

*Des thérapeutiques de plus en plus nombreuses,
opportunité ou frein dans la décision partagée en santé
pour le patient diabétique de type 2 ?*

Les nouvelles options thérapeutiques

Alexandre Malmartel

DÉPARTEMENT de
MÉDECINE GÉNÉRALE

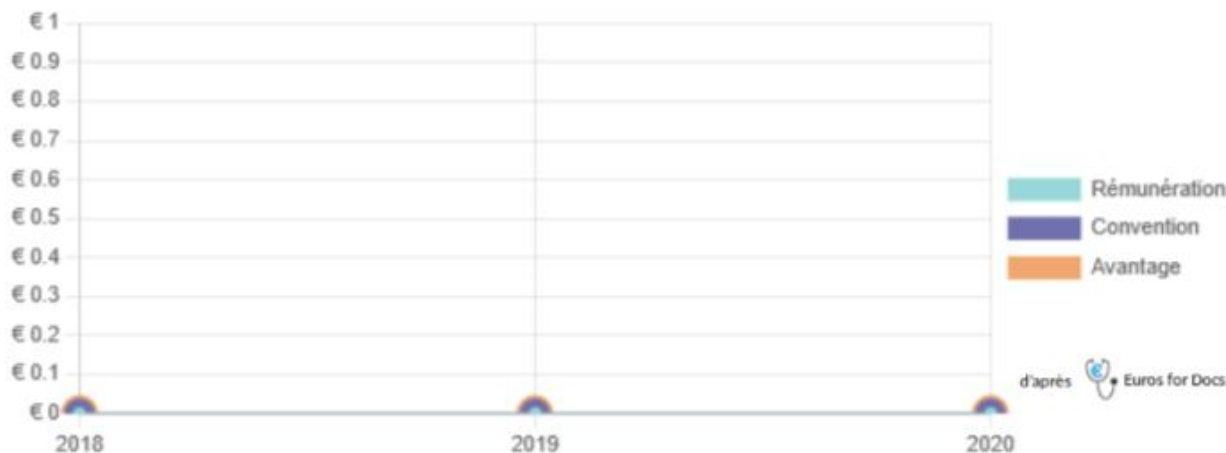


Liens d'intérêt:

Membre du Conseil Scientifique du CNGE
www.archimede.fr/Dpi@ALEXANDRE.MALMARTEL

CRESS
Epidémiologie
Statistiques

Financements reçus de l'industrie



Liens spécifiques à l'intervention

« Options thérapeutiques et décision partagée en santé pour les patients atteints de diabète de type 2 »

- 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

- Membre du conseil scientifique du CNGE (2021-en cours)

Principaux financeurs

- Aucun

Déclaration complète

- disponible sur Archimede.fr



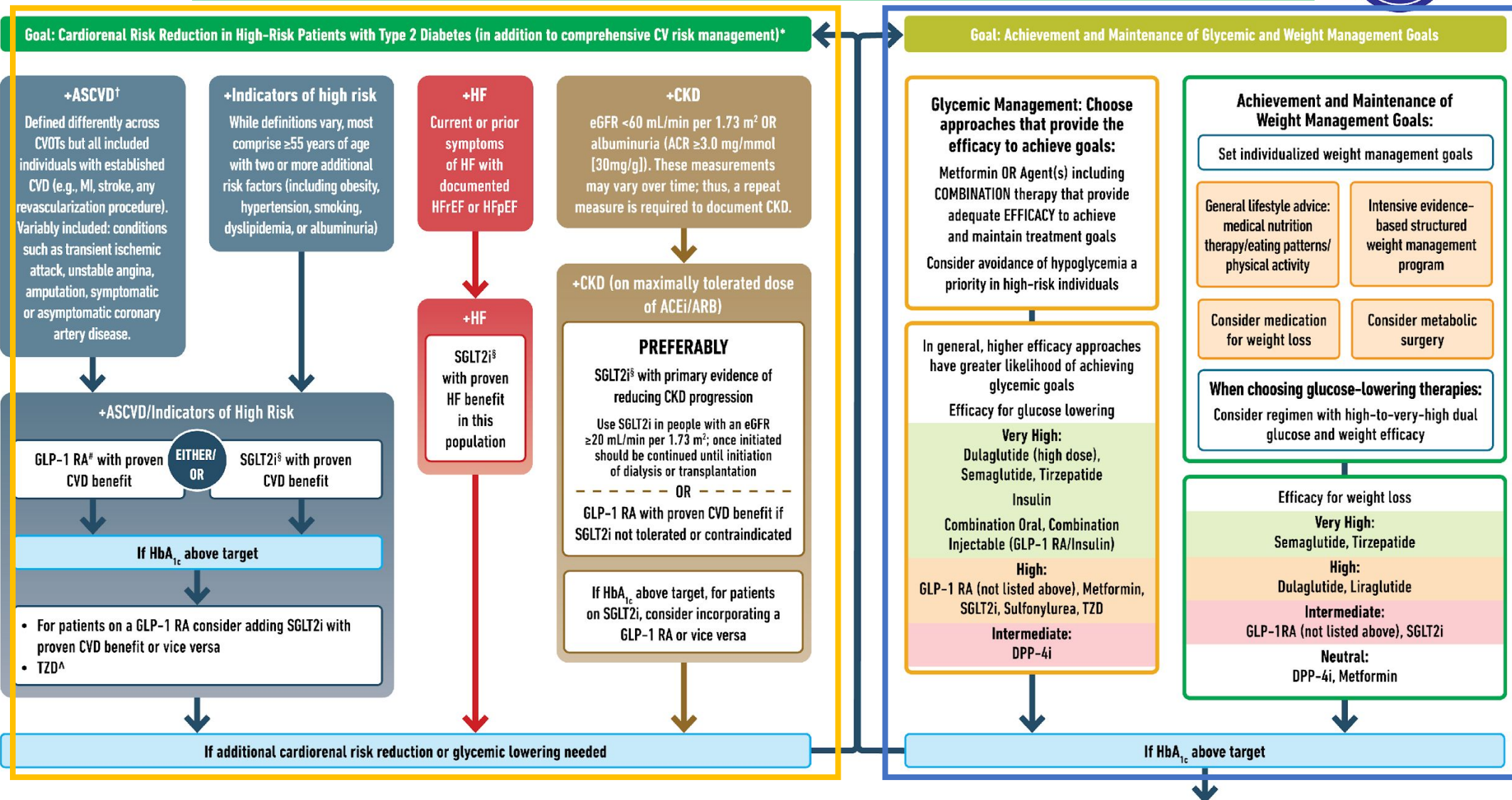
USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



