

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Prise en charge médicamenteuse des patients diabétiques de type 2 Que disent les recommandations ?

Dr Alexandre Malmartel, médecin généraliste

Liens d'intérêt:

*MCU de médecine générale, Université de Paris
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

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

Un changement dans les recos ?

Recommandations
HAS 2013

Profil du patient	HbA1c cible
Cas général	≤ 7 %
	≤ 6,5 % ¹
	≤ 8 %
Personnes âgées	≤ 7 %
	≤ 8 %
	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio- vasculaires	≤ 7 %
	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	≤ 7 %
	≤ 8 %



HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER LES BONNES PRATIQUES

NOTE DE CADRAGE « Stratégie thérapeutique du diabète de type 2 » : Fiche mémo pour les soins intégrés

Validée par le Collège le 10 juin 2020

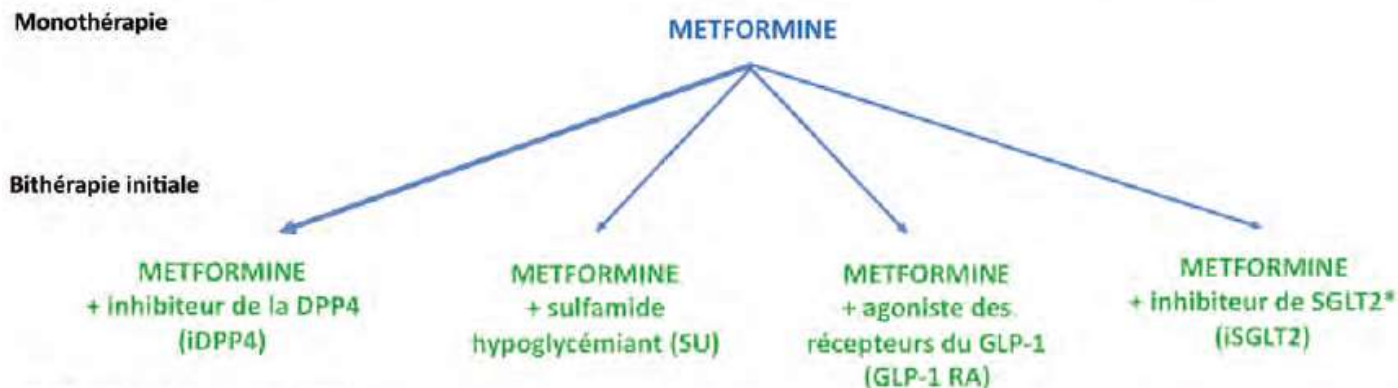
Cette note de cadrage instruit le thème « Stratégie thérapeutique du diabète de type 2, mise à jour » en vue de l'actualisation et de l'élargissement de la recommandation de bonne pratique (RBP) sur « La stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 »¹, émise en 2013 par la HAS.

Recommandations francophones

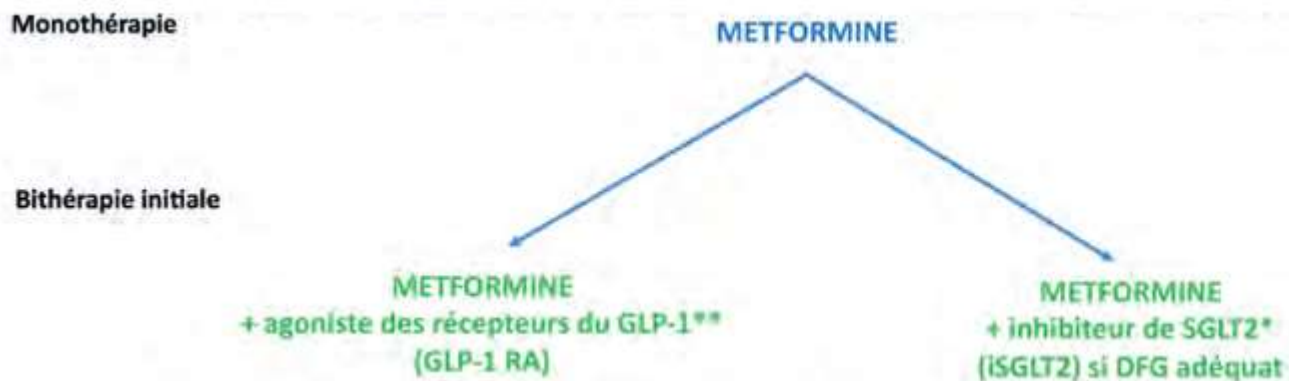
Prise de position de la SFD (*Darmon, Med Mal Metab 2019*)

