

Diabète : nouveautés & données des trajets de soins

Orateur : Dr Philippe Oriot

Diabétologue - CHMouscron

Modérateur : Dr Vincent Delecluse



Samedi 17 mars 2018

Best Western Hotel Horizon Ath-Lessines

Avenue des Artisans n° 1 - 7822 Ghislenghien

Thérapie du diabète de type 2 Recommandations 2018

traduction de

*Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018
Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S73–S85 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>*

Pour guider le choix des médicaments hypoglycémiants.

Considérer : 7 points

- 1. Efficacité du traitement hypoglycémiant (HbA1c).**
- 2. Risque d'hypoglycémie (glycémies).**
- 3. Antécédents de maladies cardiovasculaires.**
- 4. Impact sur le poids (souvent élevé IMC > 30 kg/m²).**
- 5. Effets secondaires.**
- 6. Fonction rénale.**
- 7. Méthode d'administration (orale ou sous-cutanée)**

Déterminer une valeur cible d'HbA1c **individuelle** : 6,0-8,0 (8,5%) en fonction :

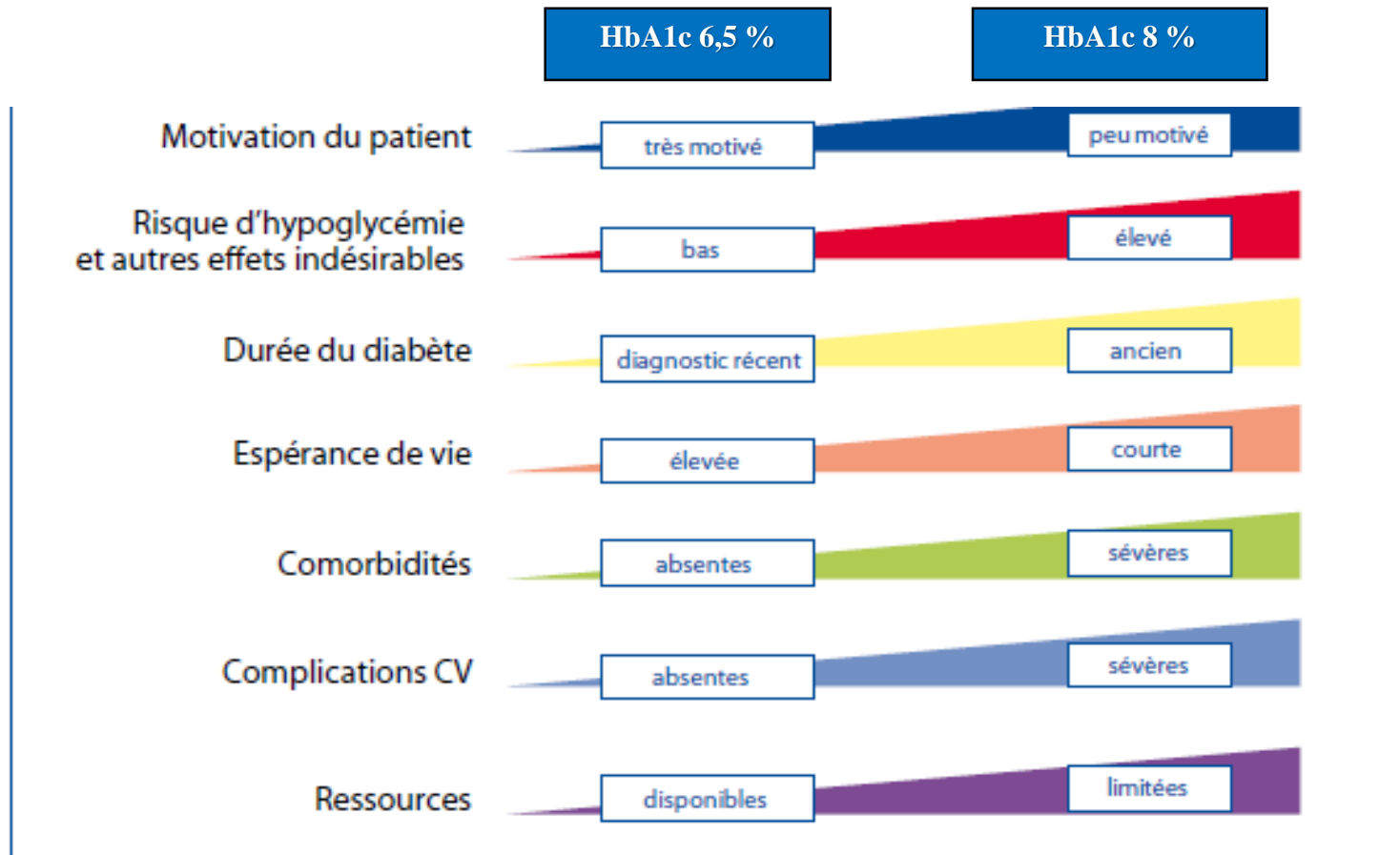


Figure 1. Description des éléments de décision à utiliser pour déterminer les efforts nécessaires à l'obtention des cibles de glycémie.

Le degré d'inquiétude dans un domaine particulier est représenté par la hauteur croissante de la rampe. Ainsi, lorsque des caractéristiques/des conjonctures particulières sont plus vers la gauche, des efforts plus marqués pour baisser l'HbA_{1c} sont justifiés, alors que, s'ils sont plus vers la droite, des efforts moins marqués sont acceptables. Si possible, de telles décisions doivent être prises en concertation avec le patient, en fonction de ses préférences, ses besoins et ses valeurs. Cette « échelle » n'a pas été conçue pour être appliquée de façon rigide mais comme une trame souple destinée à aider aux décisions cliniques. Adaptée avec la permission de Ismail-Beigi, et al [20].

Au diagnostic de diabète : initier le « life style », HbA1c, débuter un traitement

HbA1c \geq 10%, > 300 mg/dl, symptômes de polyurie, polydipsie : **insuline+combinaison.**

HbA1c < 9% : **monothérapie**

HbA1c \geq 9% : **bithérapie**

Monothérapie : life style + Metformine si pas de contre indication.

