

Rencontres de Diabétologie 2021
18 juin 2022

Ralentir ou éviter les complications: quand la prise en charge du diabète devient personnalisée

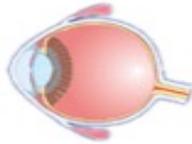
Nicolas PAQUOT

Département de Médecine Interne
Service de Diabétologie, Nutrition et
Maladies métaboliques

Complications micro et macrovasculaires du diabète

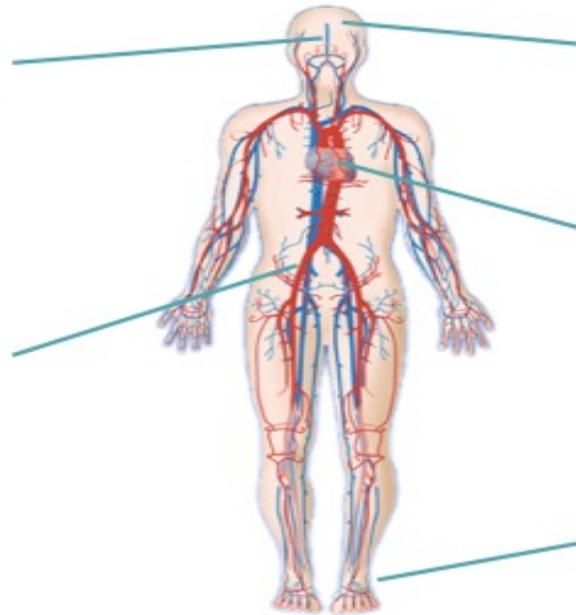
Rétinopathie diabétique

Principale cause de cécité chez les adultes en âge de travailler



Néphropathie diabétique

Principale cause d'insuffisance rénale en phase terminale



AVC

1.2- à 1.8 fois plus d'attaques



Evènements CV

75% des patients diabétiques meurent d'accidents CV



Neuropathie diabétique

Principale cause non-traumatique d'amputation des membres inférieurs

ME 422HQ09PM065(6) - NS 1883-06-10

Intérêt d'un bon contrôle glycémique: les preuves épidémiologiques

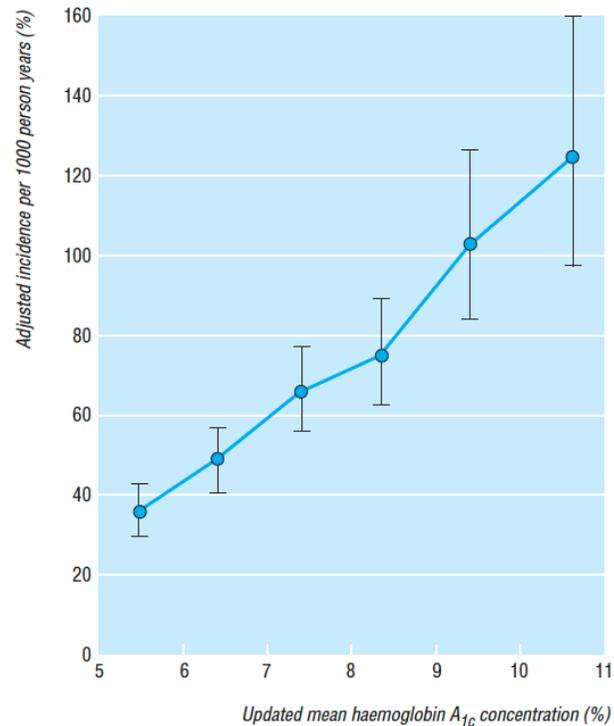


Fig 1 Incidence rate and 95% confidence intervals for any end point related to diabetes by category of updated mean haemoglobin A_{1c} concentration, adjusted for age, sex, and ethnic group, expressed for white men aged 50-54 years at diagnosis and with mean duration of diabetes of 10 years

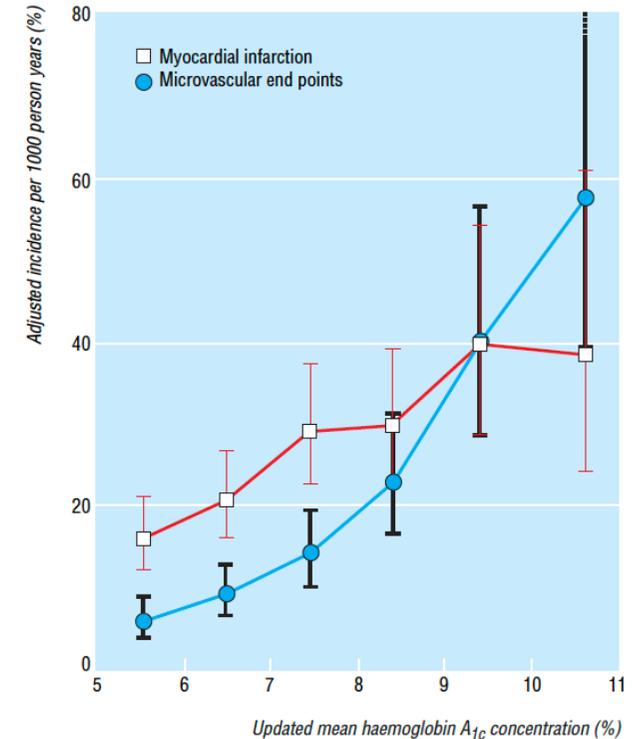
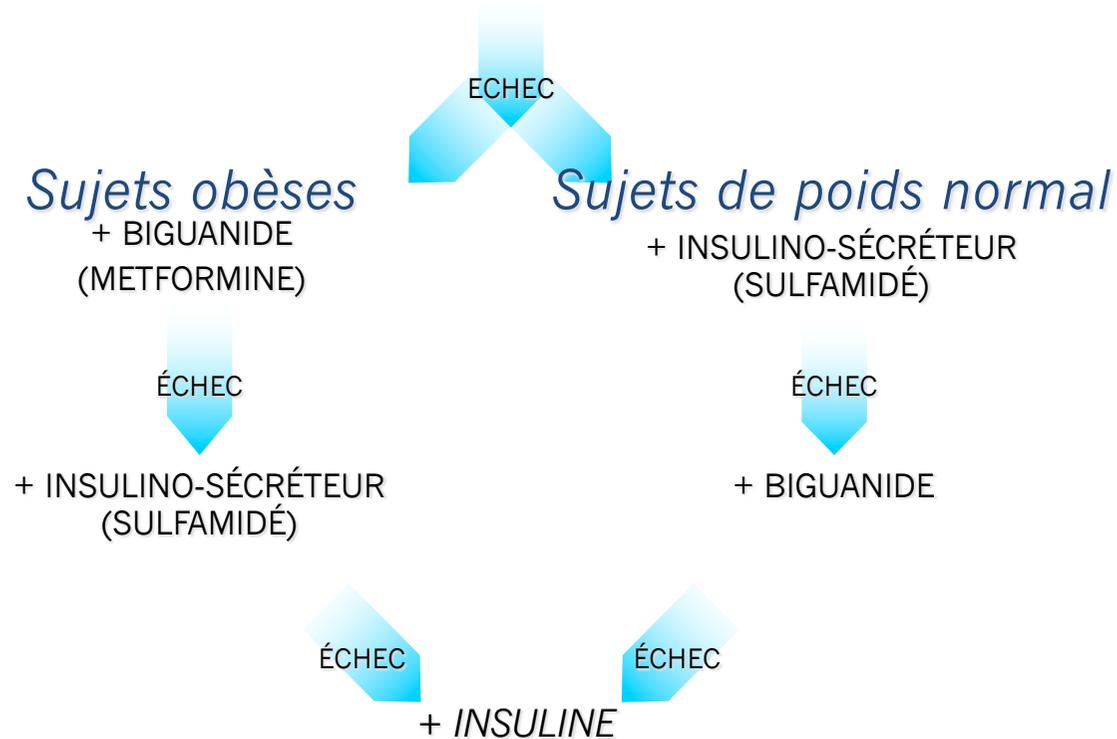