« la cible est un objectif personnalisé » avec une reprise du tableau HAS

Situation commune
(âge < 75 ans, IMC < 35 kg/m², absence de maladie cardiovasculaire avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou maladie rénale chronique/insuffisance rénale chronique)



Patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique



Recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (2020)

Motivation à changer de mode de vie = très important
Traitement multifactoriel:
hypertension, lipides, arrêt du tabac, + diabète

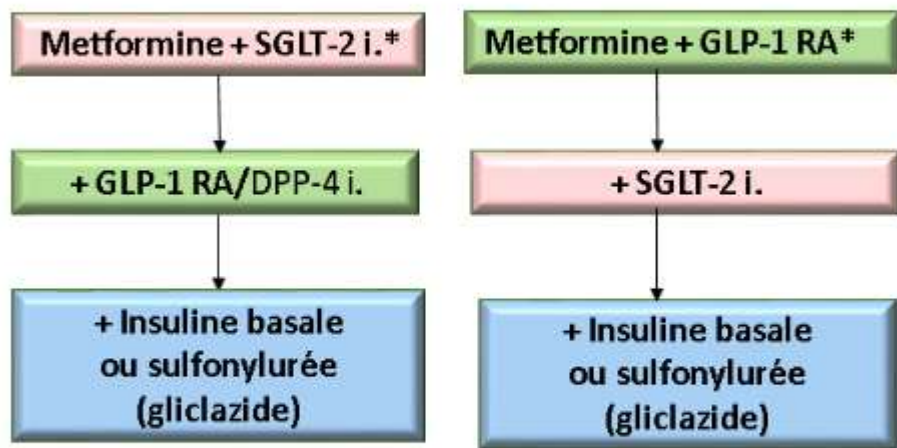


Schéma basal bolus ou insuline prémélangée
Poursuivre avec: metformine, SGLT-2 i., GLP-1 RA
Arrêter: sulfonylurée et inhibiteur de la DPP-4

« L'objectif visé pour l'HbA1c est d'être aussi proche de la normale que possible (HbA1c 6³7%) »

Des cibles glycémiques moins strictes ?

17 April 2018

A Guidance Statement Update From the American College of Physicians

Clinicians should aim to achieve an HbA_{1c} level between 7% and 8% in most patients with type 2 diabetes.

Clinicians should consider deintensifying pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes who achieve HbA_{1c} levels less than 6.5%.

