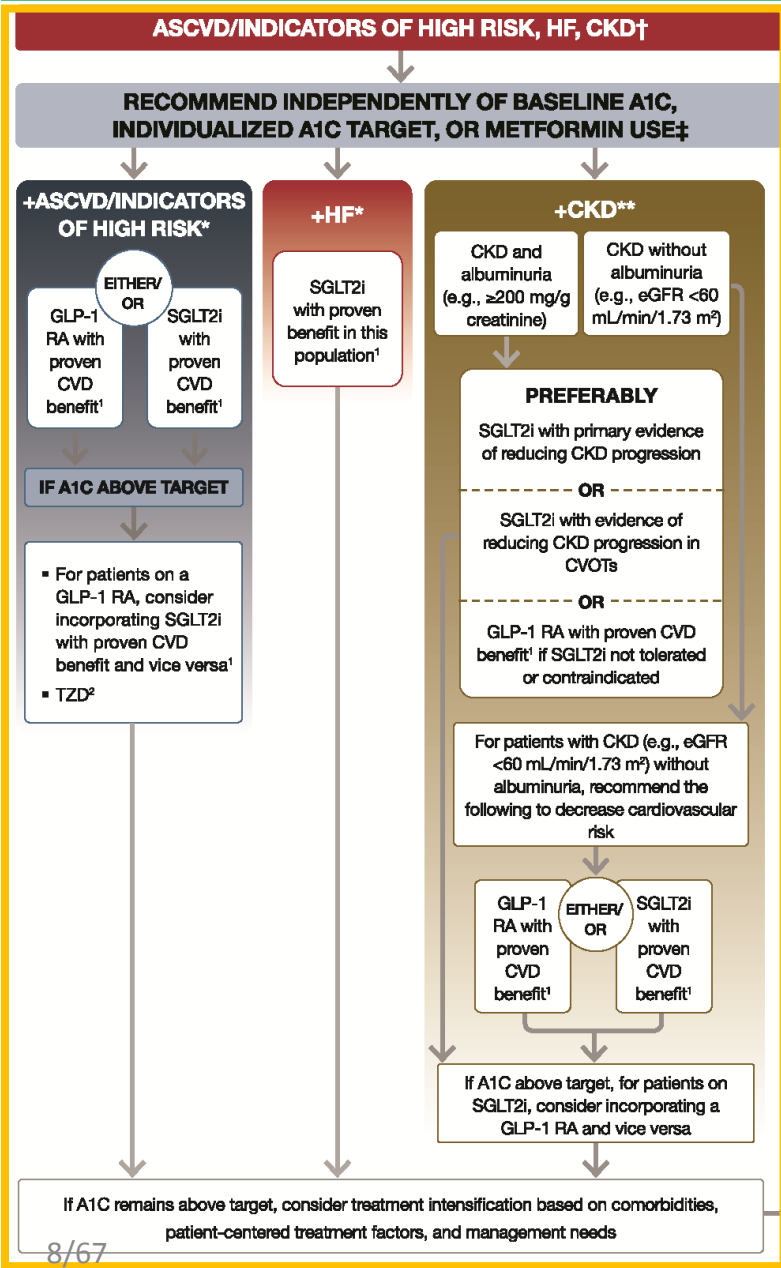
Li, BMJ, 2021

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[^]



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



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

[^]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).

[†]Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

[‡]Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.

¹Refer to Section 10: Cardiovascular Disease and Risk Management.

^{**}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[^]

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.

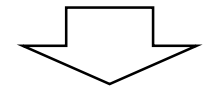
High-risk

Patients with DM with established ASCVD and/or severe TOD:^{87, 93-95}

- eGFR <45 mL/min/1.73 m² irrespective of albuminuria
- eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² 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