A1C à l'objectif après 3 mois de monothérapie ?

Oui : monitoring 3 – 6 mois

Non : compliance ? + bithérapie

Bi-thérapie : life style + Metformine + autre médicament

ATCD CV ?

OUI : ajouter un traitement qui diminue les évènements CV

NON : ajouter un traitement après considération des effets spécifiques des médicaments

A1C à l'objectif après 3 mois de bithérapie ? :

Oui : monitoring 3 – 6 mois

Non : compliance ? + Trithérapie

Tri-thérapie : life style + Metformine + 2 autres médicaments

A1C à l'objectif après 3 mois de monothérapie :

Oui : monitoring 3 – 6 mois

Non : compliance ? **Considérer les traitements injectables.**

HbA1c $\geq 10\%$ > 300 mg/dl ou polyurie, polydipsie **insuline+combinaison.**

Insuline basale avec la metformine +/- 1 autre médicament

10 U/jour ou 0.1 ou 0.2 U/kg/jour

Titrer l'insuline :

2 à 4 U / 1 à 2xsemaine pour atteindre les objectifs glycémiques sur base des autocontrôles glycémiques

SI HbA1c est non contrôlée considérer combinaisons d'injections

Ajout insuline rapide au repas principal

4 U ou 0,1 U/kg ou 10% dose basale
Ajuster sur la base des auto contrôles

Ajouter un GLP1- AR

Si non toléré : passer a 2 injections d'insuline

Changer vers insuline prémélangée (avant le déjeuner et le souper)

Diviser la dose de basale courante : 50 % le matin et 50% le soir par ex.
Ajuster en fonction des auto contrôles.

Au diagnostic de diabète : HbA1c < 9% : **monothérapie**

La metformine, si elle n'est pas contre-indiquée et si elle est tolérée est le premier traitement du diabète de type 2.

Efficace sûr et peu coûteux.

Comparé aux sulfonylurées, la metformine en traitement de première intention a des effets bénéfiques sur l'HbA1c, le poids et la mortalité cardiovasculaire.

La metformine peut être utilisée sans danger chez des patients avec eGFR > 30 ml/min

Mesure périodique B12 : Sur le long terme la metformine peut donner une carence vitamine B12 : → anémie ? neuropathie périphérique ?

Chez les patients présentant des contre-indications ou intolérances à la metformine envisager un médicament d'une autre classe.