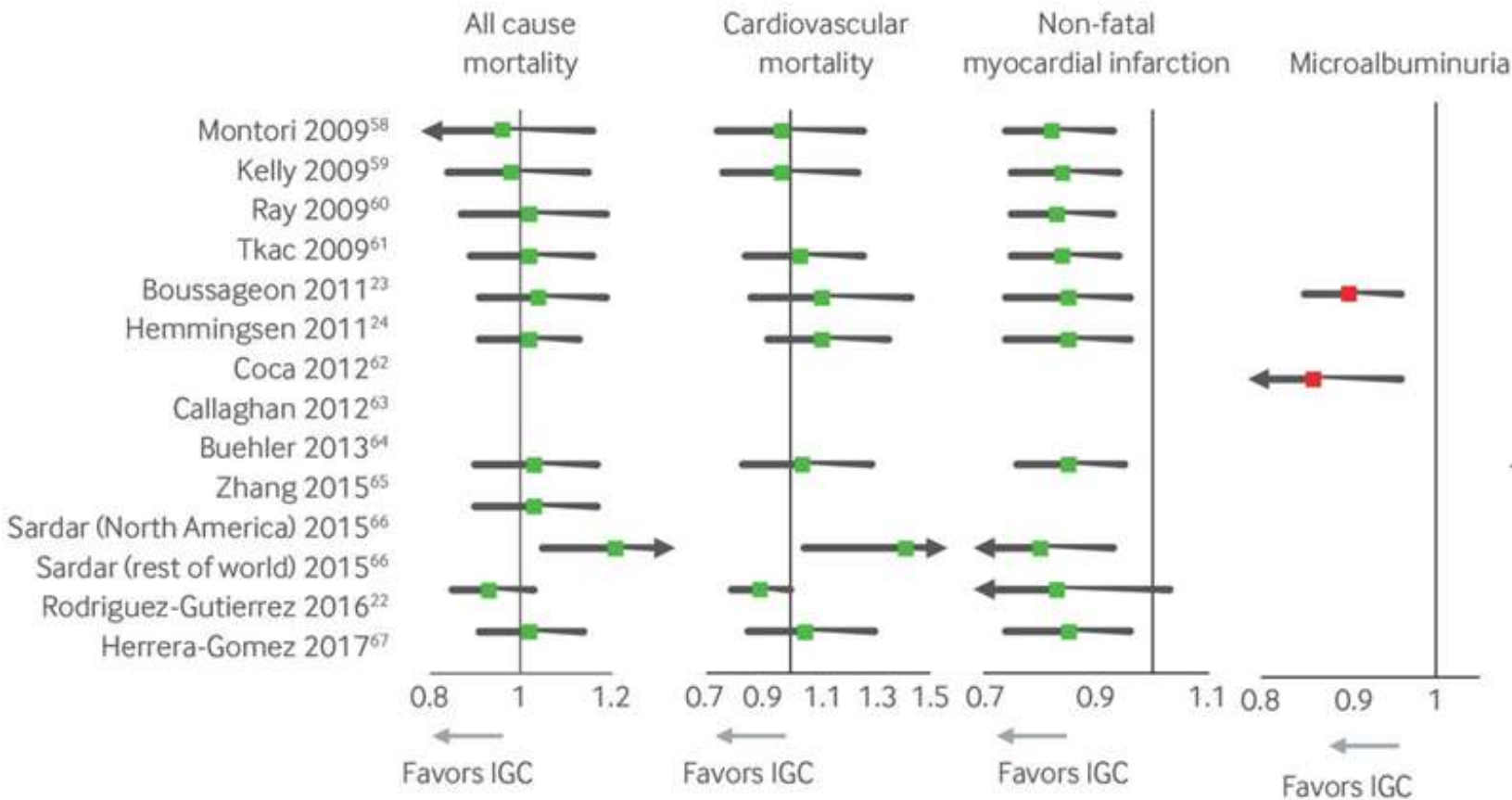
Risques du traitement
intensif :

