

# Traitement oral du diabète de type 2

FMC tourcoing 25 /05/2023

Dr C Trinel

CH Tourcoing



## **Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2 – 2021**

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bruno Detournay, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Sophie Jacqueminet, Alfred Penfornis, Jacques Philippe, André Scheen, Charles Thivolet, Tiphaine Vidal-Trecau, pour la Société Francophone du Diabète (SFD)

# Monsieur X:

- Patient de 49 ans
- Diabète diagnostiqué à la médecine du travail, Glycémie à jeun 1,55 g/l
- Poids 96 kg, BMI 32 kg/m<sup>2</sup>
- Antécédents : hypertension artérielle, hernie discale
- Sur le plan familial : mère diabétique,
- Triglycérides à 4,5 g/l, LDL cholestérol 1,69 g/l, hémoglobine glyquée à 8 %,

Prise en charge initiale ?

# Prise en charge initiale ?

- Règles diététiques
- Metformine en 1<sup>e</sup> intention
- Dépistage complications

# 5 ans plus tard

- 55 ans
- En arrêt de travail depuis 18 mois suite à une hernie discale qui a été opérée
- Suivi des complications :
  - Microalbuminurie physiologique, créatinine 7 mg/l, Fond d'œil normal
  - Cardiopathie ischémique diagnostiquée dans le bilan préopératoire, stent sur l'IVA, fraction d'éjection normale
  - Poids 100 kg, BMI 35 kg/m<sup>2</sup>
  - Stéatose hépatique
- Traitement
  - metformine 1000 mg 2 x par jour
  - LERCAN 10 mg/jour
  - Sitagliptine 100 mg/jour
- Hémoglobine glyquée à 8 %

# Que proposez-vous ?

1. Arrêt de la metformine
2. Arrêt de la sitagliptine
3. Introduction d'analogue du GLP-1 (OZEMPIC, TRULICITY)
4. Introduction d'un inhibiteur de SGL T2 (JARDIANCE, FORXIGA)
5. Introduction d'un sulfamide
6. Insulinothérapie Basale

# Que proposez-vous ?

1. Arrêt de la metformine
2. Arrêt de la sitagliptine
3. Introduction d'analogue du GLP-1 (OZEMPIC, TRULICITY)
4. Introduction d'un inhibiteur de SGL T2 (JARDIANCE, FORXIGA)
5. Introduction d'un sulfamide
6. Insulinothérapie Basale

# 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>

Figure 1 A

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

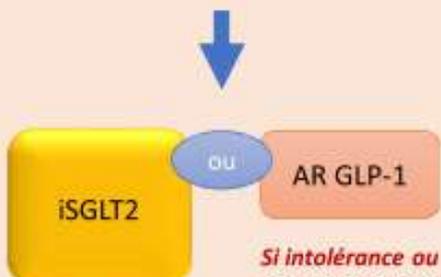


+

Maladie rénale chronique

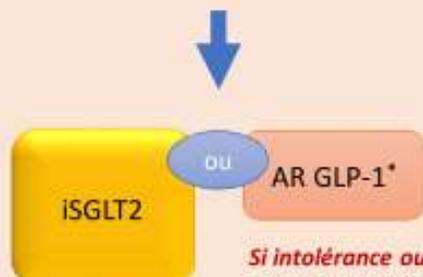
Insuffisance cardiaque

Maladie athéromateuse avérée



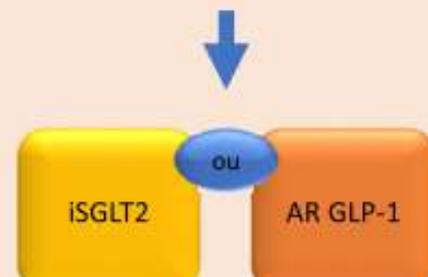
Quel que soit le taux d'HbA1c

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



Quel que soit le taux d'HbA1c

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



Quel que soit le taux d'HbA1c

Choisir une molécule ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal :

