

Diabète de type 2 : évolution du paradigme thérapeutique

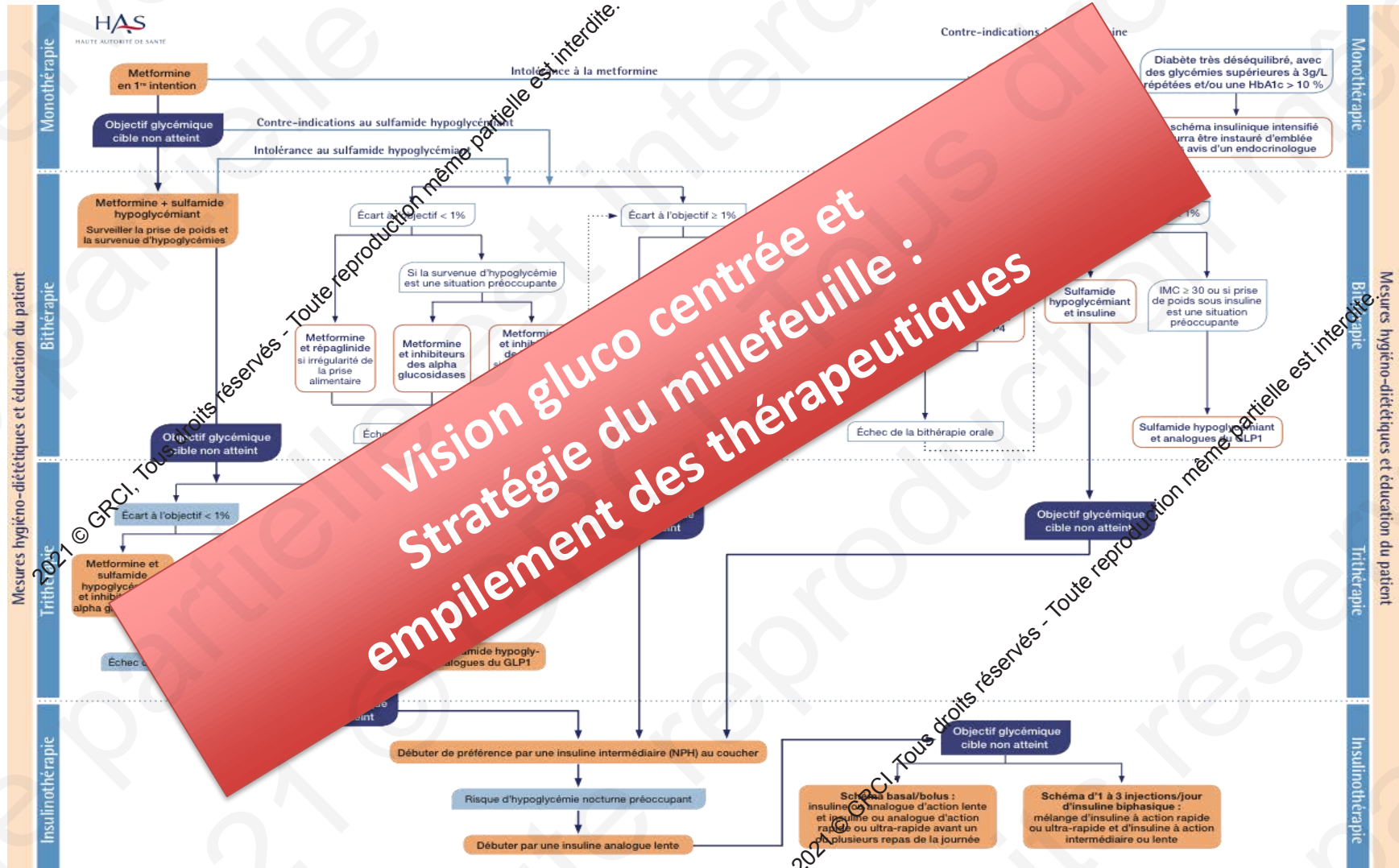
Pr Lyse Bordier

Liens d'intérêt

L'oratrice déclare avoir effectué des interventions ponctuelles à la demande de la plupart des firmes pharmaceutiques commercialisant des médicaments destinés au traitement des diabétiques et en particulier les laboratoires :

Astra Zeneca, Bayer, BD, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi

Stratégie médicamenteuse chez le DT2 ¹ (d'après les recommandations HAS 2013)



Vision gluco centrée et
Stratégie du millefeuille :
empilement des thérapeutiques