Fig 2 Incidence rates and 95% confidence intervals for myocardial infarction and microvascular complications by category of updated mean haemoglobin A_{1c} concentration, adjusted for age, sex, and ethnic group, expressed for white men aged 50-54 years at diagnosis and with mean duration of diabetes of 10 years

Le prise en charge du diabète de type 2

Régime et exercice physique



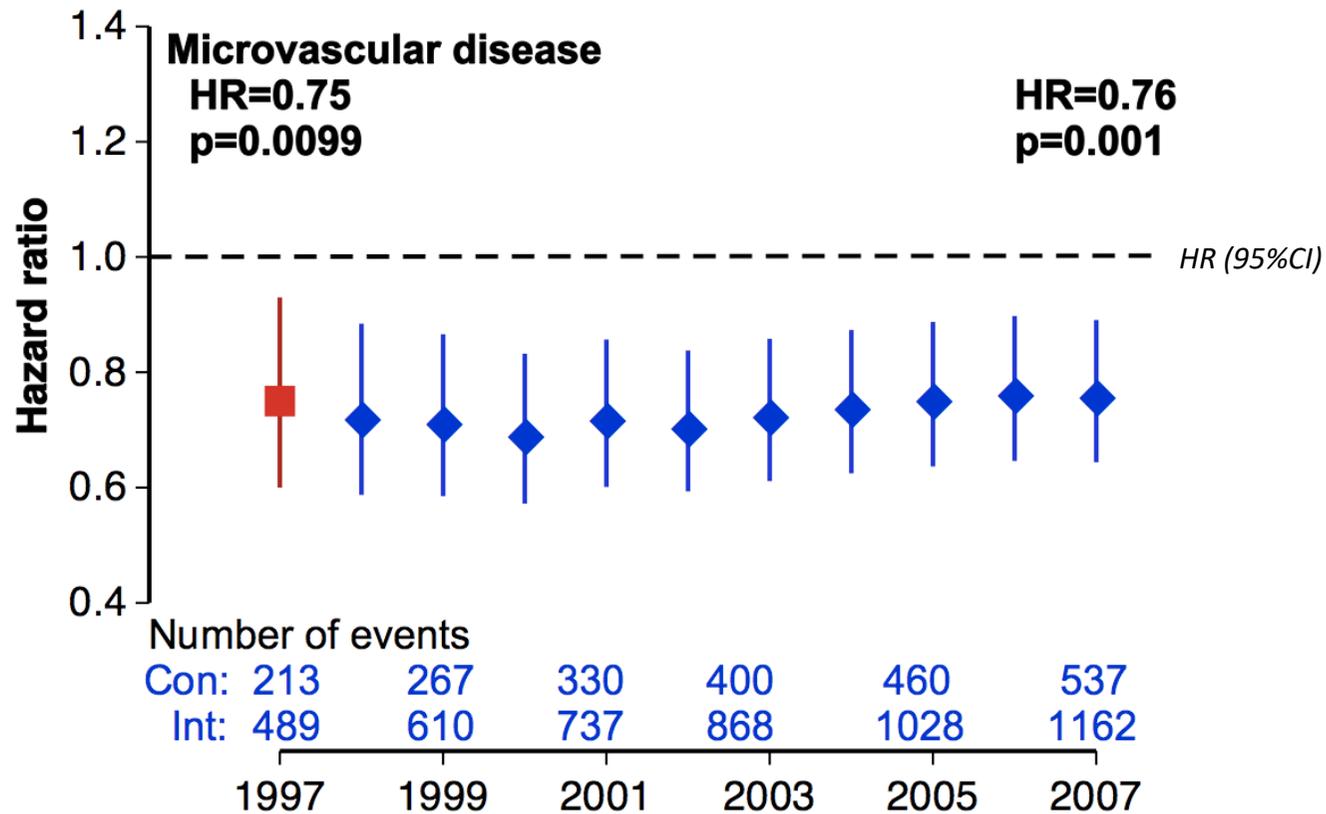
Luyckx A, Daubresse JC, Carpentier JL & Lefèbvre P.

La place des biguanides dans le traitement du diabète sucré. Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1974, pages 129-150.

Etude UKPDS: atteintes microvasculaires

(photocoagulation, vitreous haemorrhage, renal failure)

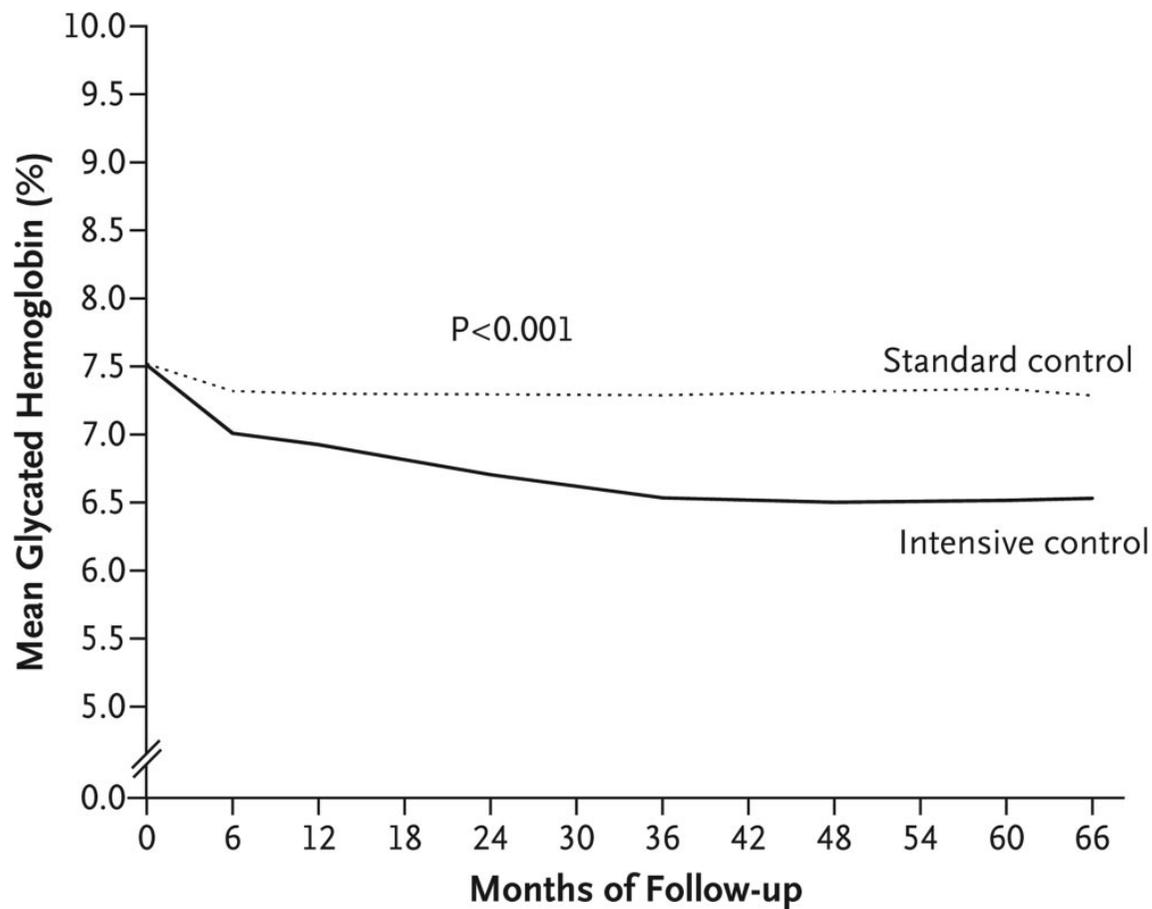
Intensive (SU/Ins) vs. Conventional glucose control