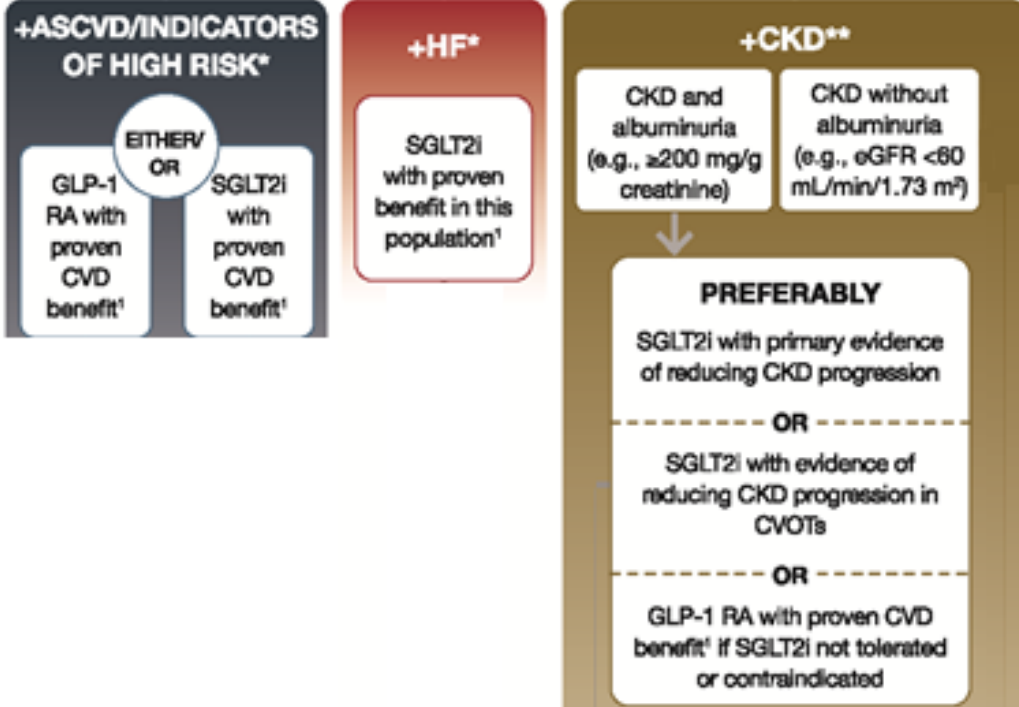
<50 years	50-69 years	≥70 years
<2.5%	<5%	<7.5%
2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%
≥7.5%	≥10%	≥15%

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[^]

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[^]

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^{3,4}

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

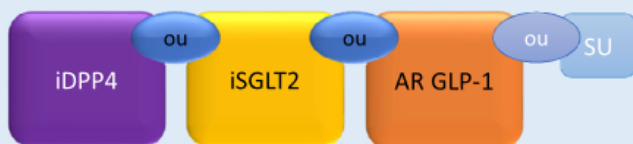
Traitement initial par Metformine et mesures hygiéno-diététiques

Situation commune

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



Si HbA1c > objectif individualisé



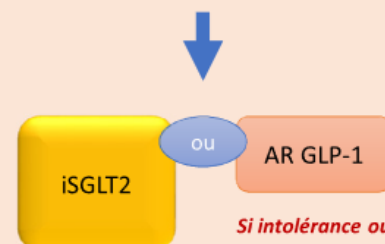
en particulier si IMC > 30 kg/m²

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



+

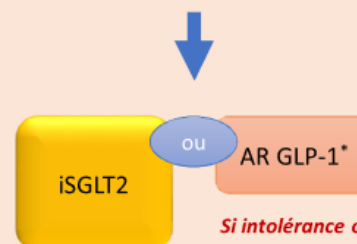
Maladie rénale chronique



Quel que soit le taux d'HbA1c

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

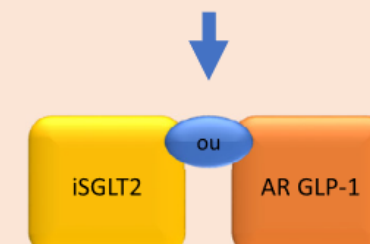
Insuffisance cardiaque



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)

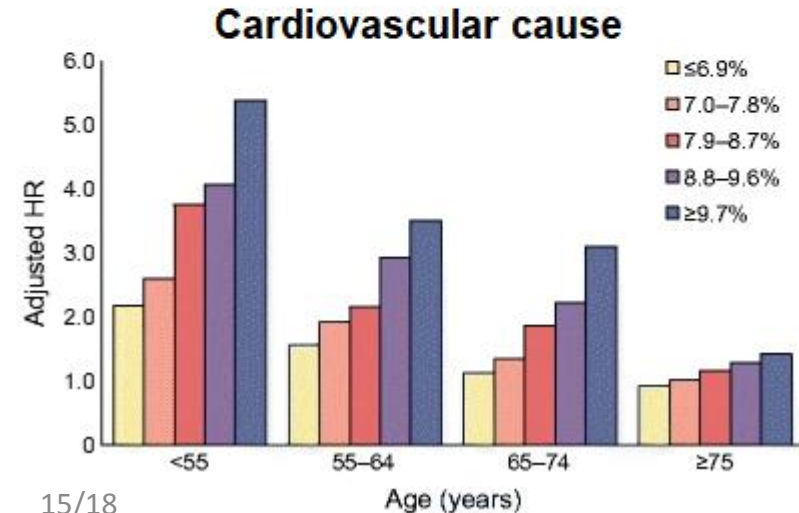
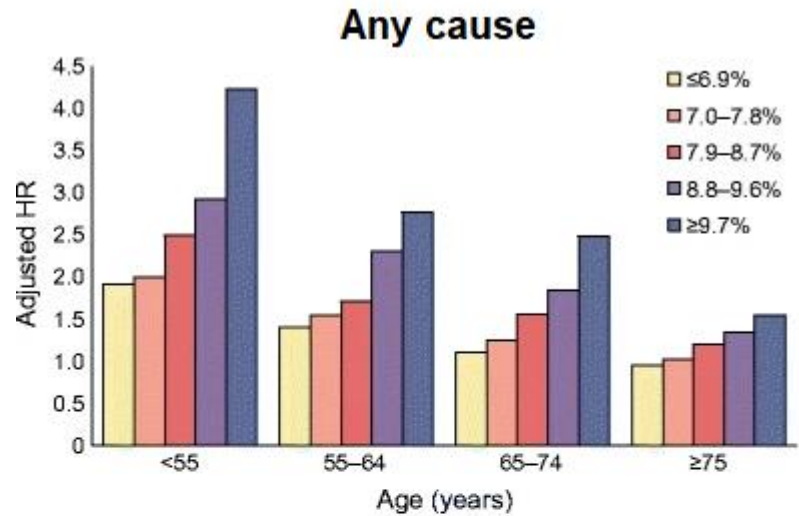
Si > 0,5-0,6UI/kg : gain glycémique faible, gain de poids important