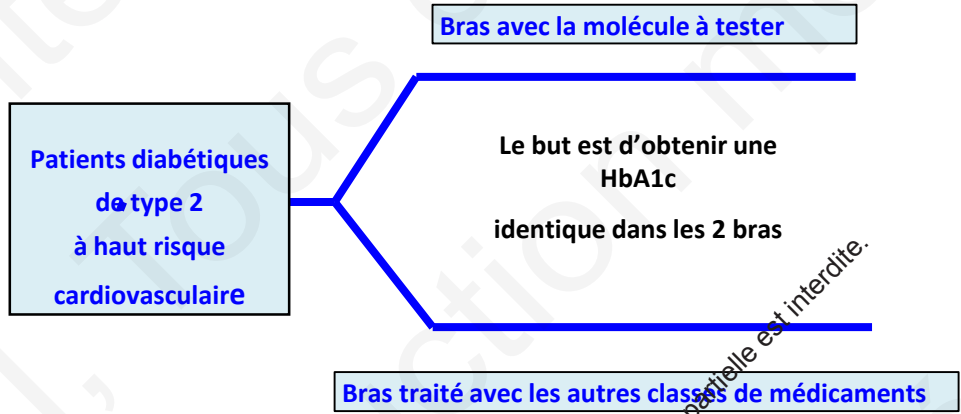
FDA 2008

Assurer que les nouvelles thérapeutiques

n'augmentent pas le risque d'événements cardiovasculaires

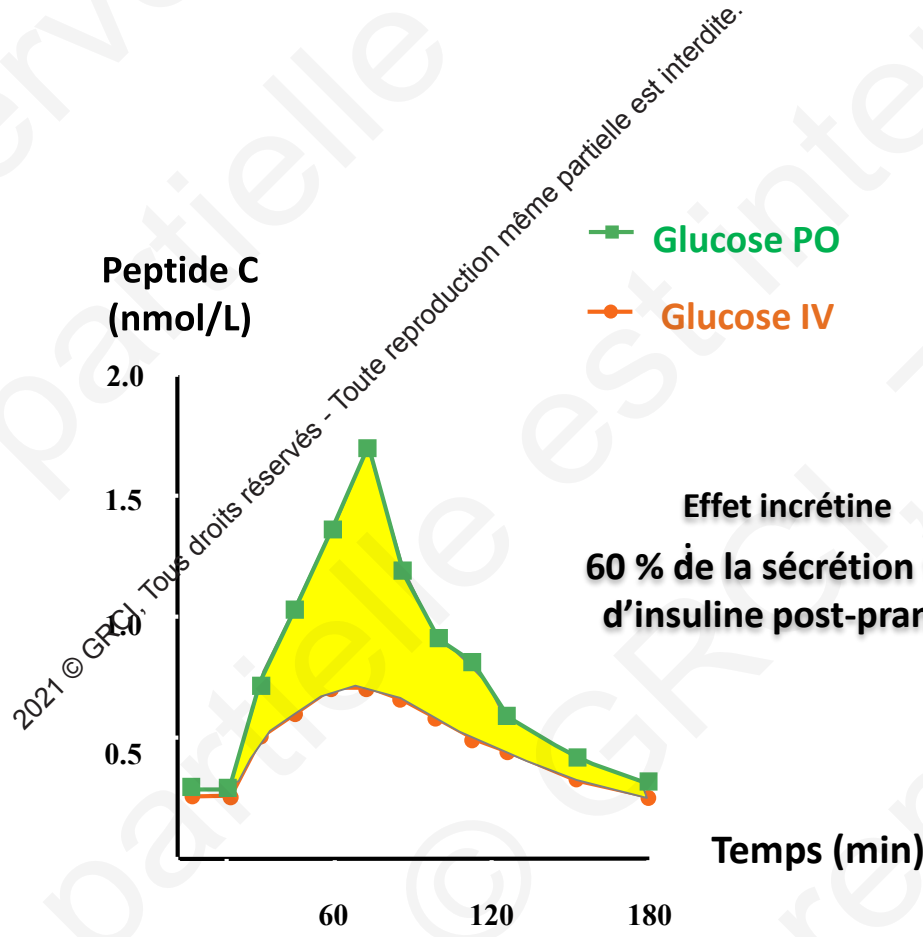
EMA 2012

Exclure les molécules augmentant le risque cardiovasculaire



**Les résultats des études de sécurité CV :
... De la sécurité CV... Au bénéfice cardio rénal**

Les GLP1 AR et l'effet incrétine



GLP1 AR : injection SC

- Exenatide
- Liraglutide
- Dulaglutide
- Semaglutide

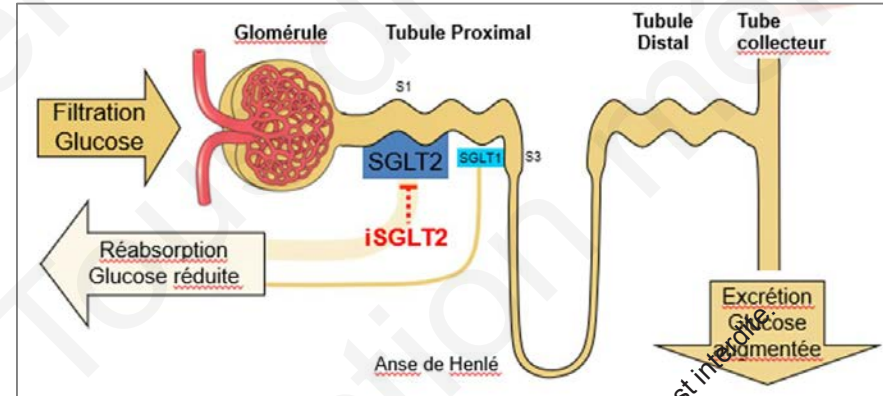
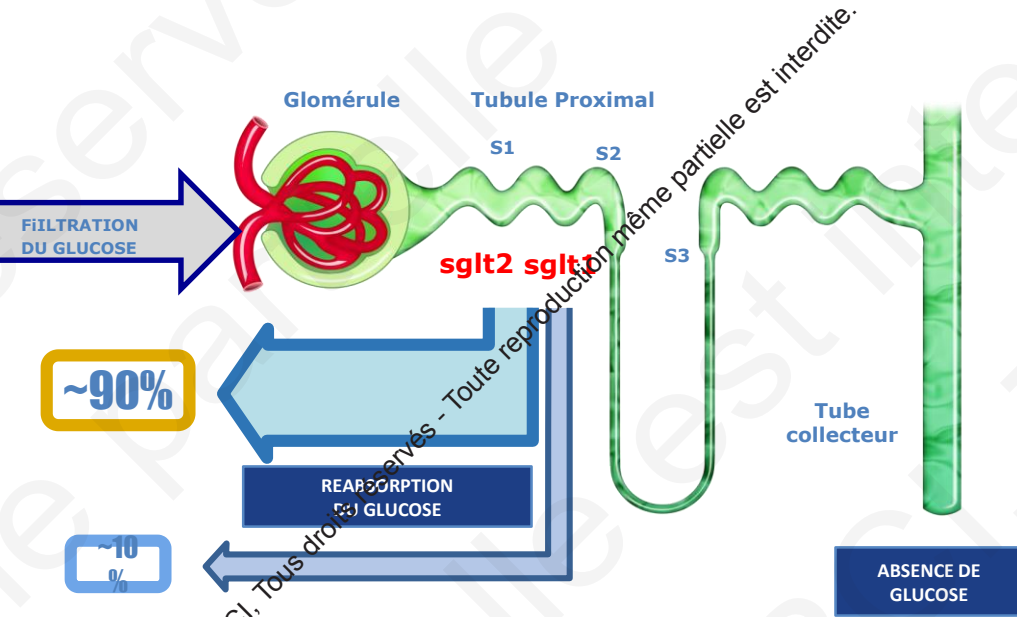
Bientôt Sémaglutide oral

AR-GLP1 et événements cardiovasculaires méta-analyse des essais randomisés

MACE (IDM, AVC, décès CV)	-12% (p< 0,0001)
IDM	-9% (p=0,043)
AVC	-16% (p<0,0001)
Mortalité cardiovasculaire	-12% (p=0,003)
Mortalité totale	-12% (p=0,001)
Hosp. pour insuffisance cardiaque	-9% (p=0,028)
Critère composite rénal (macroalb)	-17% (p<0,0001)
Critère composite rénal (sans macroalb)	NS

Kristensen SL et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019

Les iSGLT2 : ciblent le rein



4 molécules approuvées en Europe

- Dapagliflozine
- Empagliflozine
- Canagliflozine
- Ertugliflozine

Le Glucose est librement filtré au niveau du glomérule et est réabsorbé grâce à des mécanismes de transport actif au niveau du tube contourné proximal ¹

Plus de 180 g glucose est filtré par 24h ²

1. Adapté de Bays H. Curr Med Res Opin. 2009;25(3):671-81.
2. Wright EM, et al. J Int Med. 2007;261:32-43.

iSGLT2 et événements cardiovasculaires méta-analyse des essais randomisés

MACE (IDM, AVC, décès CV)	-10% (IC95% 0,85-0,95)
IDM	-9% (IC95% 0,84-0,99)
AVC	NS
Mortalité cardiovasculaire	-15% (IC95% 0,78-0,93)
Mortalité totale	-13% (IC95% 0,81-0,93)
Hosp. pour insuffisance cardiaque	-32% (IC95% 0,61-0,76)
Critère composite rénal « dur »	-38% (IC95% 0,56-0,70)