UKPDS 80. *N Eng J Med* 2008; **359**:

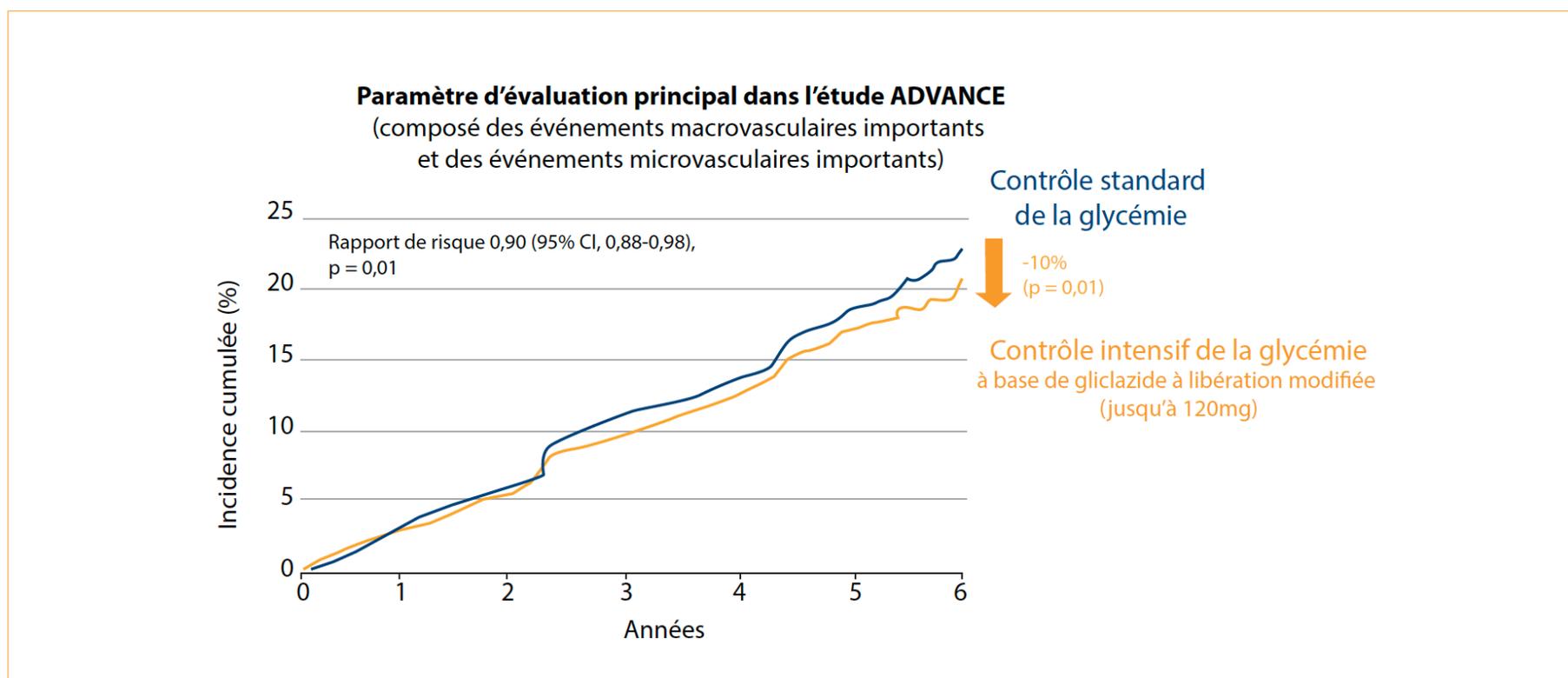
Intérêt d'un bon contrôle
glycémique:
les preuves
interventionnelles

ADVANCE Study
New Engl J Med 2008



Risque d'événements majeurs (micro et macroangiopathiques)

Figure 1:
Événements majeurs micro- et macrovasculaires combinés (adapté de 3).

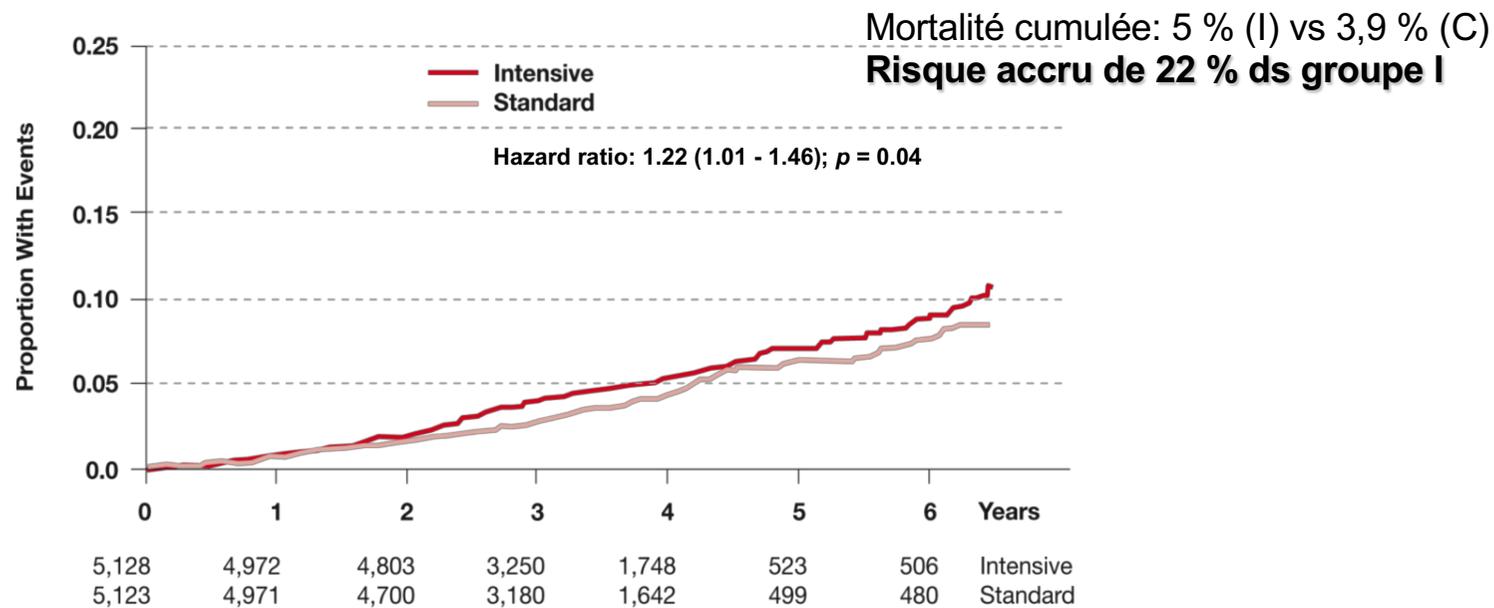


Mémoire métabolique (legacy effect)