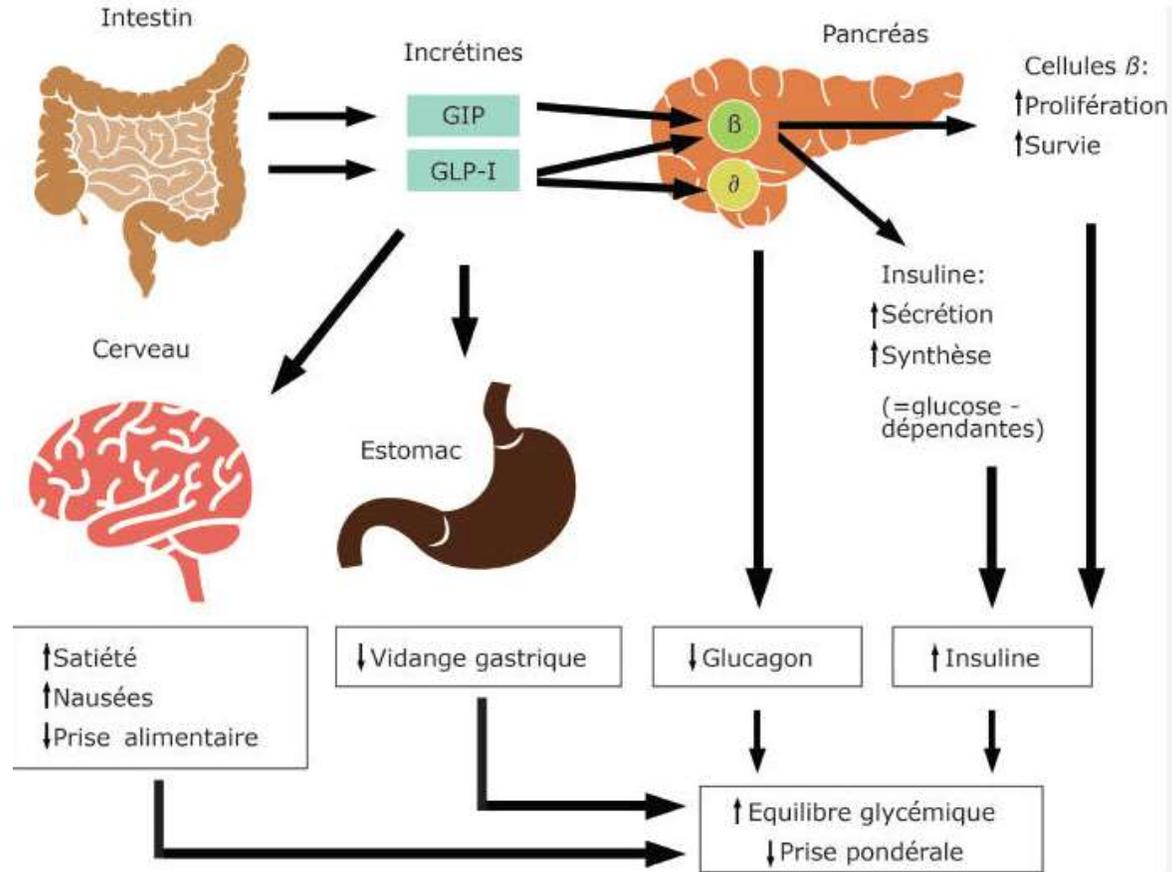
- pour les AR GLP-1: liraglutide, dulaglutide, albiglutide\*\*, efpeglnatide \*\* ou sémaglutide (niveau de preuve plus faible)
- pour les iSGLT2 : empagliflozine, dapagliflozine, canagliflozine \*\*

\* 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

Figure 1 B

# Analogue du GLP-1 : mécanisme d'action



- **Diabète/poids:**

Ex: Trulicity 1,5mg/semaine : hba1c -1,5% poids -3kg

3mg	-1,7	-4kg
-----	------	------

4,5mg	-1,9	-5kg
-------	------	------

- **Protection cardiavasculaire :**

Métaanalyse Kristensen SL,. Lancet Diabetes Endocrinol.

- réduction mortalité totale: 12%, mortalité cardiovasculaire: 12% réduction MACE : 12%
- (Liraglutide, Dulaglutide >semaglutide)

- **Bénéfice sur NASH:**

Effet sur la stéatose, mais pas sur la fibrose

LEAN liraglutide Amstrong et al Lancet 2016

# NAFLD (Non alcoolique fat liver disease)

- **RHD**
- Metformine: pas d'effet
- IDPP4 : pas d'effet
- **AGLP1**
- **ISGLT2**
- Insuline : pas d'amélioration mais pas d'aggravation