Des désaccords sur les cibles glycémiques ?

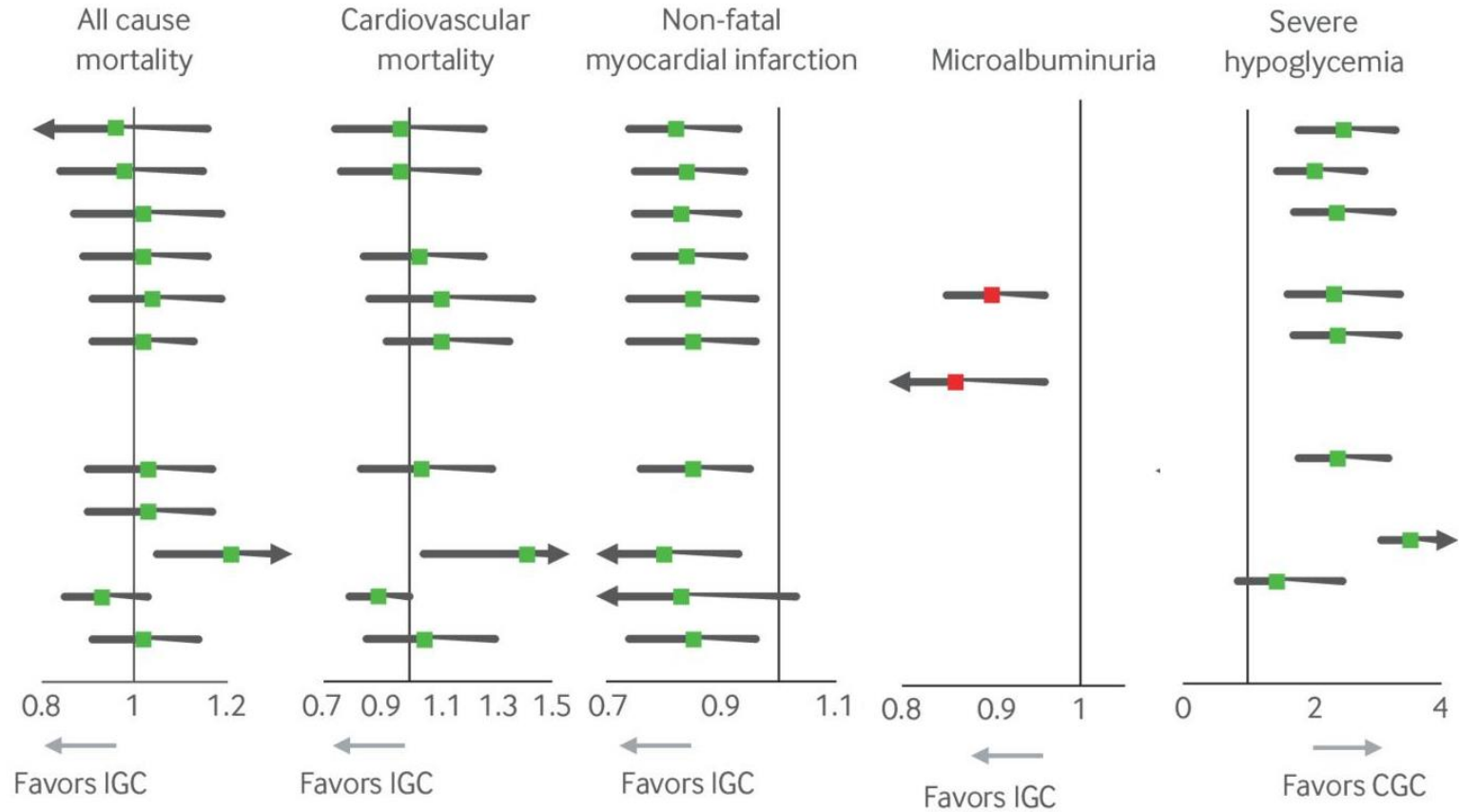
SFD (2021)		ADA / EASD (2022)		American College of Physicians (2018)
- Age < 75 ans sans comorbidité sévère - Age > 75 ans « en bonne santé »	7 % (voire 6,5 %)	- Cas général	7 %	Entre 7 et 8 % pour la plupart des patients Déprescrire en cas d'HbA1C < 6,5 %
- Age < 75 ans avec comorbidités sévères, espérance 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
(Scherthner Diabetologia 2018)