Recommendations
ADA/EASD

(ADA, Clin Diabetes,
2022)

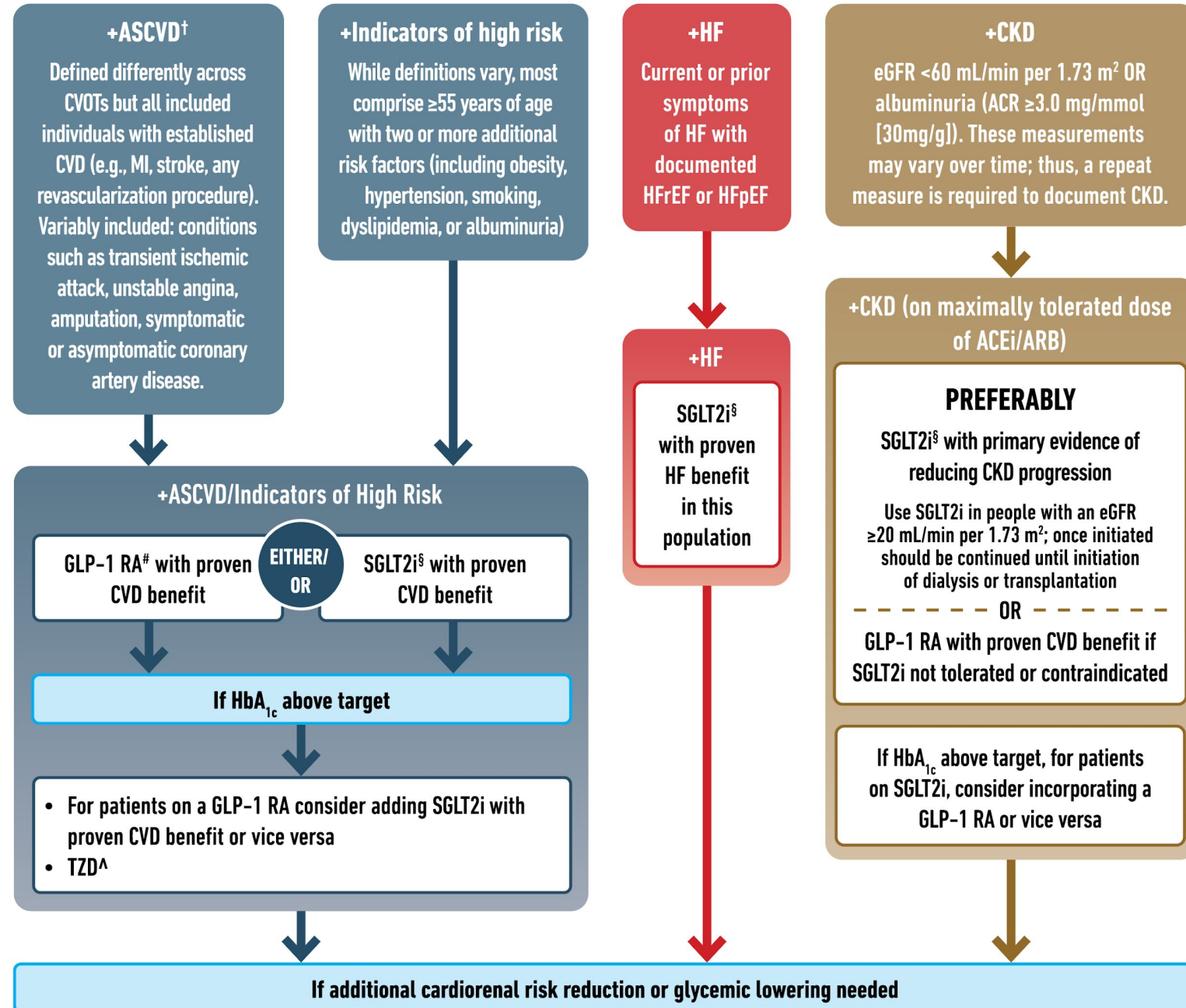


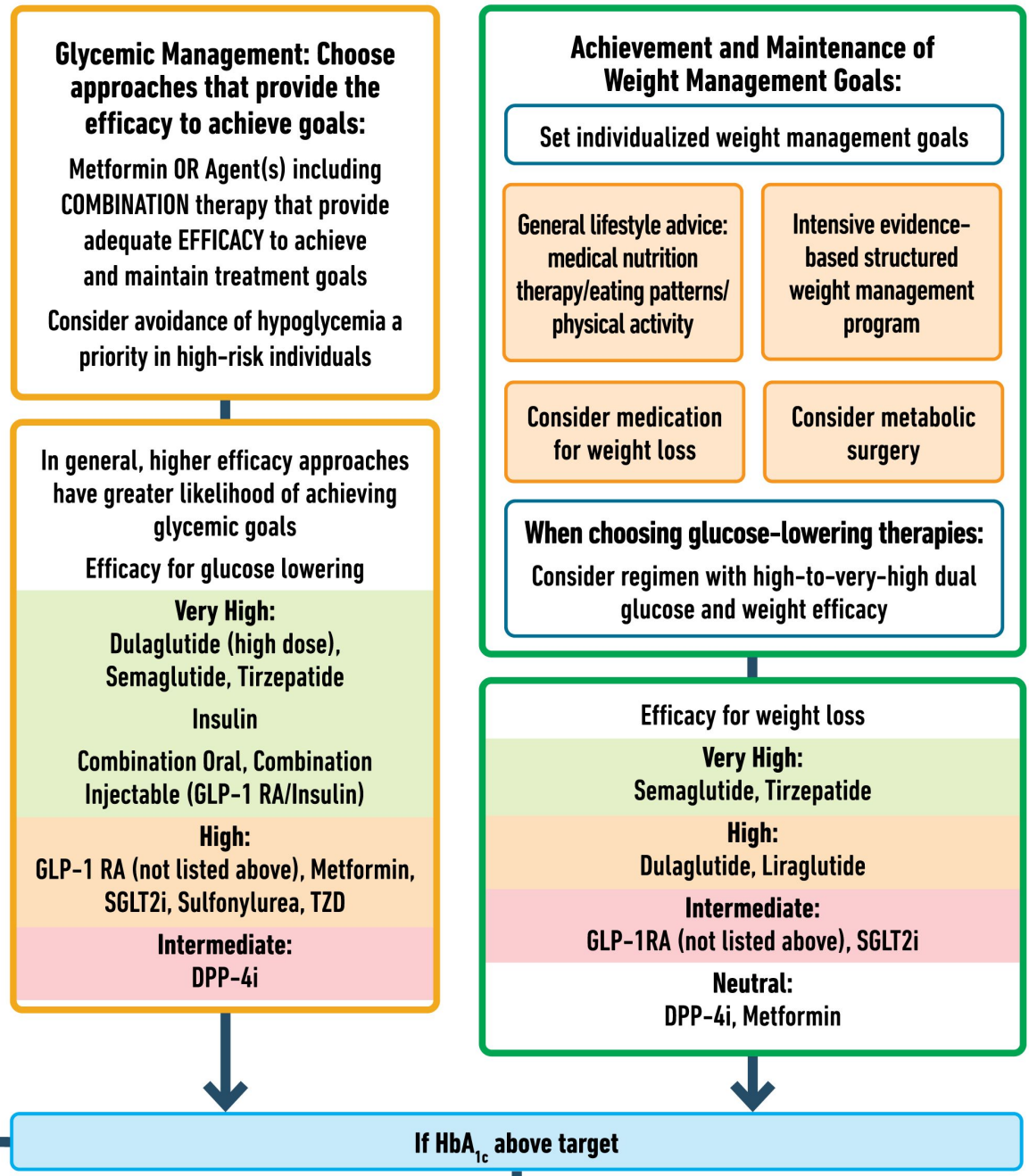
Identify barriers to goals:

- Consider DSMES referral to support self-efficacy in achievement of goals
- Consider technology (e.g., diagnostic CGM) to identify therapeutic gaps and tailor therapy
- Identify and address SDOH that impact achievement of goals



* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin;† A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ^ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HFrEF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.