## **Recommandations des sociétés savantes**

### **Perte de poids 7-10 %**

Intérêt ++ du régime méditerranéen

Limiter au maximum les apports en fructose

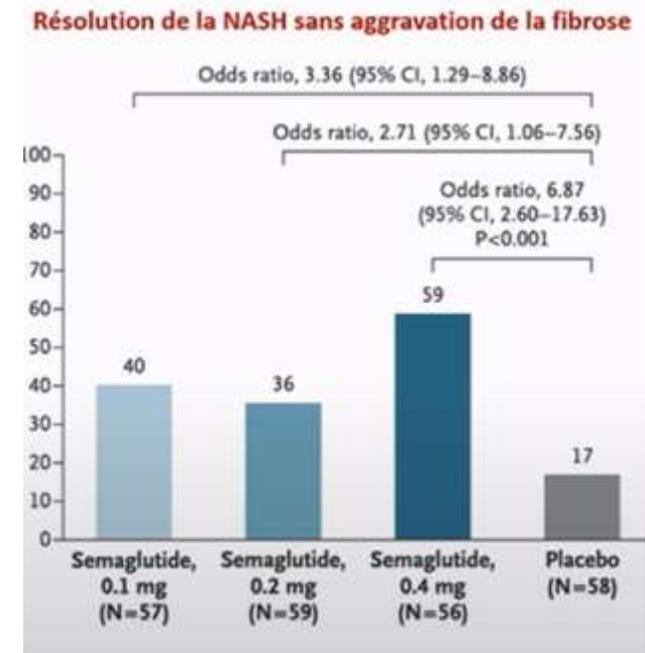
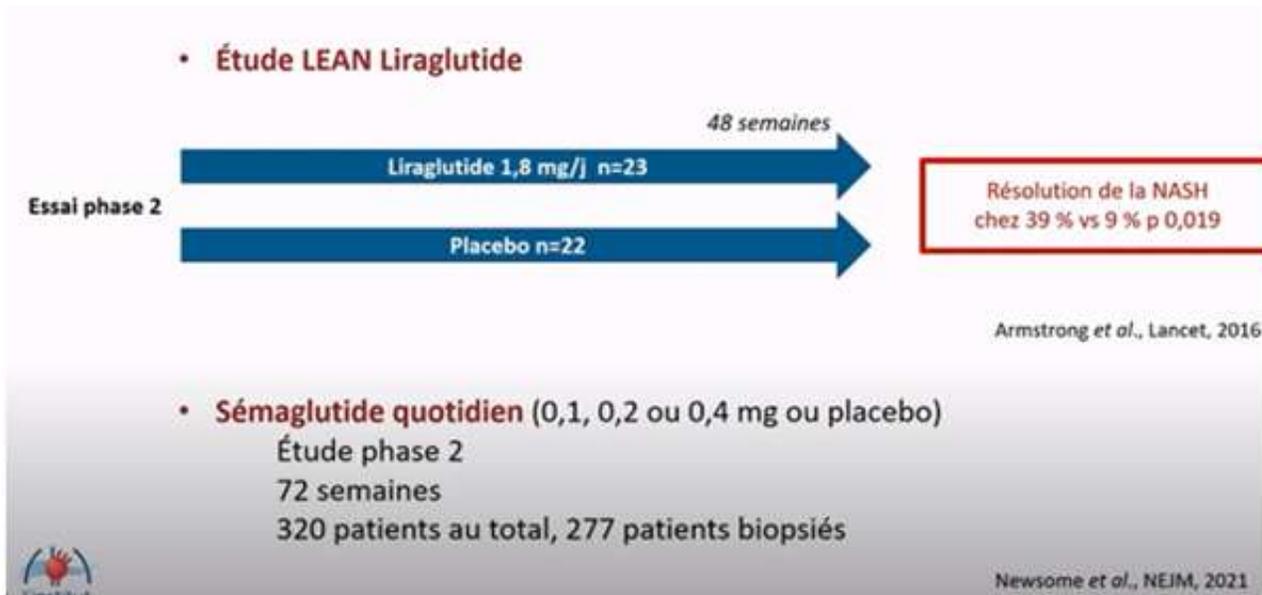
Limiter la consommation d'alcool

Activité physique

- 150-200 min/semaine

# AGLP1 dans NAFLD

- Améliore la stéatose mais pas fibrose
- Associé à la perte de poids
- Mécanisme probablement indirect, car pas de récepteur glp1 sur le foie , probabl corrélé a la perte de poids