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

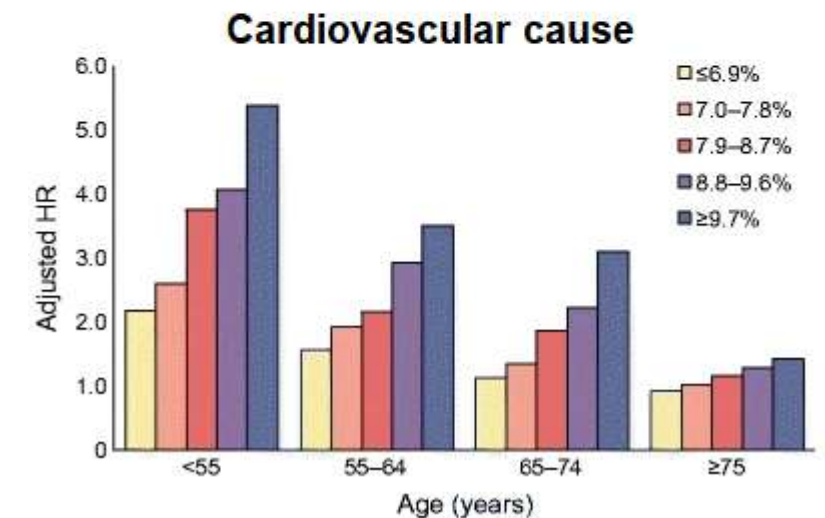
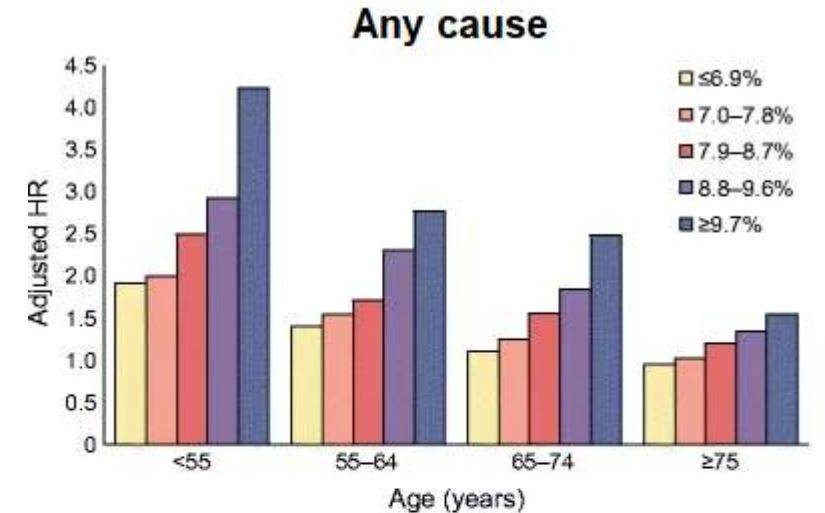
(ACCORD, N Engl J Med 2011)

Bénéfices du traitement « intensif »