Au diagnostic de diabète : HbA1c \geq 9% ou HbA1c individuelle non à l'objectif après monothérapie : **initier une bithérapie**

Patients sans maladie CV (= prévention primaire) qui n'atteint pas ou ne maintient pas l'HbA1c en 3 mois, ajouter un traitement supplémentaire basé sur des facteurs **spécifiques au patient (poids, IRC, peur des hypoglycémies, injections...)**

Patients avec maladie CV (= prévention secondaire) le traitement devrait commencer par la metformine et incorporer par la suite un médicament qui a fait ses preuves pour réduire les événements CV et la mortalité cardiovasculaire (actuellement : IGLT2 (Invokana et Jardiance) et GLP1 : liraglutide (Victoza)).

Si HbA1C > à 3 mois de **bithérapie** → **trithérapie orale**

Thérapie combinée : Bi et Trithérapie

Chaque nouvelle classe d'antidiabétiques (sauf insuline) ajoutée au traitement initial abaisse généralement l'HbA1c d'environ 0,7 à 1,0%.

Après la metformine : **la bithérapie** : Quel agent supplémentaire ?
 Hypoglycémies ? Poids ? effets secondaires ? CV ?

Bithérapie	Metformine	Metformine	Metformine	Metformine	Metformine	Metformine
	+	+	+	+	+	+
	Sulfamide	Glitazone	Gliptine iDPP4	Gliflozine iGLT2	GPL-1 RA	Insuline (basale)
Efficacité	Haute	Haute	Intermédiaire	Intermédiaire	Haute	La meilleure
Risque hypo	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Élevé
Poids corporel	Gain	Gain	Neutralité	Perte	Perte	Gain
Effets indésirables	Hypos	Œdèmes, insuffisance cardiaque, fractures	Rares	Infections génitales, déshydratation Acido cétose avec glycémies modérément élevées	Gastro- intestinaux	Hypos

Tri-thérapie : Metformine + 2 autres médicaments hypoglycémiants précités

Si HbA1C > à 3 mois de **trithérapie orale** → combinaison
de médicaments injectables.

Thérapie combinée : Bi et Trithérapie

Si la cible HbA1C n'est pas atteinte après 3 mois

Patient en *prévention primaire CV* envisager une combinaison de metformine et de l'une des **six options thérapeutiques suivantes**.

1. Sulfonylurée
2. Thiazolidinedione
3. DPP-4 inhibitor
4. SGLT2 inhibitor
5. GLP-1 receptor agonist
6. Insuline Basale.

(The choice of which agent to add is based on drug specific effects and patient factors)

Thérapie combinée : Bi et Trithérapie

Patient en *prévention secondaire CV* + traitement avec **des preuves de réduction complications cardiovasculaires.**

<u>Etudes</u>	<u>Agents</u>	<u>Effets cv majeurs</u>
UKPDS34	<u>Metformine</u>	↓ 39 %
HOME	<u>Metformine</u>	↓ 39 %
<u>PROactive</u>	<u>Pioglitazone</u>	↓ 16 %
<u>ORIGIN</u>	<u>Insuline glargine</u>	Neutre
<u>SAVOR-TIMI</u>	<u>Saxagliptine</u>	Neutre
<u>EXAMINE</u>	<u>Alogliptine</u>	Neutre
<u>ELIXA</u>	<u>Lixisénatide</u>	Neutre
<u>TECOS</u>	<u>Sitagliptine</u>	Neutre
<u>EMPA-REG OUTCOME</u>	<u>Empagliflozine</u>	↓ 38 %

l'étude LEADER liraglutide (Victoza®) montrent une réduction de risque de 13% en termes de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'AVC non fatal, tout en diminuant évidemment le taux d'hémoglobine glycosylée. Pour les décès d'origine cardiovasculaire, cette réduction atteint même 22%.

(référence : Pratley RE et al. New Learnings from the Results of the Liraglutide Effect and Action in Diabetes. Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) trial. ADA 2017. Association 77th Scientific Sessions; June 9-13, 2017; San Diego).

3 grands essais contrôlés randomisés montrent des réductions significatives des événements cardiovasculaires pour deux inhibiteurs du SGLT2 : empagliflozine (jardiance) et canagliflozine (invokana) et un agoniste du récepteur du GLP-1 (liraglutide : victoza). Les essais sur l'empagliflozine et le liraglutide ont démontré des réductions significatives de la **mortalité** cardiovasculaire.