# ISGLT2 dans la NAFLD

## Les inhibiteurs SGLT-2

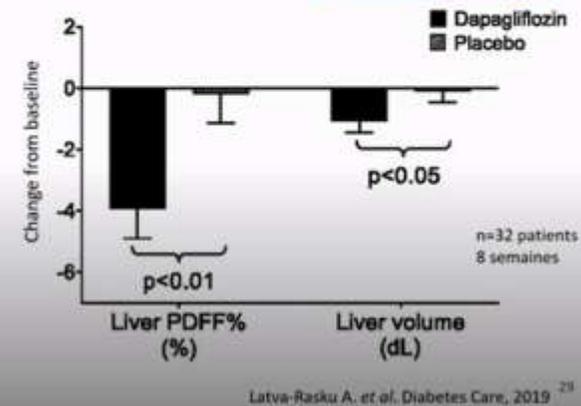
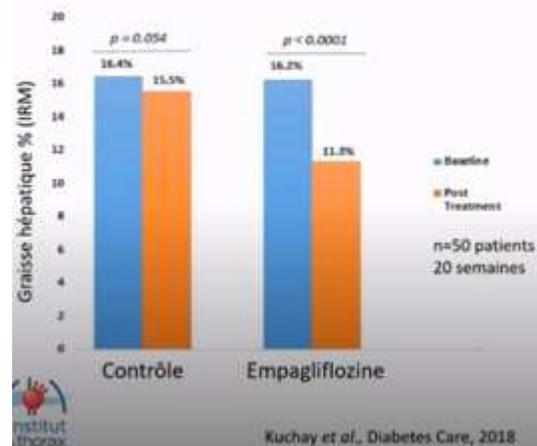
De nombreuses études montrent :

Amélioration de la stéatose (IRM)

Diminution des transaminases associée à la perte de poids



Gastaldelli and Cusi, JHEP Rep., 2019  
Mantovani et al., Metabolites 2020



Semble bénéfique mais niveau de preuve moindre à ce jour

# En pratique

- Trulicity =Dulaglutide
- 1,5 mg par semaine, ( +/-0,75 mg le premier mois)Si objectif non atteint,3 mg, 4,5 mg
- Possible jusqu'à clairance = 15 ml/min
- Facilité utilisation de stylo
  
- Ozempic =Semaglutide
- 0,25 mg par semaine puis 0,5 mg par semaine puis 1 mg par semaine
- Possible clairance = 15 ml/min
  
- Effets secondaires : nausées/vomissements : parallèle à l'efficacité
- Pancréatite aiguë : éducation patient

# Sa nouvelle compagne:

- 50 ans
- Antécédents : diabète gestationnel lors de ses 2 grossesses
- Diabète ayant persisté au décours de sa dernière grossesse
- Traitement :
  - STAGID 700 mg un matin et soir
  - Ramipril 10 mg 1/jour
- Complications du diabète
  - Fond d'œil : rétinopathie diabétique minime non proliférante
  - Microalbuminurie : 305 mg/gramme de créatinine, clairance de la créatinine 65 ml/min
  - Consultation cardiologique satisfaisante

# Quel traitement ?

- Remplacement du STAGID par metformine 1000 mg matin et soir
- Analogue du GLP-1
- Inhibiteur de SGL T2
- Insulinothérapie basale
- Sulfamides

# Quel traitement ?

- Remplacement du STAGID par metformine 1000 mg matin et soir
- Analogue du GLP-1
- Inhibiteur de SGL T2
- Insulinothérapie basale
- Sulfamides