Monothérapie et bithérapie

Maintien des mesures non médicamenteuses MTMV tout au long de la PEC

MET

- Traitement médicamenteux de première intention pour la normalisation glycémique
- Augmentation progressive pour dosage optimal ou maximum toléré
- En absence de symptômes d'hyperglycémie^a

MET+/- iSGLT2 ou aGLP1

- Selon le statut cardiovasculaire^a et rénal du patient :
- A dose maximale tolérée MET, et indépendamment de la valeur HbA1c

Molécules/classes thérapeutiques selon statut cardiovasculaire^a et rénal
(à réévaluer régulièrement)

Antécédents de maladie cardiovasculaire avérée : iSGLT2 ou aGLP1

Insuffisance cardiaque avérée : iSGLT2

- Sous traitement optimal de l'Insuffisance cardiaque et/ou néphroprotecteur

À l'initiation d'un traitement glifozine, évaluer les antécédents et risque acidocétoses diabétiques (récurrence d'épisode, maladie intercurrente, régime très faible en glucides ou cétogène)

Maladie rénale chronique : iSGLT2

- Sous traitement optimal de l'Insuffisance cardiaque et/ou néphroprotecteur

Patient à haut risque cardiovasculaire (prévention primaire) : iSGLT2 ou aGLP1

Obésité ou surpoids (IMC > ou égale à 30 kg/m²) : aGLP1 à dose antidiabétique

- Suivi rétinien (risque d'une baisse rapide de HbA1c)

Patient à risque cardiovasculaire modéré (prévention primaire) :

- iSGLT2 ou aGLP1
- iDPP4
- Autre (SULF, répaglinide, ascarbose)

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]

Inhibiteurs de DPP-4

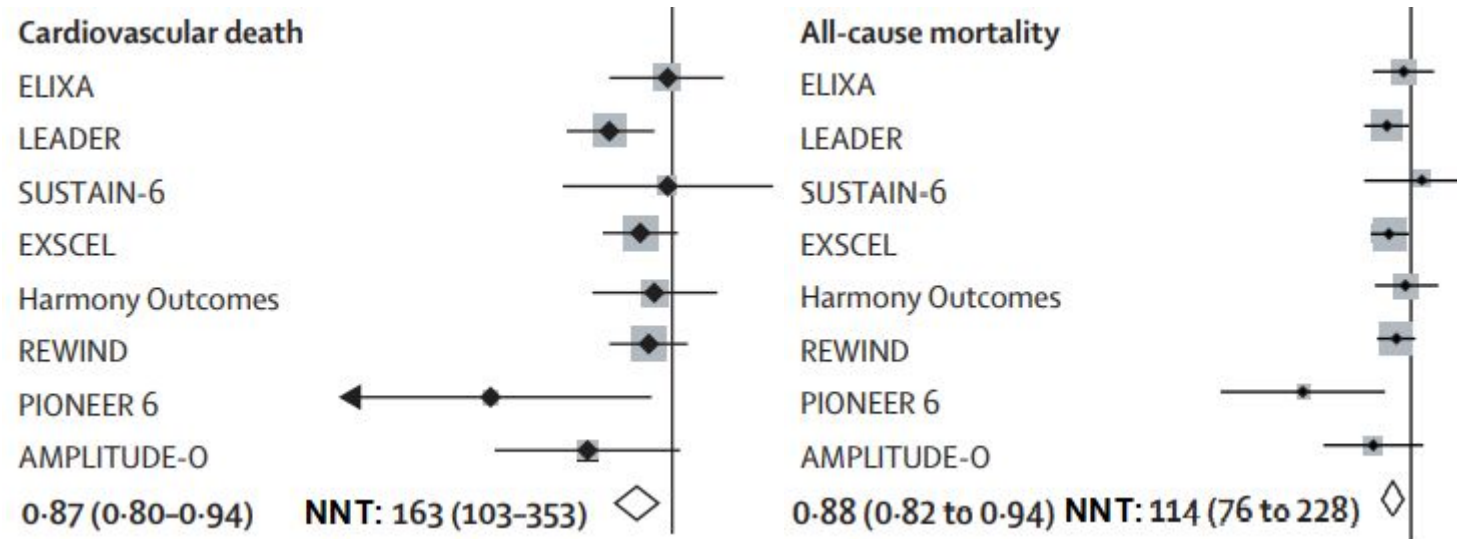
- Pas de bénéfice sur la morali  
- Pas de bénéfice sur les   v  nements cardiovasculaires
- Insuffisances cardiaques augmentées (saxagliptine)

Sulfamides

- Pas de bénéfice sur la morali  
- Pas de bénéfice sur les   v  nements cardiovasculaires
- Photocoagulations pan-rétinienne réduites (glibenclamide)

Analogues du GLP1

(Sattar, Lancet Diab Endoc 2021)



Effets secondaires :

(Li, BMJ 2021 ; He, Jama Int Med 2022)

- Troubles digestifs: 10/1000,
- lithiases vésiculaires 2,7/1000

Analogues du GLP1

- Etude LEADER (**liraglutide quotidien**) *(Marso, N Engl J Med 2016)*
 - Patients sans ATCD CV: 20 %
 - 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

- Etude REWIND (**dulaglutide hebdomadaire**)

(Gerstein, Lancet 2019)

- 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

- Etude FLOW (**semaglutide hebdomadaire**)

(Perkovic, N Engl J Med 2024)

- Patients sans ATCD CV: 78% ; MRC : 100%
- Suivi pendant 3,4 ans
- Aggravation rénale: 0,76 ($p < 0,01$), NNT: 76/an
- Évènements CV: 0,82 ($p=0,03$), NNT: 142/an
- Mortalité globale: 0,80 ($p=0,01$), NNT: 113/an