2021 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

McGuire DK et al. JAMA Cardiol 2020

2021 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Les recommandations

2021 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice



Treatment of hyperglycaemia and ASCVD/cardiorenal risks		
Metformin is recommended as first-line therapy, following evaluation of renal function, in the majority of patients without previous ASCVD, CKD, or HF. ⁵⁸⁹	I	B
In persons with type 2 DM with ASCVD, metformin should be considered, unless contraindications are present. ^{5,590–592}	IIa	B
Avoidance of hypoglycaemia and excessive weight gain should be considered. ^{559,588,593}	IIa	B
In persons with type 2 DM and ASCVD, the use of a GLP-1RA or SGLT2 inhibitor with proven outcome benefits is recommended to reduce CV and/or cardiorenal outcomes. ^{590–592}	I	A
In patients with type 2 DM and TOD, ^f the use of an SGLT2 inhibitor or GLP-1RA with proven outcome benefits may be considered to reduce future CV and total mortality. ^{594–597}	IIb	B
In patients with type 2 DM and CKD, the use of an SGLT2 inhibitor is recommended to improve ASCVD and/or cardiorenal outcomes. ^{598,599}	I	A
In patients with type 2 DM and HFrEF, use of an SGLT2 inhibitor with proven outcome benefits is recommended to lessen HF hospitalizations and CV death. ^{600,601}	I	A
In patients with type 2 DM but without ASCVD, HF, or CKD, use of an SGLT2 inhibitor or GLP-1RA should be considered based on estimated future risks (e.g. with the ADVANCE risk score or DIAL model) for adverse CVD or cardiorenal outcomes from risk factor profiles. ⁶⁰²	IIa	B

4.8. Diabetes mellitus

Recommendations for the treatment of patients with diabetes mellitus

European Heart Journal (2021) 00, 11 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehab484

Prise de position Société Francophone du Diabète 2021

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



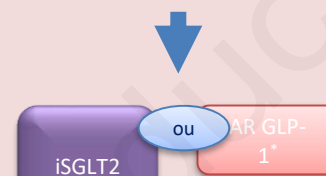
Maladie rénale chronique



Quel que soit le taux d'HbA1c

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

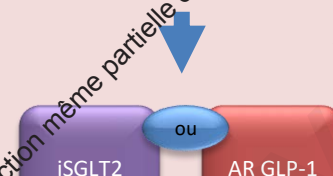
Insuffisance cardiaque



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, efglénatide ** ou sémaglutide (niveau de preuve plus faible)
- pour les iSGLT2 : empagliflozine, dapagliflozine, canagliflozine, ertugliflozine **

* 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

AR-GLP-1 : injectable

HbA1c
Poids
Pression artérielle
Lipides
Protection cardiovasculaire
Effet favorable sur l'albuminurie

Bénéfices



Risques

Nausées, vomissements, perte d'appétit
Diarrhées, Lithiases vésiculaires
↑ Fréquence cardiaque

Adaptation des traitements à risque d'hypoglycémie
Non indiqués en cas de
pancréatopathie sous jacente
Education du patient

1 Ann Intern Med 2019

i SGLT2 : per os



Risques

Infections génitales (x 3 à 6)
Acidocétose euglycémique (rare, x 2)
Déplétion volémique, hTA orthostatique (rare)

Effets rares possibles

Bénéfices

Adaptation des traitements à risque d'hypoglycémie
Éducation du patient
Arrêt en cas de chirurgie ou d'événement aigu

HbA1c
Poids
Pression artérielle
Protection cardiovasculaire et rénale

1 Ann Intern Med 2019

Phase aiguë SCA

- Diagnostic de diabète **si HbA_{1c} ≥ à 6,5%**
- « Diabète non connu » et glycémie $\geq 1,80$ g/l à l'admission : insuline
- « Diabète connu » et glycémie $\geq 1,80$ à l'admission ou $\geq 1,40$ à jeun : insuline
- Insuline IVSE, contrôle de la glycémie capillaire toutes les deux heures
- **Objectifs de glycémie 1,40 à 1,80 g/l** ; Eviter les hypoglycémies
- Metformine peut être utilisée si pas de contre indication
Données rassurantes REACH
- Sulfamides hypoglycémisants : à éviter
- Pas de contre indication au GLP1 AR

2021 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Vergès B. Diabetes & Metabolism 38 (2012) 113–127

Phase aiguë SCA

– Empagliflozine :

- étude « empact MI » en cours résultats en 2023

– Dapagliflozine :

- étude « dapa MI » chez les non diabétiques

Conclusion

- Modification de la prise en charge des diabétiques de type 2
- Deux classes ont démontré des preuves solides de bénéfice cardio-rénal
- Correspond à un besoin médical non couvert
- Place de plus en plus précoce dans les recommandations
- Phase aiguë du SCA... études en cours