# 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

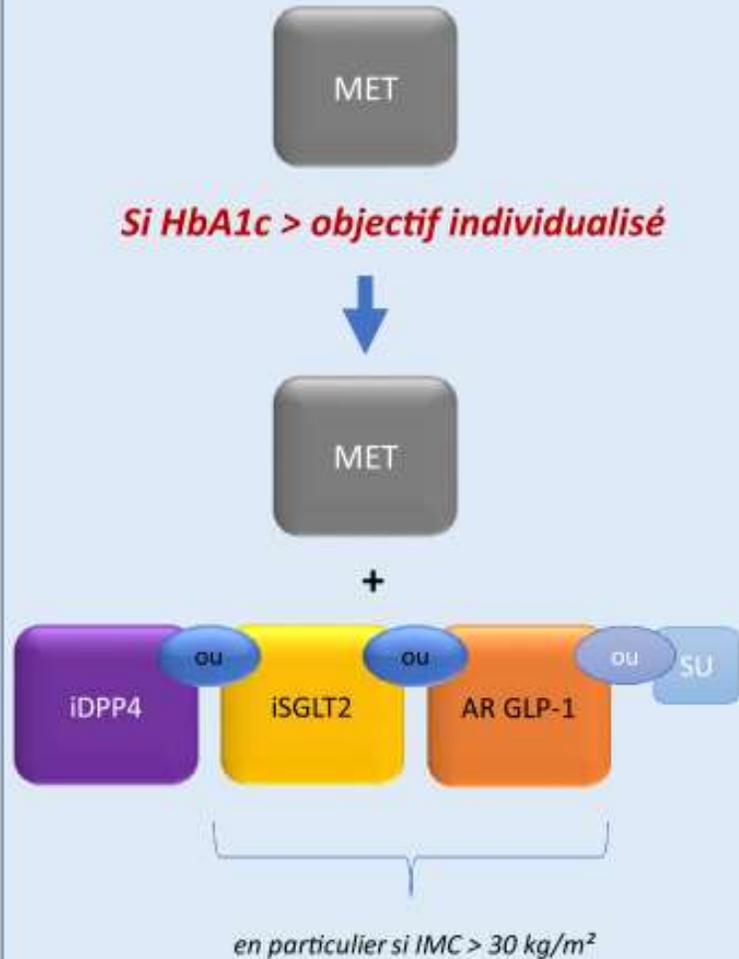
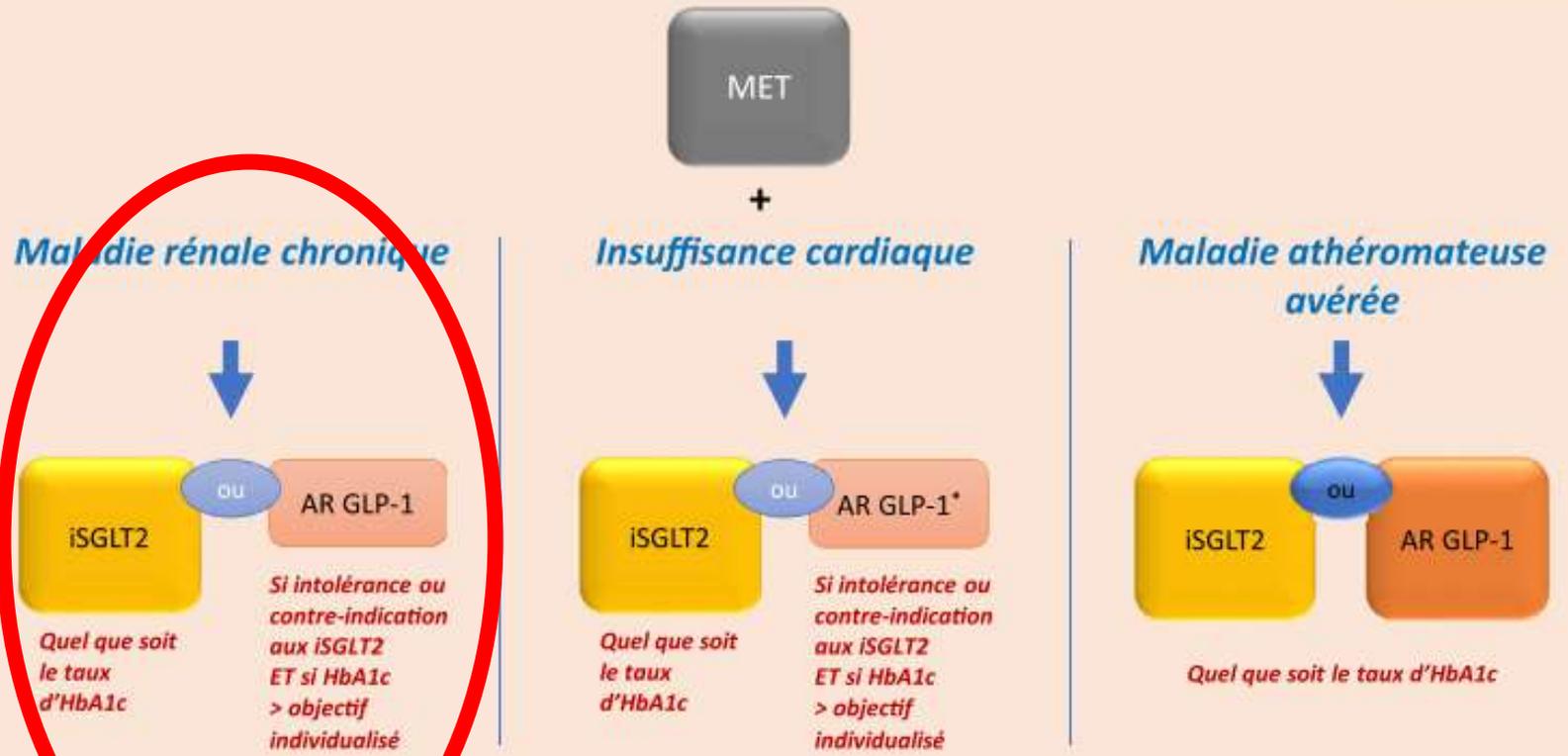