Futurs analogues du GLP1 et du GLP1/GIP

- Etude PIONNER-6 (**semaglutide oral**)

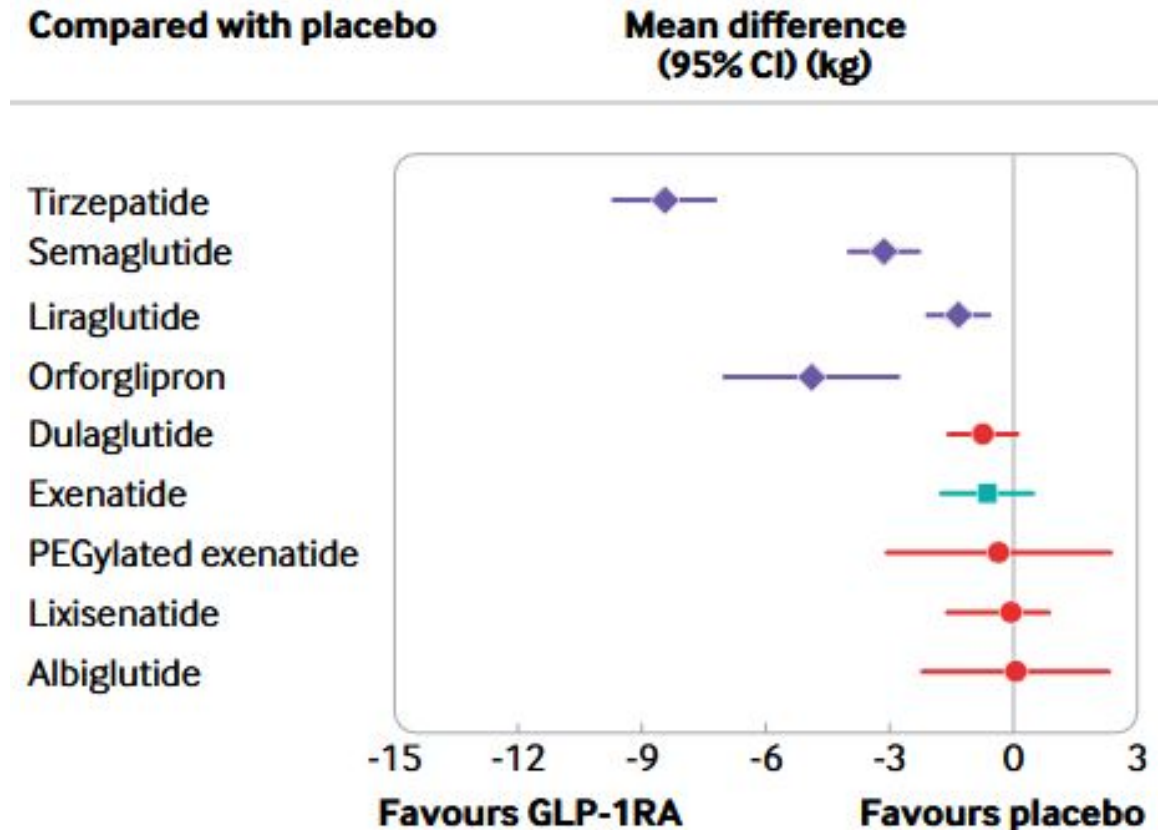
(Husain, *N Engl J Med* 2019)

- Patients sans ATCD CV: 55%
- Suivi pendant 1,3 ans
- Evènements CV: 0,79 (p=NS)
- Mortalité CV: 0,49 (p=0,02), NNT: 143/an
- Mortalité globale: 0,51 (p<0,01), NNT: 90/an

- Etude SURPASS-4 (**tirzepatide hebdomadaire**)

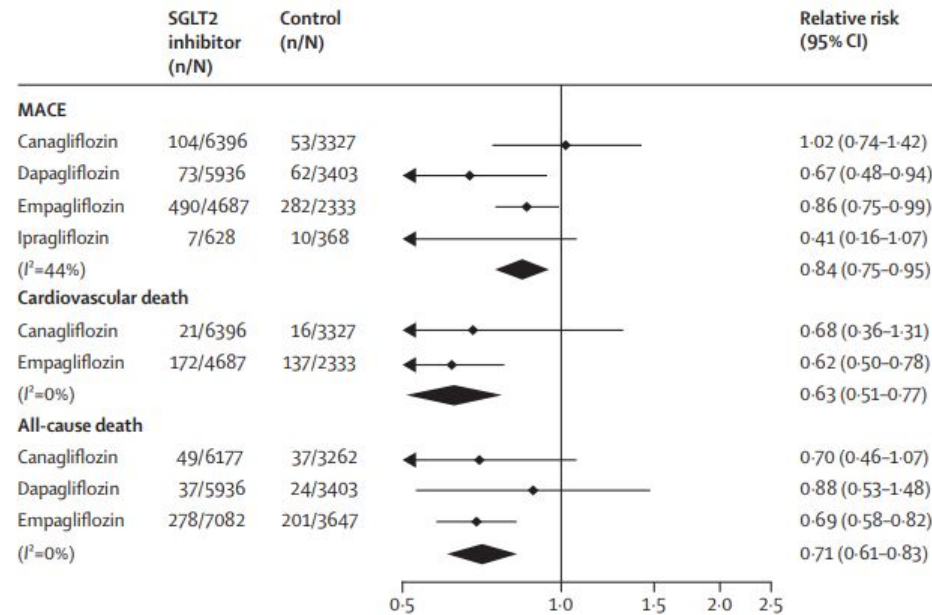
(Heerspink, *Lancet* 2012)