Insulinothérapie

De nombreux patients atteints de diabète finiront par avoir besoin **d'insuline**.

- Nature évolutive de la maladie qui doit être expliquée régulièrement
- Les médecins doivent éviter de considérer l'insuline comme un signe d'échec.
- Une éducation à l'autosurveillance de la glycémie, alimentation et traitement de l'hypoglycémie doit être réalisée chez tout patient sous l'insuline (et/ ou GLP1)
- Eduquer les patients à l'auto-titration de **doses basée sur l'autosurveillance** améliore le contrôle glycémique.

Initier une insuline basale.

- L'insuline basale seule est le traitement initial le plus commode 10 UI par jour ou 0,1-0,2 unités/kg jour.
- L'insuline basale est habituellement prescrite avec la metformine et parfois d'autre ADO supplémentaire (sauf glitazone en Belgique).
- L'insuline basale glargine U-100 peut être utilisé à la place de l'insuline NPH pour réduire le risque d'hypoglycémie symptomatique et nocturne.
- L'insuline basale glargine U-300 présente un risque d'hypoglycémie inférieur à celui de la glargine U-100.

Insuline basale avec la metformine +/- 1 autre médicament

10 U/jour ou 0.1 ou 0.2 U/kg/jour

Titrer l'insuline :

2 à 4 U / 1 à 2xsemaine pour atteindre les objectifs glycémiques sur base des autocontrôles

SI HbA1c est non contrôlée considérer
combinaisons d'injections

Ajout insuline rapide au repas
principal
4 U ou 0,1 U/kg ou 10% dose basale
Ajuster sur la base des auto contrôles .

Ajouter un GLP1- AR
Si non toléré : passer a 2 injections
d'insuline

Changer vers insuline prémélangée
(avant le déjeuner et le souper)
Diviser la dose de basale courante :
50 % le matin et 50% le soir par ex.
Ajuster en fonction des auto
contrôles.

Insuline rapide

Des patients diabétiques de type 2 peuvent avoir besoin d'insuline rapide au moment du repas en plus de l'insuline basale.

Les analogues à action rapide sont préférés en raison de leur début d'action rapide après l'injection.

La dose **initiale** recommandée d'insuline au moment des repas est de 4 UI ou 0,1 unité/kg ou 10% de la dose de base.

Se baser sur les auto contrôles glycémiques !

Insuline prémélangée.

- Les insulines prémélangées contiennent à la fois une composante basale et prandiale, permettant une couverture des besoins basaux et prandiaux avec une seule injection.

Ex : Insuline 30/70 est composée de 70% Insuline lente et 30% d'insuline rapide.

- L'utilisation d'insulines prémélangées a ses avantages et ses inconvénients.

Insulines concentrées

- Glargine U-300 BASALE (TOUJEO) est 3x plus concentrée que U-100 (LANTUS) et permet des doses plus élevées d'administration d'insuline basale par volume utilisé.
- La glargine U-300 a une durée d'action plus longue que la glargine U-100.
- Insuline lispro RAPIDE (Humalog 200) : action rapide 2x plus concentrée
- Ces préparations sont plus confortables pour le patient et améliore l'observance surtout si les injections sont de grands volumes.

Combinaison de thérapie : quelques notions

- Si l'**insuline** basale a été titrée pour obtenir une glycémie à jeun < 150 mg/dl et l'A1C reste au-dessus de la cible → combinaison de thérapie injectable.
- Lors de l'initiation de la combinaison de thérapie injectable, le traitement par la metformine doit être maintenu pendant, alors que d'autres agents oraux peuvent être arrêté (SU, Glitazone)
- **GLP-1 agonistes récepteurs** peuvent ne pas être interrompus si insuline basale seule.
- **Sulfonylurées, les inhibiteurs DPP-4 et les agonistes du récepteur du GLP-1** sont généralement **arrêtés si un traitement par insuline 3 à 4X** par jour est utilisé. Patients présentant un contrôle de la glycémie sous-optimal, ceux nécessitant de fortes doses d'insuline, l'utilisation d'un inhibiteur **SGLT2** peut aider à améliorer le contrôle et réduire la quantité d'insuline nécessaire.
- Une fois qu'un régime d'insuline est initié, le titrage de dose reste important

Non-infériorité

- Insuline basale + 1 insuline à action rapide au repas important

par rapport à

- Insuline basale + 1 agoniste du récepteur GLP-1

par rapport à

- 2 injections quotidiennes d'insulines prémélangées.