Figure 1 A

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



Choisir une molécule ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal :

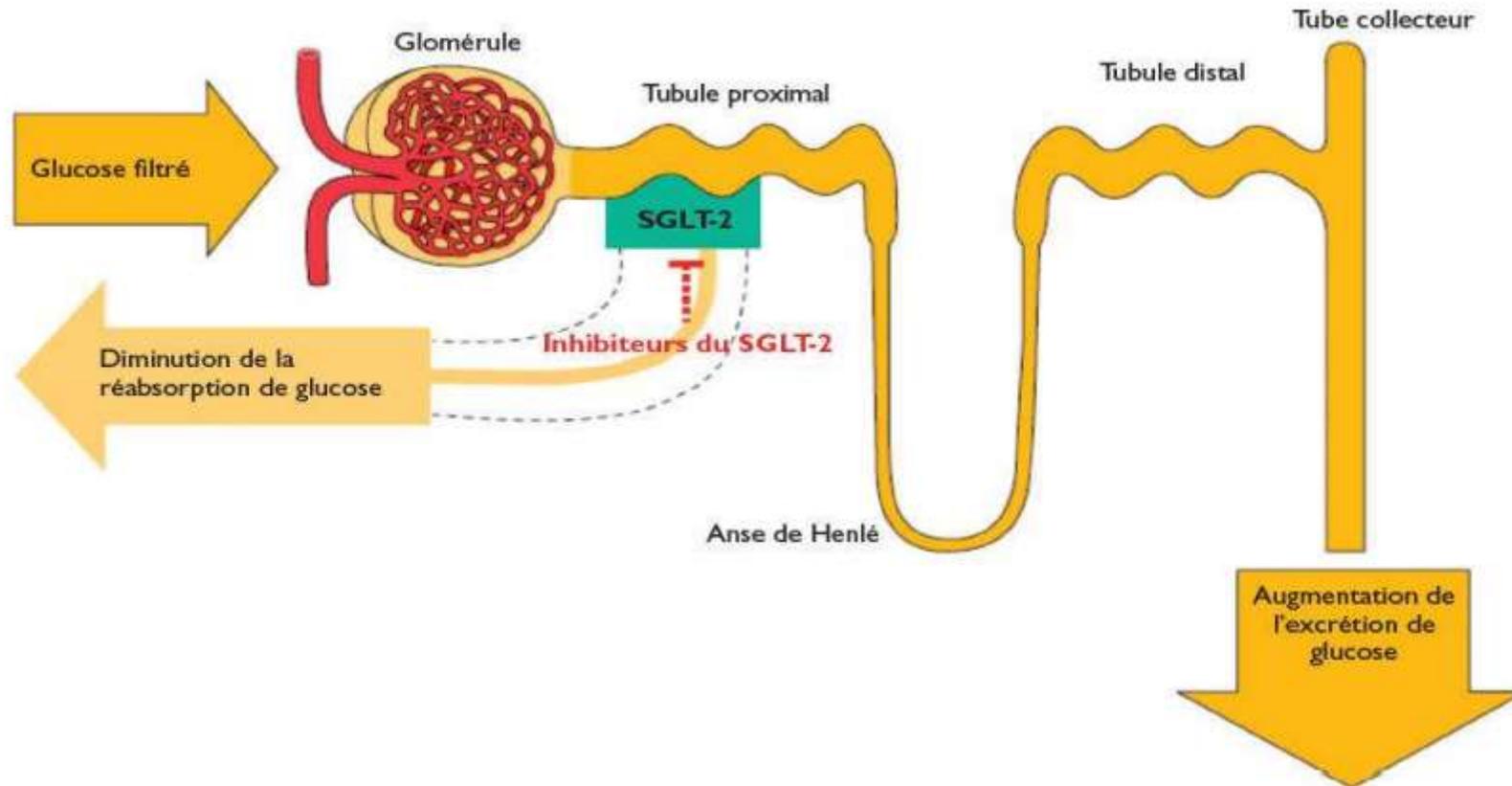
- pour les AR GLP-1: liraglutide, dulaglutide, albiglutide\*\*, efpegliatide\*\* ou sémaglutide (niveau de preuve plus faible)
- pour les iSGLT2 : empagliflozine, dapagliflozine, canagliflozine \*\*