- Patients sans ATCD CV: 13%
- Suivi pendant 1,6 ans
- Néphropathies: 0,58 [0,43- 0,80]



Inhibiteur de SGLT-2

(Wu Lancet Diab Endoc 2021)



Effets secondaires :

(Déviart, Néphrol Ther, 2023)

- Infections urinaires: hommes 1/100, femmes 1/25
- Infections génitales: 1/100
- Acidocétose: 1-2/1000
- Gangrène de Fournier: exceptionnelle

Inhibiteurs de SGLT2

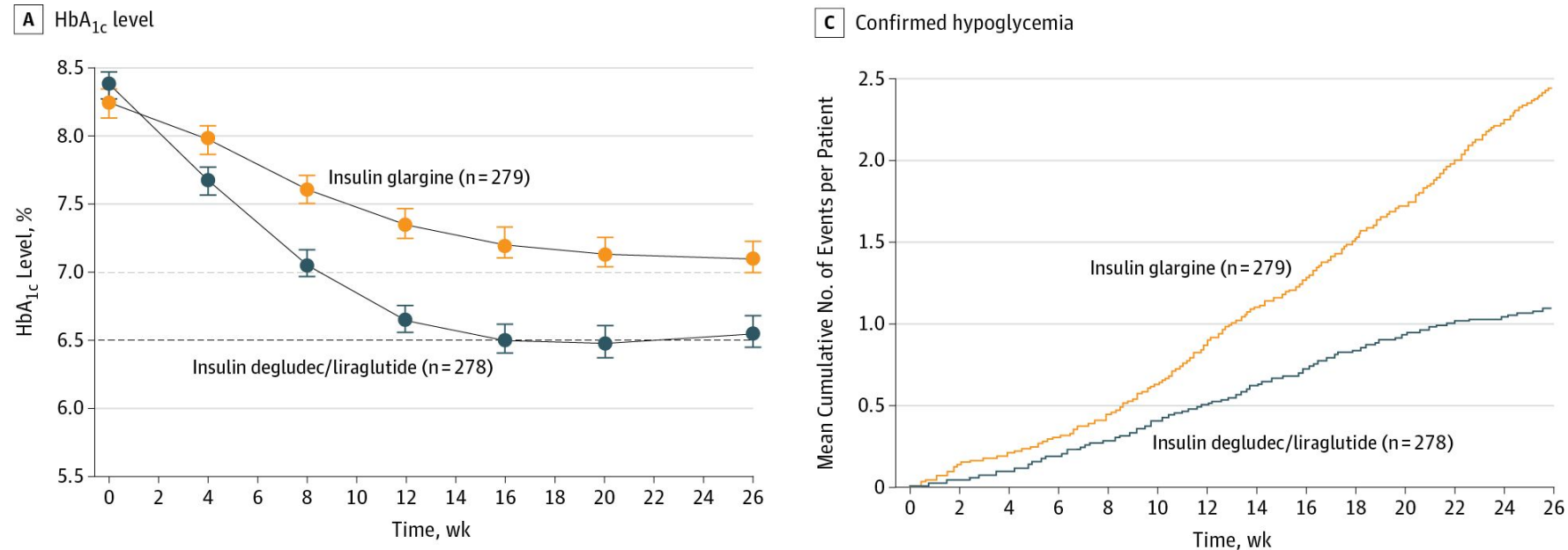
- Etude EMPAREG-OUTCOME (**empagliflozine**) (*Zinman, N Engl J Med 2015*)
 - Prévention secondaire : 100%
 - HbA1c : 7,7% vs 8,1% ($p < 0,05$)
 - Evènements cardiovasculaires: RR: 0,86 [0,74-0,99], NNT: 154 patients/an
 - Mortalité globale (exploratoire) : RR: 0,68 [0,57-0,82], NNT: 109 patients/an
- 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 ($p = 0,17$)

Les nouvelles insulines

- Etude Onwards-3: **Insuline icodec hebdomadaire** vs degludec (*Lingvay, JAMA 2023*)
 - 588 patients, suivi de 6 mois
 - Baisse d'HbA1C : -1,6% vs -1,4% ($p < 0,01$)
 - Hypoglycémies sévères ($\text{gly} < 0,54\text{g/L}$) augmentées : 8.0% vs 4.4% ; NNH= 28 ($p = 0,01$)
 - Rétinopathies augmentées : 5.1% vs 2% ($p = ??$)
- Etude QWINT-2: **Insuline efsitora hebdomadaire** vs degludec (*Wysham, N Engl J Med 2024*)
 - 928 patients, suivi de 12 mois
 - Baisse d'HbA1C : -1,26% vs -1,17% ($p=0,19$)
 - Hypoglycémies cliniques ($\text{gly}: 0,7-0,54\text{g/L}$) : 28% vs 21% par an (NS)
- Etude phase 2, Insuline 338 : **I 338 orale** vs glargine (*Halberg, Lancet 2019*)
 - 50 patients, suivi de 8 semaines
 - HbA1C : 7,38% vs 7,08 ($p=0,08$)
 - Hypoglycémies : 24% vs 24%
 - Rhino-sinusitis: 20% vs 8%