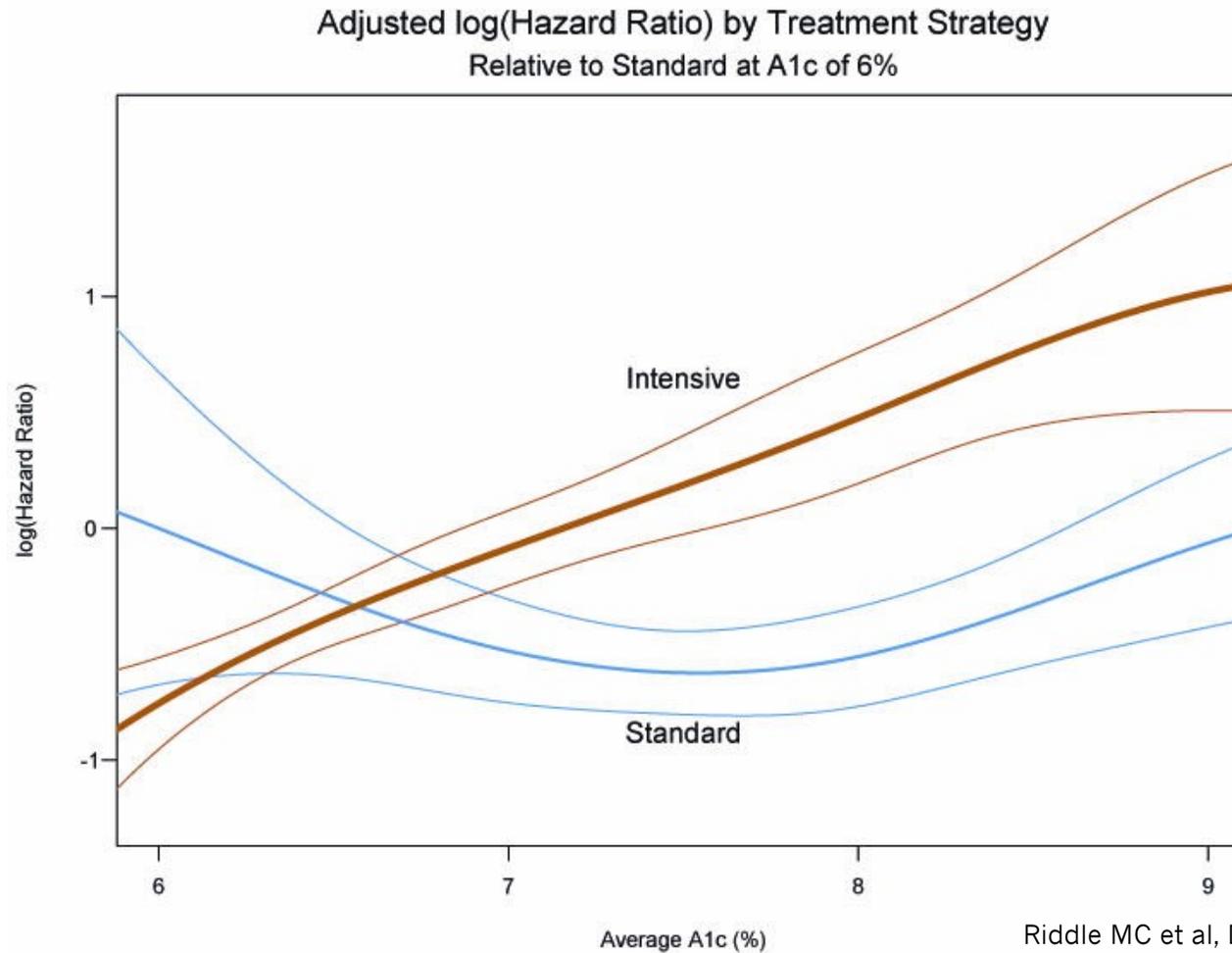
- Données UKPDS, 10 ans après fin de l'étude
 - Evènements liés au diabète: - 12 % (p = 0,029)
 - Evènements microvasculaires: - 21 % (p = 0,046)
 - Rétinopathie: - 21 % (p = 0,015)
 - Développement d'une albuminurie : - 33 % (p = 0,00005)

Intensification = surmortalité !

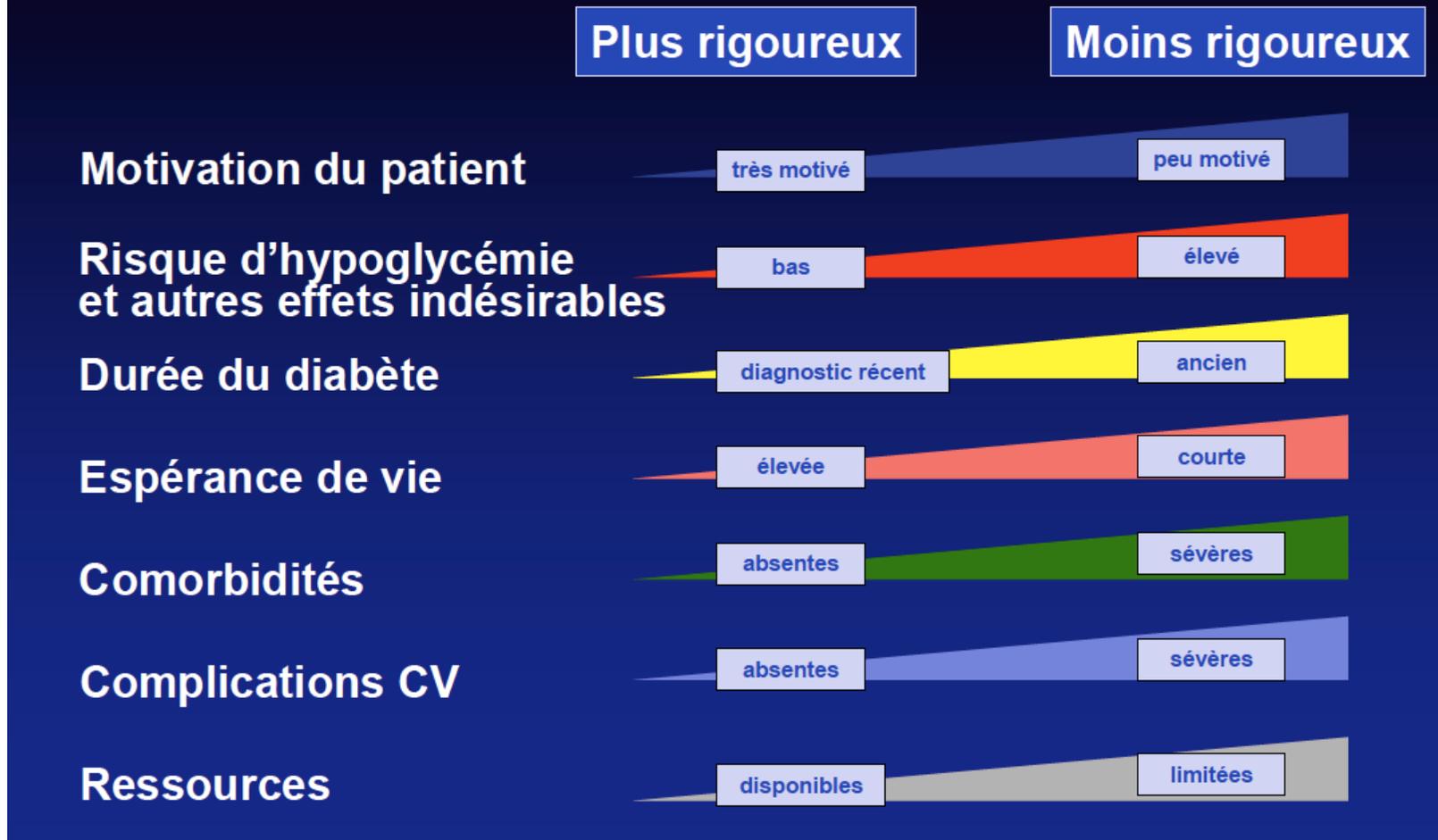
Discontinuation of the ACCORD glycemic trial



Intensification = surmortalité !