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

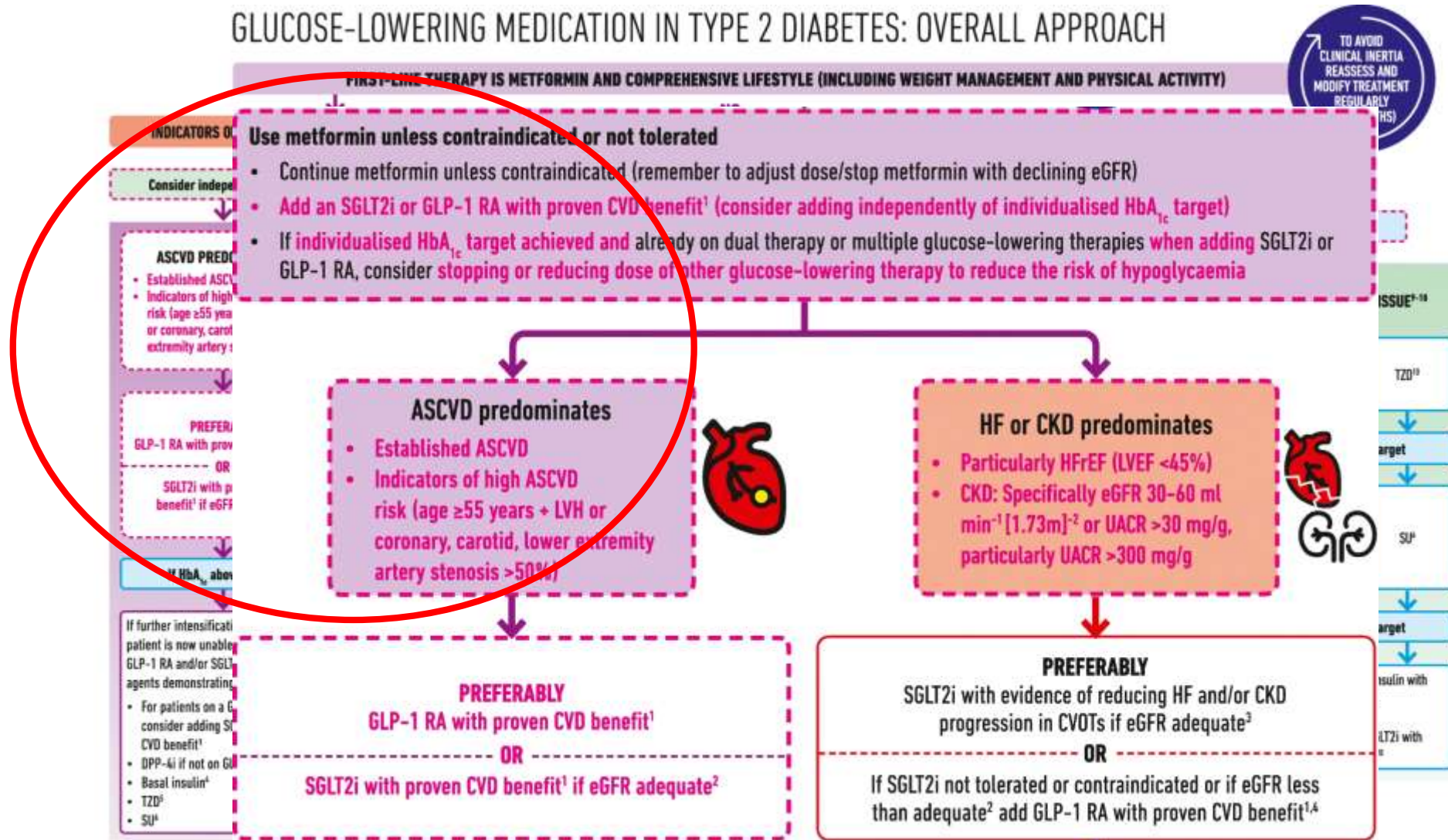


HbA1c et mortalité (Scherthner, Diabetologia 2018)



Recommandations de l'EASD et de l'ADA

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.
 2. Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use.
 3. Empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin has primary renal outcome data from CREDENCE. Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DAPA-HF.
 4. Degludec and U100 glargine have demonstrated CVD safety.
 5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects.
 † Acted whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

6. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycaemia. Gliclazide has shown similar CV safety to DPP-4i.
 7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < MPH insulin.
 8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide.
 9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities).
 10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper.

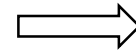
If DPP-4i not tolerated or contraindicated or patient already on GLP-1 RA, cautious addition of:
 • SU⁶ • TZD⁵ • Basal insulin

Buse, Diabetologia, 2019
 ADA, Diabetes Care 2021

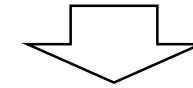
LWH = Left Ventricular Hypertrophy; HFrEF = Heart Failure reduced Ejection Fraction
 UACR = Urine Albumin-to-Creatinine Ratio; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction

Qui sont les patients diabétiques à haut risque?

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} <ul style="list-style-type: none">• 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%

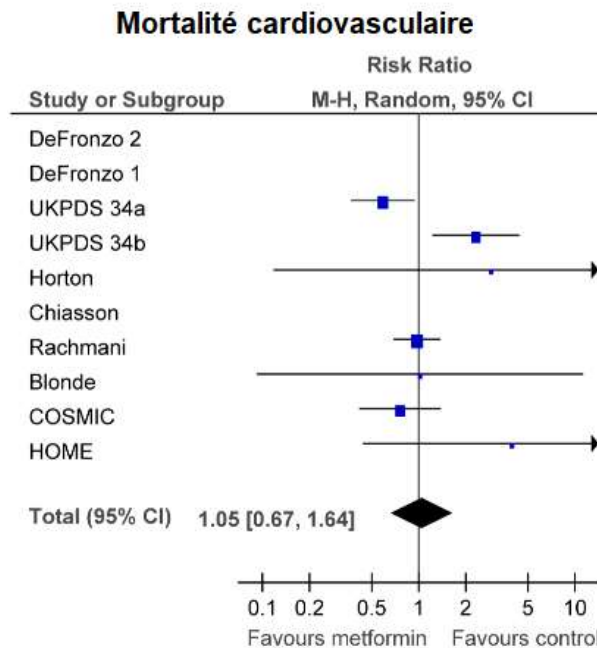
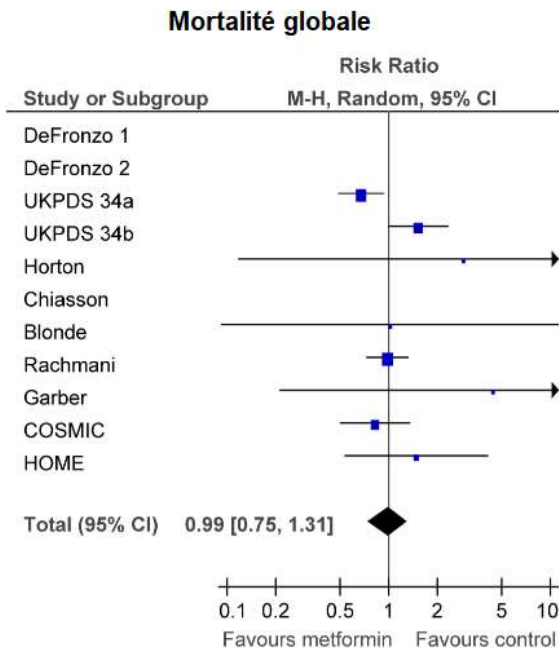
Différences d'efficacité entre les traitements recommandés