Simplifier en combinant

- DUAL-V: Insuline degludec + liraglutide (Xultophy) vs glargine (*Lingvay, JAMA, 2016*)



- COMBINE-2: Insuline icodec + semaglutide hebdomadaire vs semaglutide (*Lingvay, Diabetologia, 2025*)

AE	IcoSema (n=341)		Semaglutide 1.0 mg (n=340)		IcoSema vs semaglutide 1.0 mg, ERR (95% CI)
	n	%	n	%	
Hypoglycaemia (baseline to week 57)					
Hypoglycaemia alert value ^a	68	19.9	21	6.2	1.20 (0.53, 2.69); <i>p</i> =0.66
Clinically significant hypoglycaemia ^b	12	3.5	13	3.8	
Severe hypoglycaemia ^c	0		0		
Summary of AEs (baseline to week 57)					
AEs	270	79.2	252	74.1	
Serious AEs	38	11.1	21	6.2	

Outils de décision partagée

RECODE

Risk Calculator

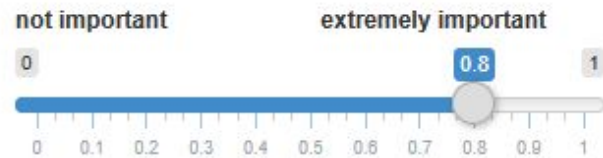
Type II Diabetes Medication

Disclaimers

Decision Support Tool for Dual Add-on Therapy to Metformin

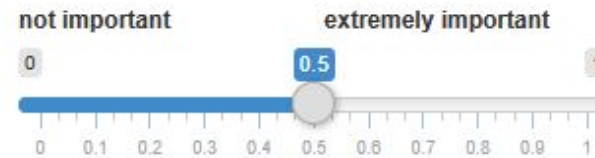
Patient Preference

Avoid severe side effects *

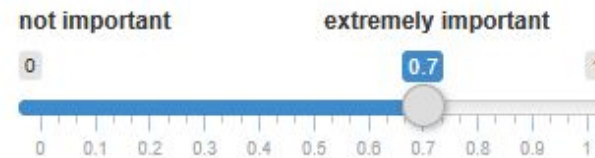


*Side effects include nausea, fluid retention (edema), diarrhea, or rash

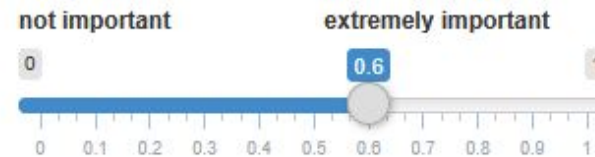
Lower hemoglobin A1c



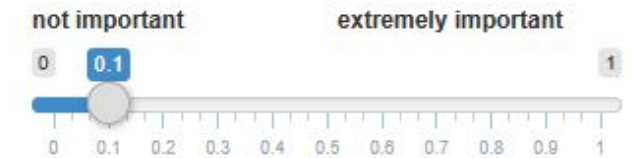
Avoid hypoglycemia



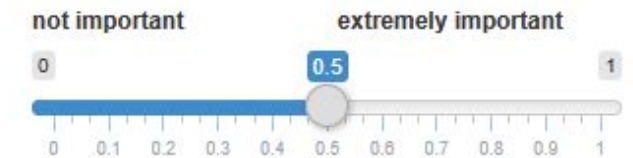
Avoid weight gain



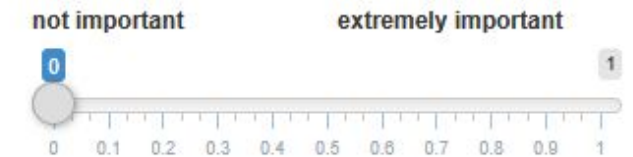
Avoid injection



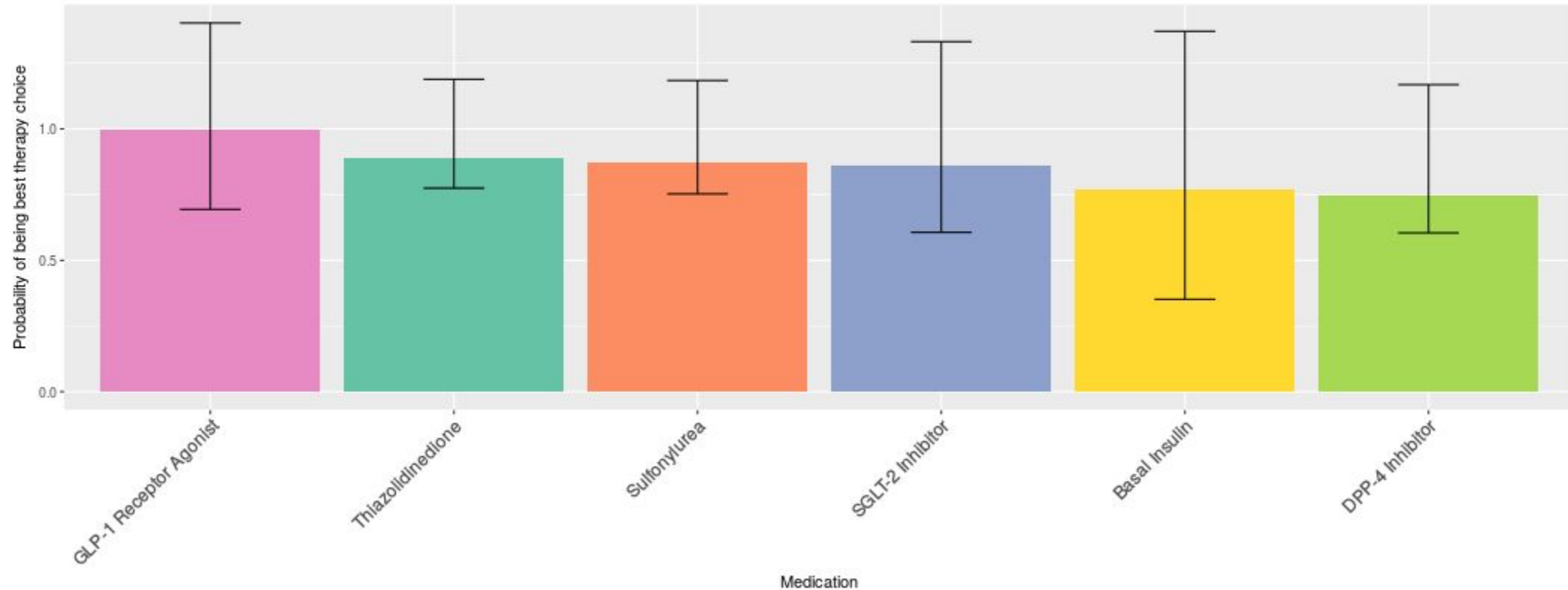
Avoid daily sugar testing



Lower drug cost



Estimated Ranking of Medications



Estimated 10-yr risk reduction when choosing

GLP-1 Receptor Agonist	
Nephropathy (%):	-2