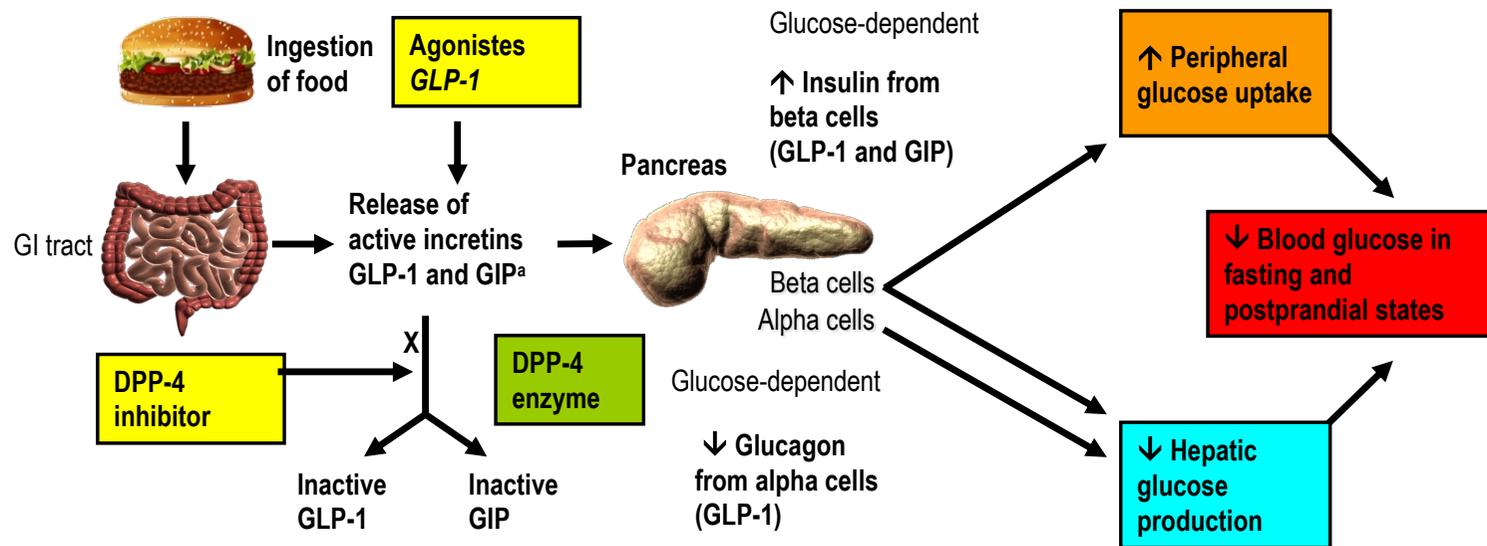
Éléments de décision dans la détermination des objectifs



Le traitement pharmacologique du DT2

- Sulfamidés
 - Glinides: Répaglinide (NovoNorm)
- Biguanides (Metformine)
- Thiazolidinediones (glitazones)
 - Pioglitazone
- Inhibiteur de l'alpha-glucosidase
 - Acarbose
- **Incrétines**
- **SGLT2i**

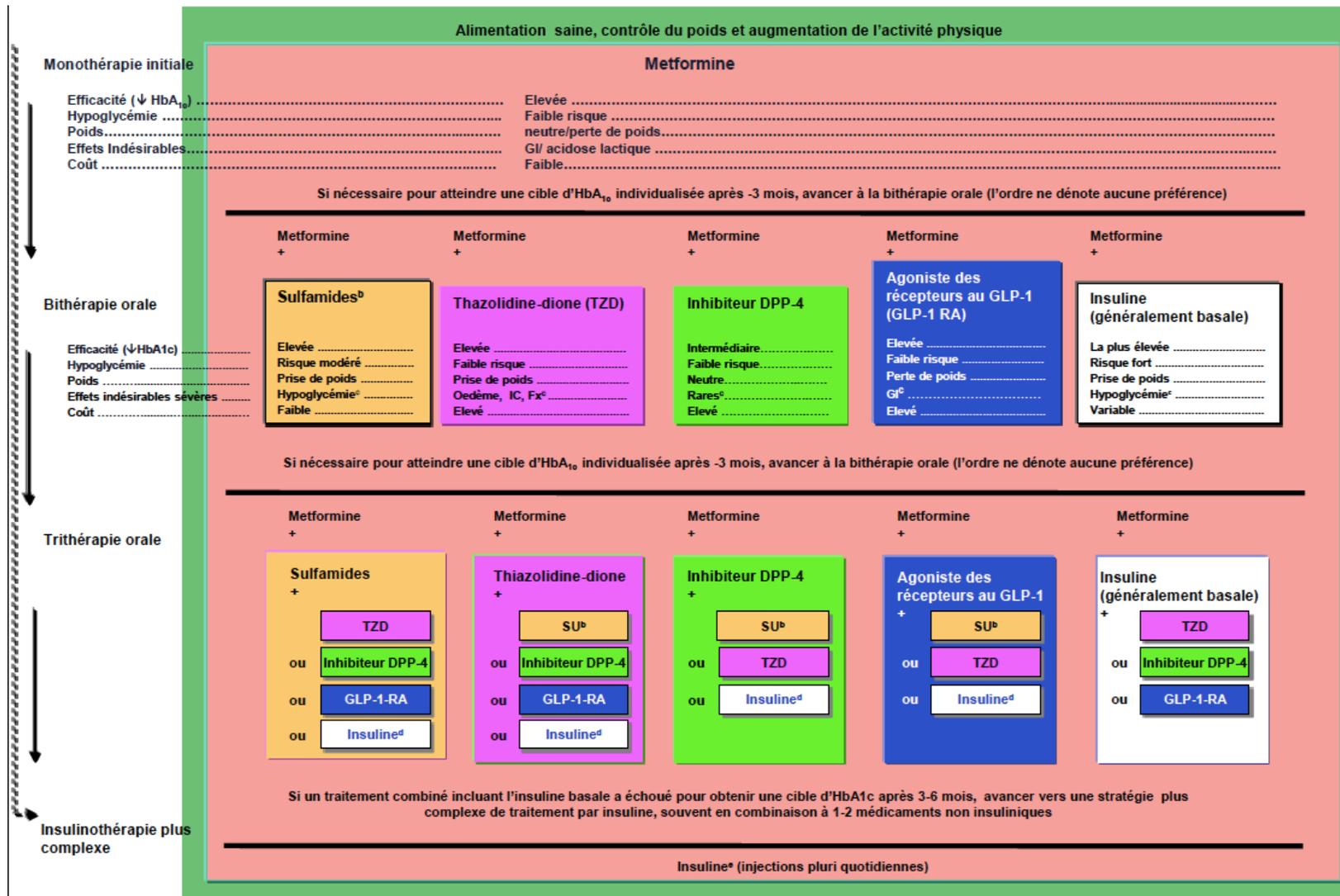
Traitements utilisant les propriétés du GLP-1



DPP-4=dipeptidyl peptidase-4; GIP=glucose-dependent insulinotropic peptide; GLP-1=glucagon-like peptide-1.

^aIncretin hormones GLP-1 and GIP are released by the intestine throughout the day, and their levels increase in response to a meal.