Metformine

- Etude UKPDS (*UKPDS Group, Lancet 1998*)
- Mortalité totale: RR= 0,64 [0,45-0,91]
- Infarctus du myocarde: RR= 0,61 [0,41-0,89]
- Mais pas de différence de complications microvasculaires, pas de placebo, ni d'aveugle

- Revue systématique (*Boussageon, PlosMed 2012*)



- Infarctus : RR = 0,90 [0,74-1,09]
- AVC : RR = 0,76 [0,51-1,14]
- Insuff. cardiaque : RR = 1,03 [0,67-1,59]
- Amputations : RR = 1,04 [0,44-2,44]
- Complications microvasc. : RR = 0,83 [0,59-1,17]

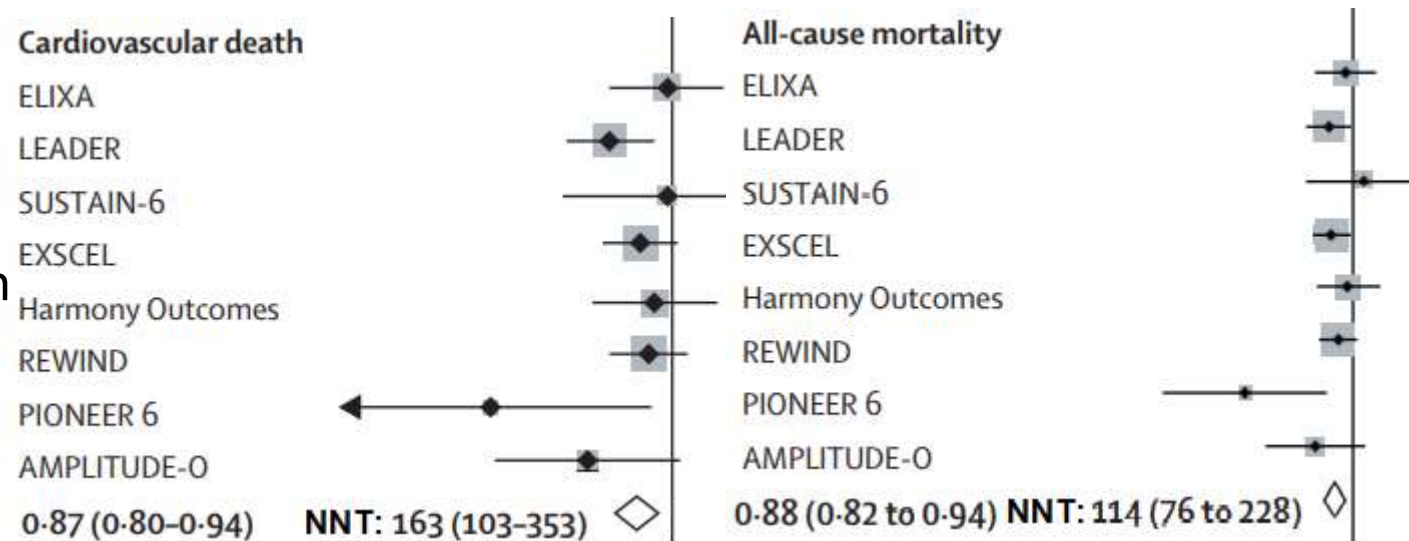
Analogues du GLP1

- 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*)