\* 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

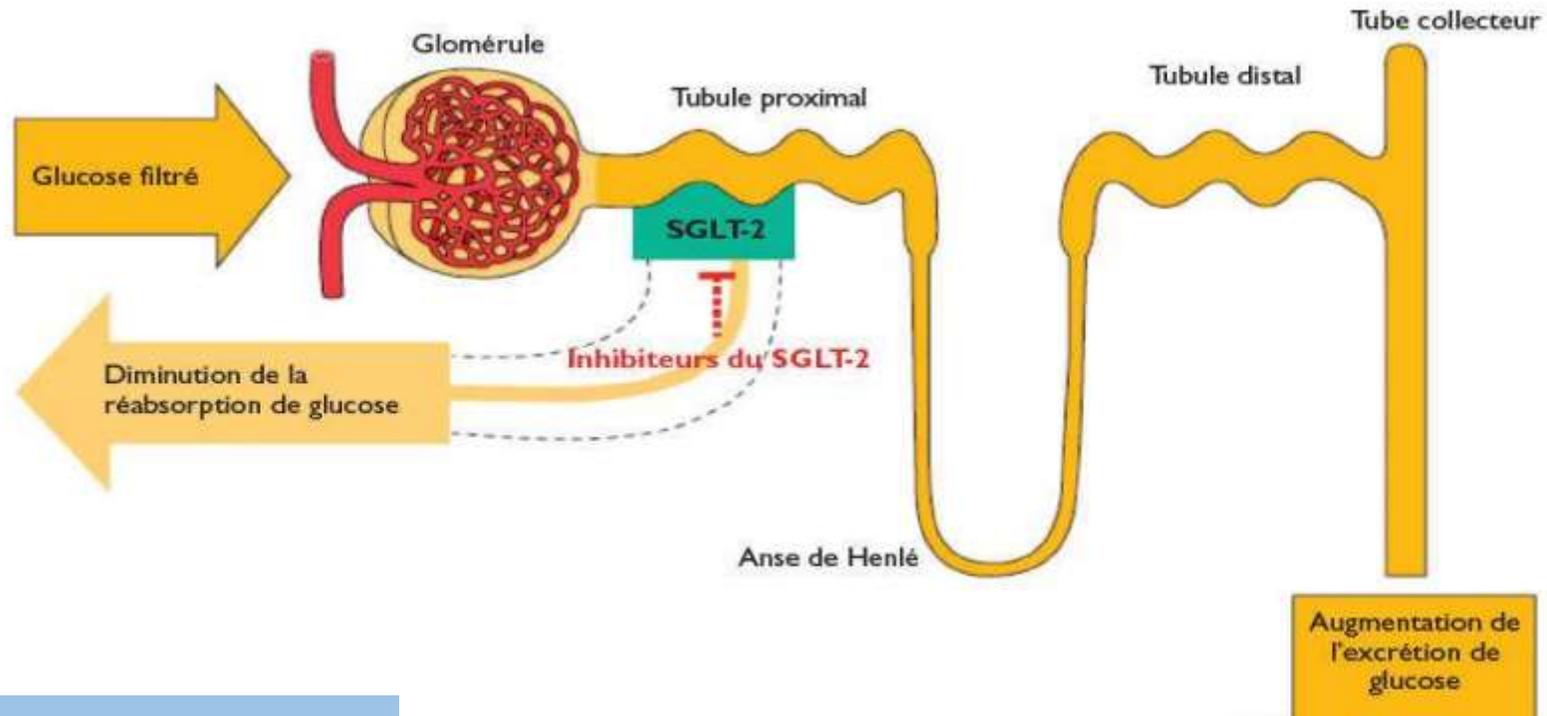
Figure 1 B

# Mécanisme d'action des ISGLT2



=Inhibiteur du co transporteur sodium – glucose de type 2

# Mécanisme d' action des ISGLT2



=Diminue la pression intra glomérulaire  
= Effet néphroprotecteur

- augmentation de l'excrétion du sodium  
Effet diurétique  
Hypovolémie
- Élévation du bêta hydroxybutyrate  
=Effet cardioprotecteur