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



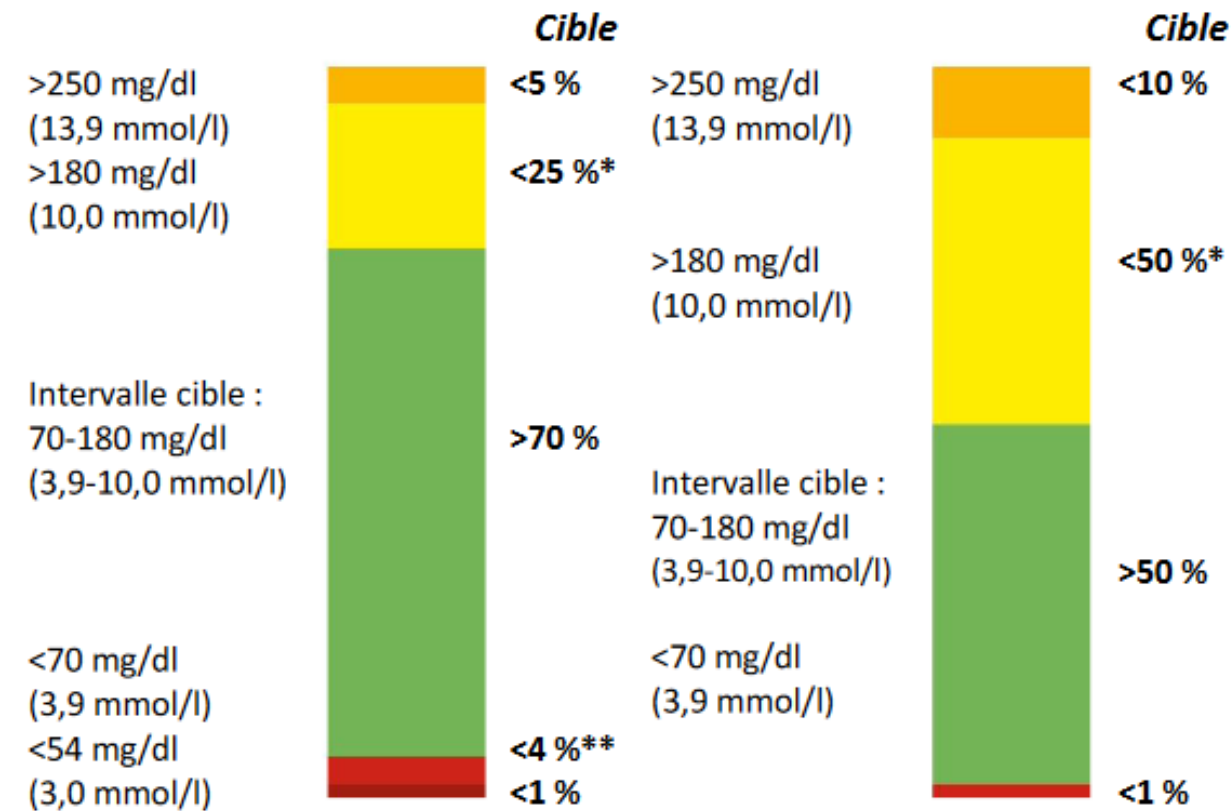
Risques du traitement intensif :
(ACCORD, N Engl J Med 2011) 6,4% versus 7,5%
↗ mortalité globale (14%) et CV (35%)

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

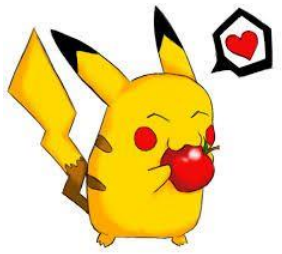
Donnes issues d'études de cohortes:



- 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^{ère} et 2^{ème} 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