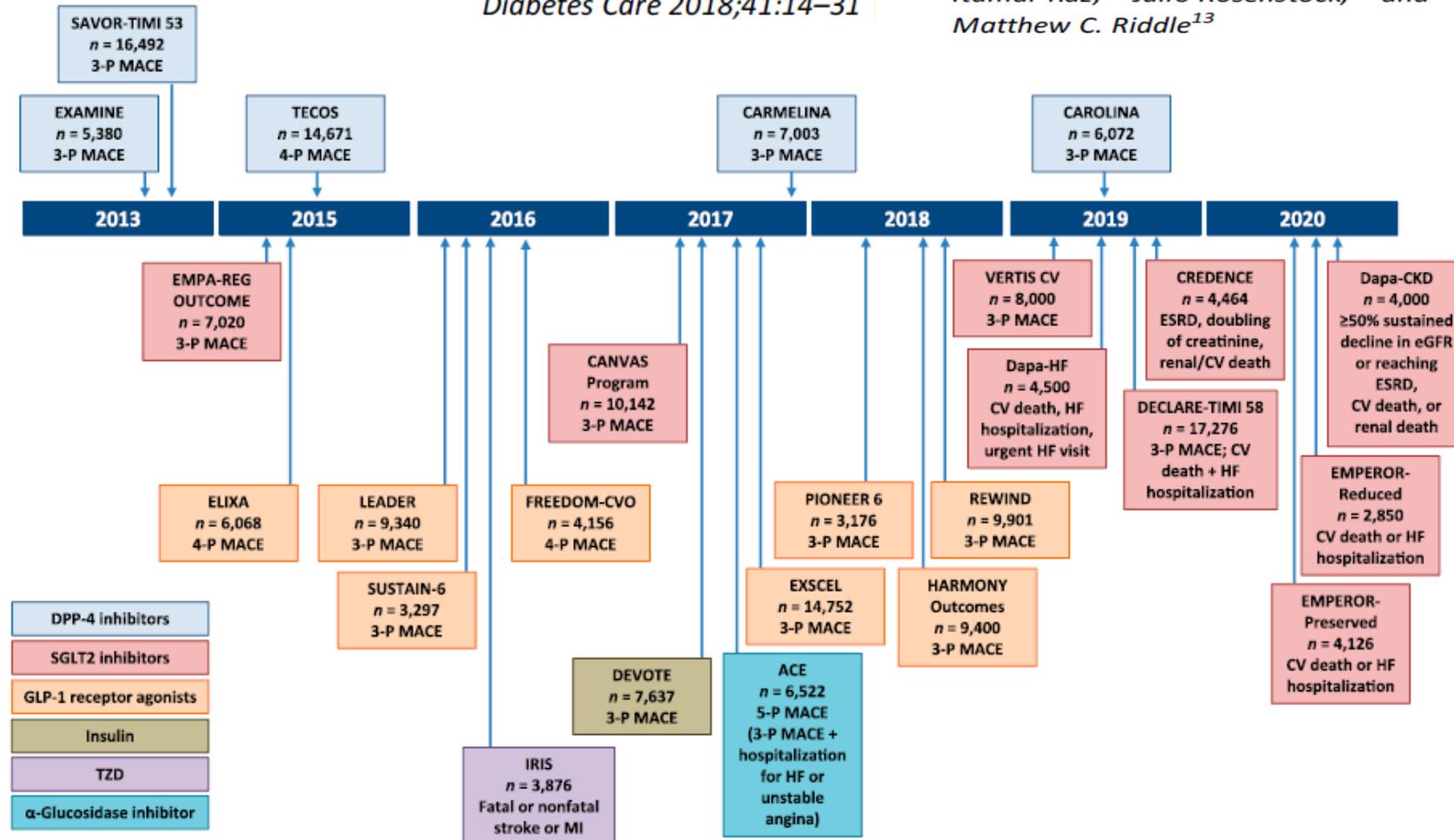
1. Kieffer TJ et al. *Endocr Rev.* 1999;20(6):876–913.
2. Ahrén B. *Curr Diab Rep.* 2003;3(5):365–372.
3. Drucker DJ. *Diabetes Care.* 2003;26(10):2929–2940.
4. Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18(6):430–441.



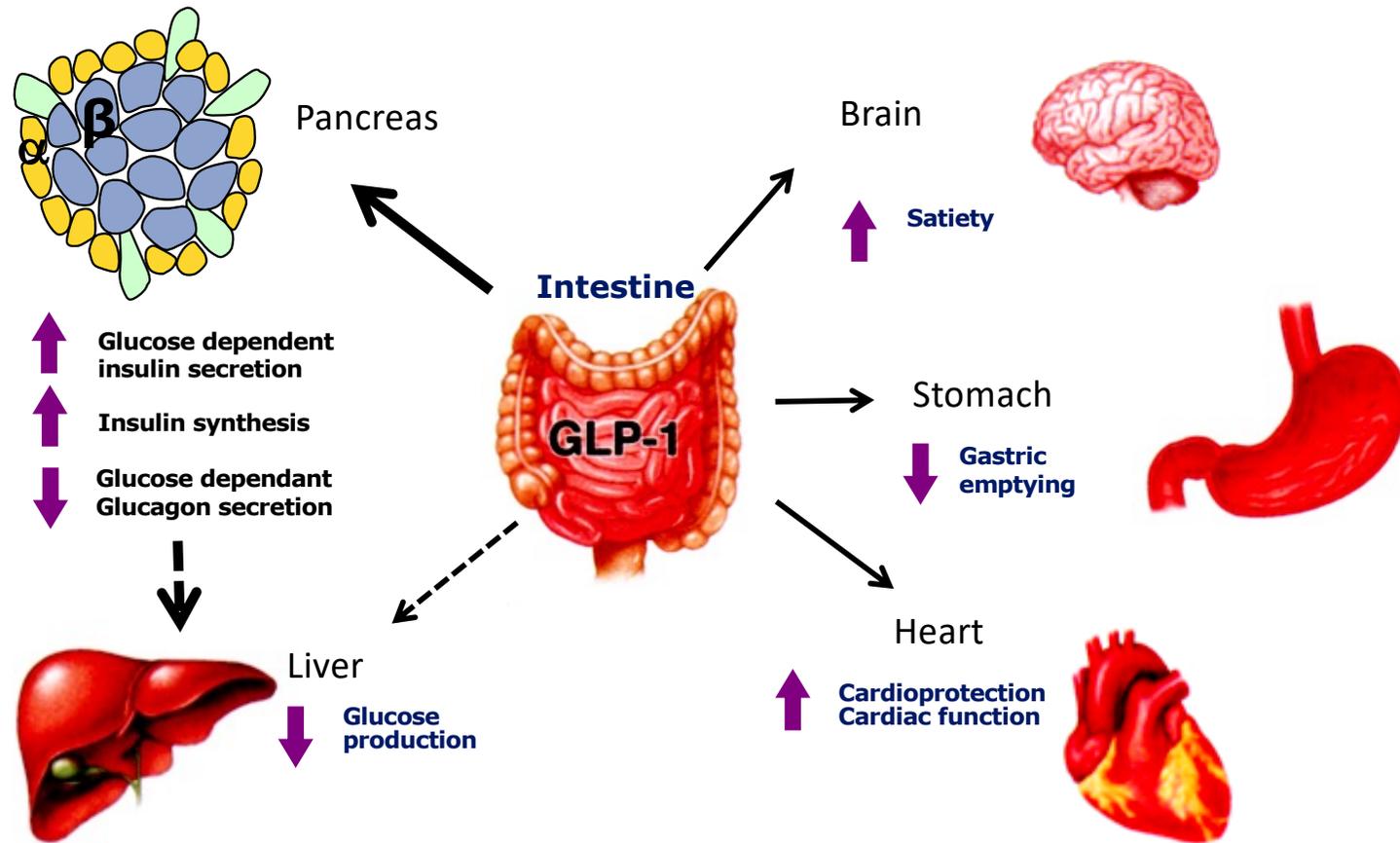
Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a *Diabetes Care* Editors' Expert Forum