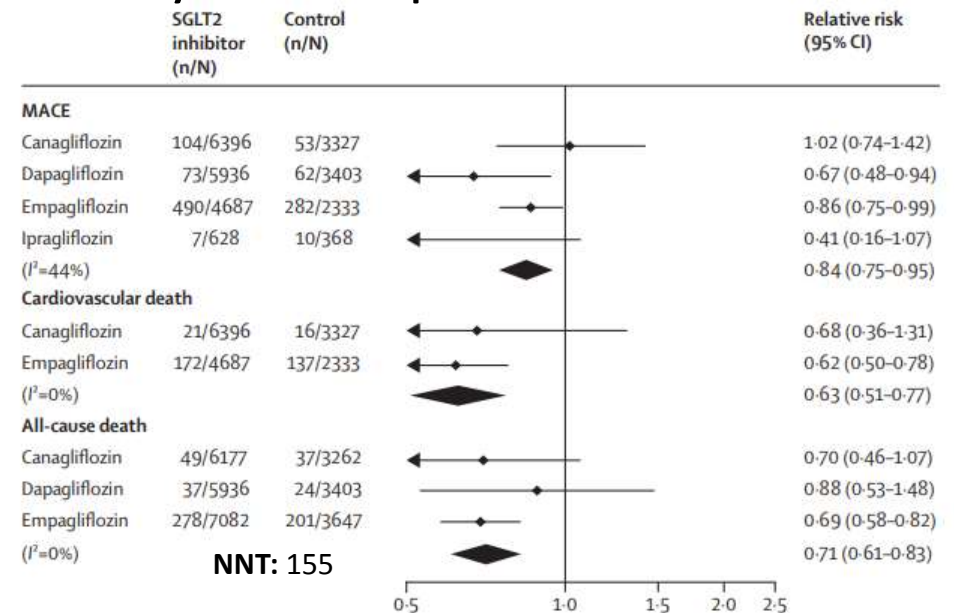
- HbA1c : 7,7% vs 8,1% (p< 0,05)
- Evènements cardiovasculaires: RR: 0,86 [0,74-0,99], NNT: 154 patients/an
- Mortalité globale (exploratoire) : RR: 0,68 [0,57-0,82], NNT: 109 patients/an
- Efficace quelque soit l'HbA1c mais tous les patients étaient en « prévention secondaire »

- 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)