Retinopathy (%):	-3
Neuropathy (%):	-8
Myocardial infarction or stroke (%):	-10

PEER Diabetes Medication Decision Aid

Medication Options

Note: Treatments that have no impact on (or no evidence for) the selected outcome are greyed out.

Glucose-lowering medications

☒ "Flozin" (SGLT2 inhibitor) ?

☐ GLP-1 receptor agonist ?

Metformin

DPP-4 inhibitor

Sulfonylurea

Insulin

Lipid-lowering medications

☒ Statin (moderate intensity) ?

Ezetimibe

Blood pressure target

☐ Target lower blood pressure

Other medications

☒ ACE inhibitor or ARB ?

Acetylsalicylic acid (ASA)

Selected outcome

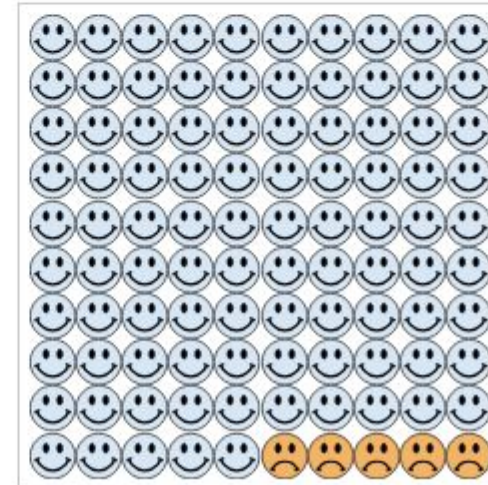


All outcomes

Risk of death in the next 10 years

With current treatment

4.9%

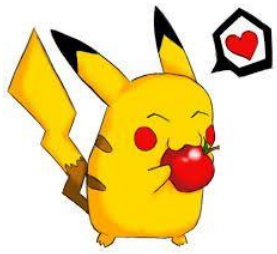


Adding selected medication(s)

3%



(Buchan et al, Heart. 2021 - <https://decisionaid.ca/diabetes/>)



Conclusion

- **Ne pas oublier les règles hygiéno-diététiques:**
 - Réduction relative de mortalité de 50% (Zhang, Diabetologia 2019)
- Nouveaux traitements : analogues du GLP-1 / inhibiteurs de SGLT-2 / insulines hebdomadaires
 - En 1^{ère} ligne selon les caractéristiques des patients
 - Réduisent la mortalité globale et cardiovasculaire, les événements CV et les néphropathies
 - Injectables mais fréquence variable et combinaisons possibles
- Difficultés restantes :
 - Non remboursement malgré l'AMM des aGLP1 et iSGLT2 en monothérapie en France
 - Les tensions d'approvisionnement répétées

Merci de votre attention!