Diabetes Care 2018;41:14–31

William T. Cefalu,¹ Sanjay Kaul,²
 Hertz C. Gerstein,³ Rury R. Holman,⁴
 Bernard Zinman,⁵ Jay S. Skyler,⁶
 Jennifer B. Green,⁷ John B. Buse,⁸
 Silvio E. Inzucchi,⁹ Lawrence A. Leiter,¹⁰
 Itamar Raz,¹¹ Julio Rosenstock,¹² and
 Matthew C. Riddle¹³



GLP-1: an incretin hormone with multiple direct effects on human physiology



Adapted from Baggio & Drucker. *Gastroenterol* 2007;132;2131-57

Résultats CV des études avec GLP1-RA

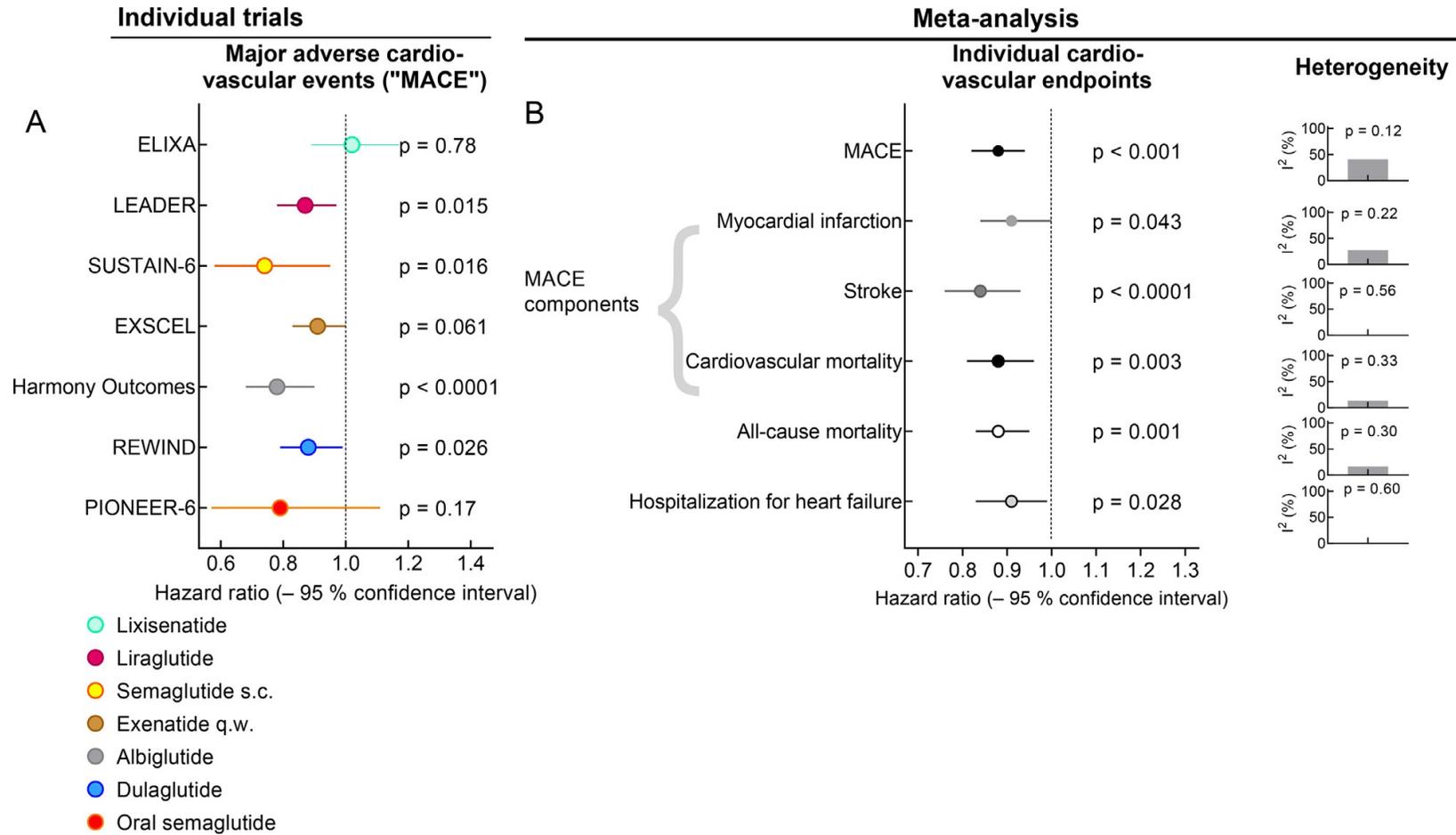


Figure 2. Principaux résultats (hasard ratio avec intervalle de confiance à 95 %) des quatre grandes études cardiovasculaires évaluant les effets des iSGLT2 sur les événements CV et rénaux.

En rose, différence non significative. En vert, différence statistiquement significative versus placebo.



Essais cliniques	Critères cardiovasculaires			Critères rénaux	
	MACEs	Décès CV	hIC	IRC (1°)	IRC (2°)
	EMPA-REG OUTCOME	0,86 (0,74-0,99)	0,62 (0,49-0,77)	0,65 (0,50-0,85)	0,54 (0,40-0,75)
CANVAS	0,86 (0,75-0,97)	0,87 (0,72-1,06)	0,67 (0,52-0,87)	0,60 (0,47-0,77)	0,60 (0,47-0,77)
DECLARE-TIMI 58	0,93 (0,84-1,03)	0,98 (0,82-1,17)	0,73 (0,61-0,88)	0,53 (0,43-0,66)	0,53 (0,43-0,66)
VERTIS CV	0,97 (0,85-1,11)	0,92 (0,77-1,11)	0,70 (0,54-0,90)	0,81 (0,63-1,04)	0,66 (0,50-0,88)