Que retenir de plus de ces recommandations 2018 ?

Déterminer la valeur cible d'HbA1c individuelle : 6,0-8,0 (8,5%)

En l'état actuel des données, il faut privilégier inhibiteur de iSGLT-2 et le liraglutide (agoniste du récepteur GLP-1) pour les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire.

Utilisation combinée d'inhibiteurs de DPP-4 et d'agonistes du récepteur GLP-1 n'est pas avantageuse car ils ont le même principe d'action..

Si les inhibiteurs de iDPP-4 ne sont plus efficaces : remplacement par des inhibiteurs de SGLT-2

Utilisation d'agonistes du récepteur GLP-1 plutôt indiquée l'IMC > 28 kg/m².

En cas e-GFR < 30 ml/min, le choix parmi les antidiabétiques est limité : novonorm glurenorm, insuline et inhibiteur de DPP-4.

L'utilisation GLP-1 n'est pas recommandée lorsque l'e-GFR est <30 ml/min.

L'utilisation iSGLT-2 n'est pas recommandée lorsque l'e-GFR est <50ml/min. Plus la fonction rénale décline, plus l'effet hypoglycémiant diminue.

L'utilisation iDPP-4 lorsque l'e-GFR est <30 ml/min nécessite, avec presque tous les principes actifs de ce groupe (à l'exception de la linagliptine), un ajustement de la dose.

Chez les patients souffrant d'une hépatopathie grave avancée, l'insuline est la substance présentant le moins de risques.

Pour les patients sans maladie cardiovasculaire et sans insuffisance rénale qui sont traités avec les anciens médicaments antidiabétiques (sulfonylurée) et une HbA1c dans la valeur cible individuelle sans manifestation d'hypoglycémies il n'y pas de raison de changer la médication actuelle pour un nouveau médicament.

Pour les patients atteints de diabète de type 2 qui n'atteignent pas les objectifs glycémiques, l'intensification des médicaments, y compris la prise en compte de l'insulinothérapie, ne devrait pas être retardé.

La metformine doit être poursuivie lorsqu'elle est utilisée en association avec les traitements, y compris l'insuline.

	Metformine	iGTL2	iDPP4	SU	Glitazone	GLP1	Insuline
MECANISME D'ACTION PRIMAIRE ²	↓ production de glucose dans le foie	Réduction de la <u>réabsorption</u> du glucose dans les reins → <u>glucosurie</u> ↑	↑ sécrétion d'insuline endogène (<u>glucosédépendante</u>) ↓ sécrétion de glucagon (<u>glucosédépendante</u>)	↑ sécrétion d'insuline endogène	↑ sensibilité à l'insuline	↑ insuline endogène (<u>glucosédépendante</u>) ↓ glucagon (<u>glucosédépendante</u>) ↑ satiété Vidange gastrique retardée	↑ élimination du Glucose ↓ production du glucose par le foie
DIMINUTION DE L'HbA1c ¹	> 1 – 1,5 %	> 0,5 – 1 %	> 0,5 – 1 %	> 1 – 1,5 % Faible durabilité	> 1 – 1,5 %	> 1 – 1,5 %	Potentiel > 2 %
EFFET SUR LE POIDS ^{1,2}	Neutre	Perte de poids	Neutre	Augmentation du poids	Augmentation du poids	Perte de poids	Augmentation du poids
DIMINUTION DE LA P.A. ¹	Neutre	Oui	Neutre	Neutre	Neutre	Oui	Neutre
RISQUE D'HYPOGLYCEMIE ^{1,2}	Faible	Faible	Faible	Modéré à sévère	Faible	Faible	Modéré à sévère