=Inhibiteur du co transporteur sodium – glucose de type 2

- Diabète
  - Diminution de l'hémoglobine glyquée de 0,5 - 0,9 %
  - Perte de poids de 2 - 3 kg.
- Protection cardiovasculaire :
  - Étude EMPA-REG diminution de 14 % du MACE (infarctus non fatal, AVC ou décès d'origine cardiovasculaire) et de 35 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque
  - Étude DAPA-HF : bénéfique de 26 % sur un critère composite aggravation de l'insuffisance cardiaque et décès d'origine cardiovasculaire
  - Étude EMPEROR -Preserved : diminution de 25 % des événement d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation chez le patient présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
- Protection rénale
  - : Etude CREDENCE: diminution de 39 % de l'aggravation de l'insuffisance rénale ou du décès d'origine cardiovasculaire rénale, réduction de 31 % de la mortalité toute cause

# Effets secondaires

- Mycose génitale : vulvovaginite, balanite en lien avec la glucosurie souvent en début de traitement
- Infection urinaire : variable en fonction des études, finalement peu fréquent
- Accident hypovolémique : malaise chute : fréquence accrue en cas d'association des diurétiques

= **Vigilance chez patiente âgée ou sous diurétiques**

- Acidocétose

**Traitement à interrompre en cas d'épisode aigu ou chirurgie programmée**

- Risque d'amputation ? En rapport avec l'hypovolémie
- Gangrène de Fournier (exceptionnel)

# Revenons à Monsieur

- 5 ans plus tard
- Infarctus du myocarde en charge sur son lieu de vacances, fraction d'éjection 50 %
- En retraite
- Hémoglobine glyquée 7 %, poids stable,
  
- Traitement actuel :
  - METFORMINE 1000 mg matin et soir
  - TRULICITY 1,5 mg par semaine
  - DIAMICRON 60 mg le matin
  - KARDÉGIC 75 mg/jour,
  - PLAVIX 75 mg/jour,
  - bisoprolol 2,5 mg 1/jour,
  - RAMIPRIL 5 mg 1/jour
  
- Revient de chez son cardiologue avec une ordonnance de Forxiga qu'en pensez-vous ?

# En pratique

- FORXIGA dapagliflozine : dose unique 10 mg 1 comp./jour

Précautions d'emploi : DFG > 25 ml/min

- JARDIANCE /empagliflozine : 10 mg ou 25 mg 1 comp./jour pour le diabète de type II

Diabète : initiation DFG > 60 ml/min, arrêt si < 45 ml/min

Diabète avec maladie cardiovasculaire : initiation DFG > 30 ml/min

Prescription par le médecin traitant possible

Attention risque hypoglycémique si le patient prend déjà des traitements hypoglycémiant (sulfamides insuline)

Indication et remboursement à partir de la bithérapie

Maladie rénale chronique : Forxiga

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : JARDIANCE

# 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>

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, albiglutide\*\*, efpegliénatide \*\* 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

Figure 1 B

# Sa mère

- 80 Ans
- Vit seule
- Diabétique de type II depuis 35 ans, Hypertendu, RD minime, clairance 65ml/mn
- Reste autonome pour les activités de la vie quotidienne
- Traitement actuel :
  - Metformine 1000 mg matin et soir
  - Répaglinide 4 mg matin midi et soir
  - Diamicron 90mg le matin
- Hba1c 8%

# Que proposez vous?

- Parfait, pas de modification
- Arrêt Metformine
- Arrêt Repaglinide
- Arrêt Diamicron
- Introduction Gliptine
- Introduction analogue GLP1
- Introduction insuline basale

- Parfait, pas de modification
- Arrêt Metformine = réduction posologie, éducation ,
- Arrêt Repaglinide
- Arrêt Diamicron
- Introduction Gliptine
- Introduction analogue GLP1
- Introduction insuline basale

# Recommandation chez la personne âgée

- Adaptation de l'objectif à l'état général du patient
- Priorité = éviter le risque hypoglycémique
  
- Régime restrictif à éviter
- 1e intention = metformine sous réserve du respect des contre-indications /vigilance accrue sur la tolérance/ 1/2dose?
- 2e: IDPP4
- 3e: insuline basale
  
- AGLP1: a réserver aux patients en bon état général. Rapport bénéfice risque insuffisamment connu. La perte de poids est rarement à l'objectif prioritaire.
- ISGLT2 : études en cours

# En conclusion

- Metformine = traitement de première intention dans la plupart des cas
- Maladie rénale chronique= ISGLT2
- Insuffisance cardiaque= ISGLT2 (ou AGLP1)
- Maladie athéromateuse = AGLP-1 (ou ISGLT2)
- Fibrose hépatique = AGLP1 (ou ISGLT2)
- Patient âgé :1/metformine à dose adaptée 2/gliptine /3 insuline basale