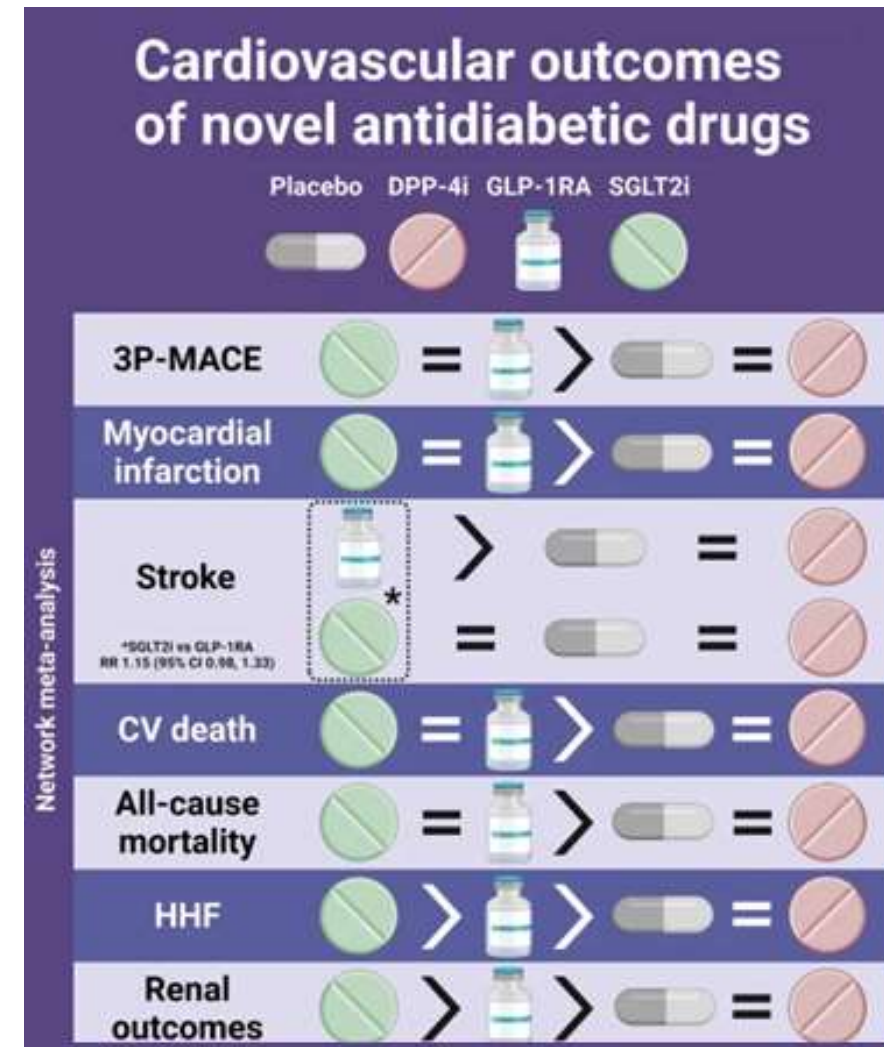
- Revue systématique (*Wu Lancet Diab Endoc 2021*)



Autres traitements

- Sulfamides hypoglycémiants
 - Pas de bénéfice sur la mortalité
 - Pas de bénéfice sur les événements cardiovasculaires
 - Photocoagulations pan-rétinienne possiblement réduites
- 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 possiblement réduites

Erpeldinger, BMC Endocr Disord, 2016



Shu-Han Lin, Diabetologia, 2021 12

Traitements efficaces chez les patients diabétiques à haut et très haut risque

	Antidiabétique recommandé en 1 ^{re} intention	Antidiabétiques recommandés en 2 ^e intention	Antihypertenseurs / néphroprotecteurs	Statines	Antiagrégants plaquettaires
Prévention primaire	<u>Metformine</u> (0,2€/j) <i>Bénéfice clinique non démontré</i>	<u>Dulaglutide</u> (2,84€/j) Réduction d'évènements cardiovasculaires :	<u>Ramipril</u> (0,13€/j) Réduction de mortalité globale :	<u>Simvastatine et atorvastatine</u> (0,15€/j) Réduction de mortalité globale :	<u>Aspirine</u> (0,06€/j) <i>Bénéfice clinique non démontré</i>
Prévention secondaire		<u>Liraglutide</u> (2,9-4,4€/j) Réduction de mortalité globale :		<u>Empagliflozine</u> (1,28€/j) Réduction d'évènements cardiovasculaires :	<u>Simvastatine</u> (0,15€/j) Réduction de mortalité globale :

(NNT= nombre de sujets à traiter pour éviter un évènement)

Conclusion



- Les recommandations proposent des traitements
 - Selon les caractéristiques des patients
 - Indépendamment de l'HbA1C
- Les analogues du GLP-1 et inhibiteurs de SGLT-2
 - Réduisent la mortalité globale et cardiovasculaire, les événements CV et les néphropathies
 - Sont indiqués chez les patients diabétiques à haut et très haut risque CV
- Difficultés restantes :
 - Transposer les populations et protocoles d'études à la pratique
 - 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
 - IEC



01 - 03
DÉCEMBRE
2021



21^e CONGRÈS NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Merci pour votre attention



#CNGE2021

www.congrescngc.fr