	Metformine	iGTL2	iDPP4	SU	Glitazone	GLP1	Insuline
<u>INSUFFISANCE RENALE</u> ^{1,2}	Contre-indication <u>CrCl</u> < 30 ml/min Adapter la dose en fonction de la <u>GFR</u>	Non recommandé en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère	Ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (sauf <u>linagliptine</u>)	Nécessité d'adapter la dose en fonction de la <u>GFR</u>	Neutre	A utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale modérée	Nécessité d'adapter la dose en fonction de la <u>GFR</u>
<u>INFECTIONS UROGENITALES</u>	Neutre	Risque d'infections urogénitales	Neutre	Neutre	Neutre	Neutre	Neutre
<u>TROUBLES GASTROINTESTINAUX</u> ^{1,2}	Modéré	Neutre	Neutre	Neutre	Neutre	Modéré	Neutre
<u>EFFET CARDIOVASCULAIRE</u> ^{1,2}	Effet bénéfique	Possible avantage ^{3,4}	Neutre	Effet incertain	Insuffisance cardiaque	Possible avantage ^{6,7}	Neutre
<u>RISQUE DE FRACTURES</u> ^{1,2}	Neutre	Neutre	Neutre	Neutre	Risque modéré de fractures	Neutre	Neutre

Références:

1. Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes 2015: a patient centered approach. Diabetes Care 2015; 38: 140-149.
2. Garber et al. Endocr Pract. 2016; 22(1): 84-113.
3. Sonesson et al. Cardiovasc Diabetol. 2016; 15:37.
4. Zinman et al. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28.
5. RIZIV dernière version, www.riziv.be
6. Marso et al. N Engl J Med 2016; 375:311-322.
7. Marso et al. N Engl J Med 2016; 375:1834-1844.
8. www.fagg-afmps.be

IRC et adaptations de dose des gliptines

Insuffisance rénale chronique	Légère	Modérée	Sévère	Terminale
Stage	1-2	3	4	5
CICr ml/mn	≥50	≥30-50	<30	Dialyse
Sitagliptin (januvia) ®	100mg/j	50mg/j	25mg/j	25mg/j
Vildagliptin (galvus) ®	2x50 mg/j	1x50 mg/j	1x50 mg/j	1x50 mg/j
Saxagliptin (onglyza) ®	5mg/j	2,5mg/j	2,5mg/j	Non indiqué
Linagliptin (trajenta) ®	5mg/j	5mg/j	5mg/j	5mg/j

Conditions de remboursement en Belgique

Metformine

remboursé

SU

remboursé

GLP1

Patients > 18 ans diabétique de type 2 avec un HbA1c > 7,5% :

- 1 Sous bithérapie metformine et SU > 3 mois
- 2 Sous bithérapie metformine et thiazolidinédione > 3 mois (seulement pour liraglutide et dulaglutide)
- 3 Sous insuline basale + ADO > 3 mois (seulement pour lixisnatide albiglutide, exénatide BID)

iGLT2

Patients > 18 ans atteints de diabète de type 2 et eGFR > 60ml/min et HbA1c entre 7 - 9 % sous :

- * Metformine (> 3 mois)
- * SU/Repaglinide (> 3 mois)
- * Metformine + SU/Répaglinide (> 3 mois)
- * Metformine + Pioglitazone (> 3 mois) (pas pour la dapagliflozine)
- * Insuline basale (insuline NPH ou glargine) et au moins un antidiabétique oral (> 6 mois)

iDPP4

Patients > 18 ans atteints de diabète de type 2 :

- * insuffisamment contrôlé par un autre hypoglycémiant oral à la posologie maximale usuelle ou une insuline basale (NPH ou glargine)
- * HbA_{1c} entre 7 - 9 %

Glitazone

Patients > 18 ans avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en monothérapie pendant > 3 mois avec:

- * Metformine à la dose maximale habituelle qui était insuffisante pour atteindre un HbA_{1c} < 7%, avec un BMI > 27
- * SU à la dose maximale habituelle insuffisante pour atteindre un HbA_{1c} < 7% et avec une CI ou intolérance à la metformine

Trajet de soins diabète de type 2 (TDS)

Conditions pour y bénéficier

Si injectables :

- 1 ou 2 injections d'insuline/jour
- GLP1 injectable.

ou

- **Si traitement oral est insuffisant** et qu'un traitement à l'insuline/GLP1 est envisagé. A signaler qu'il n'y a pas de seuil HbA1c prévu, ni de durée quand à l'initiation du traitement aux injections.

Merci