Scheen AJ , Delanaye P

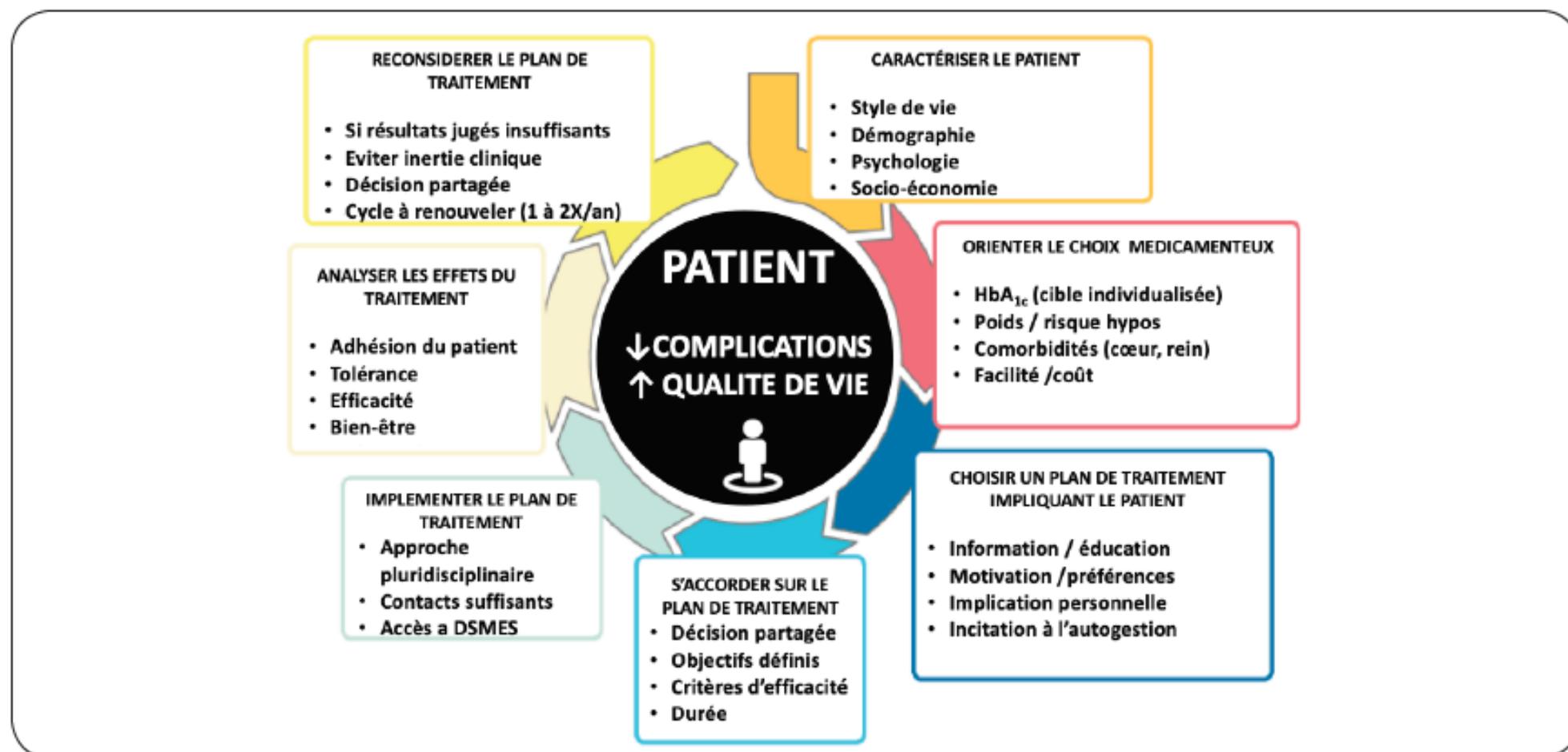
Rev Med Liege 2021, 76(3),186-194

CV : cardiovasculaire. hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque. IRC : insuffisance rénale chronique. MACEs : événements CV majeurs.

IRC (1°) : critère rénal composite combinant le doublement de la créatinine (EMPA-REG OUTCOME, VERTIS CV) ou la diminution du débit de filtration glomérulaire $\geq 40\%$ (CANVAS, DECLARE-TIMI 58) avec la progression vers l'insuffisance rénale terminale ou le décès d'origine rénale.

IRC (2°) : Homogénéisation du critère rénal composite prenant en compte la diminution du débit de filtration glomérulaire $\geq 40\%$ dans les 4 essais

Figure 1. Cycle de décision visant à optimiser la prise en charge d'un patient DT2



Le traitement du DT2: prise de position SFD 2021

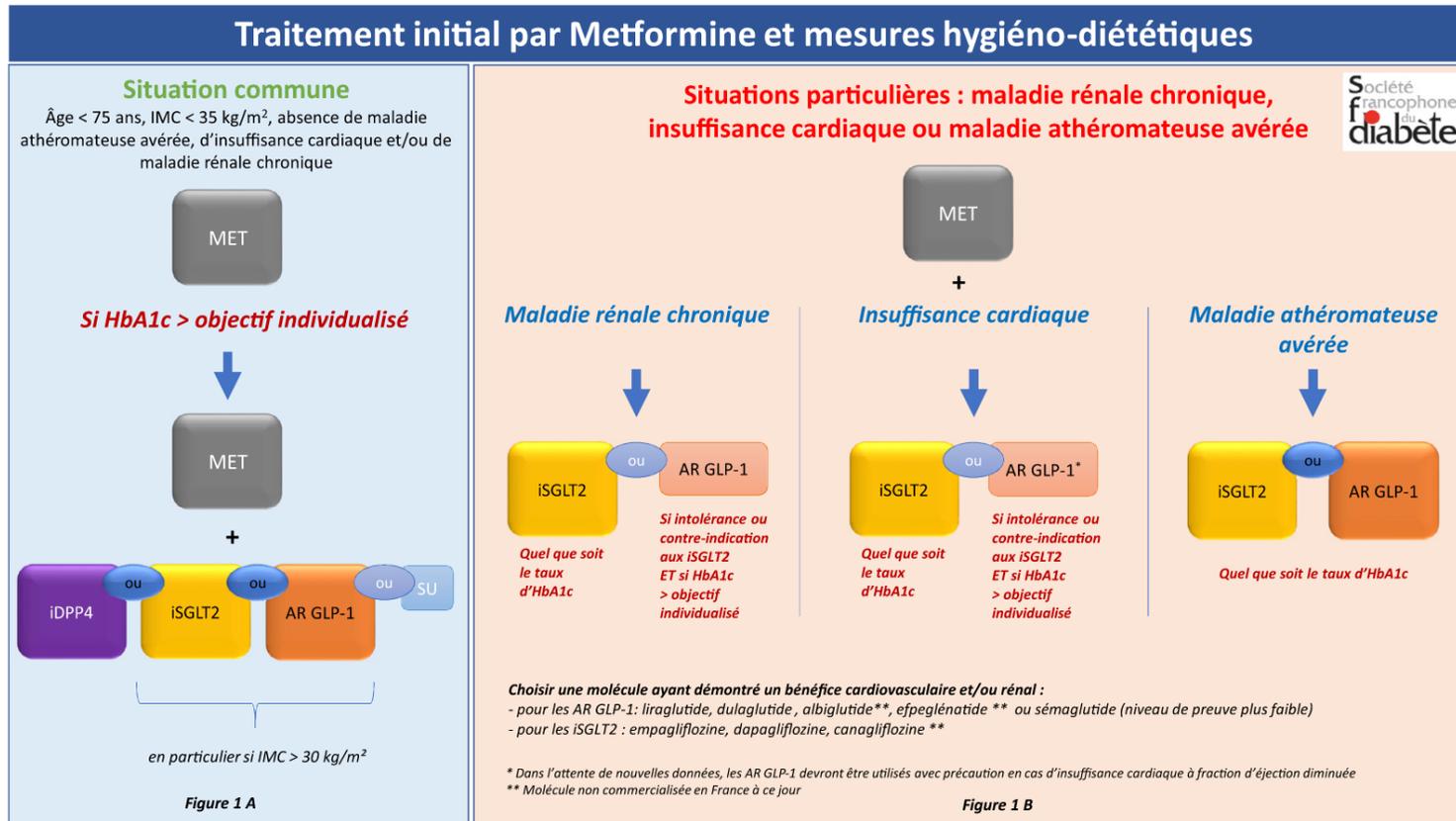


FIGURE 1

A. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée chez un patient en situation « commune ». B. Stratégie thérapeutique après modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée chez un patient présentant une maladie athéromateuse avérée et/ou une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique

Nouvelle classification du diabète chez l'adulte

6 variables cliniques (auto-AC, âge diagnostic, IMC, HBA_{1C}, fonction cellule B, résistance à l'insuline)

5 clusters principaux

- SAID: diabète auto-immun sévère
- SIDD: diabète insulino-déficient sévère
- SIRD: diabète insulino-résistant sévère
- MOD: diabète associé à une obésité modérée
- MARD: diabète associé à un âge moyen

Apports :

- Mécanismes sous-jacents, traitement adapté
- Risque de complications spécifiques
 - SIDD et risque de RPD
 - SIRD et MRC

Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:361:69

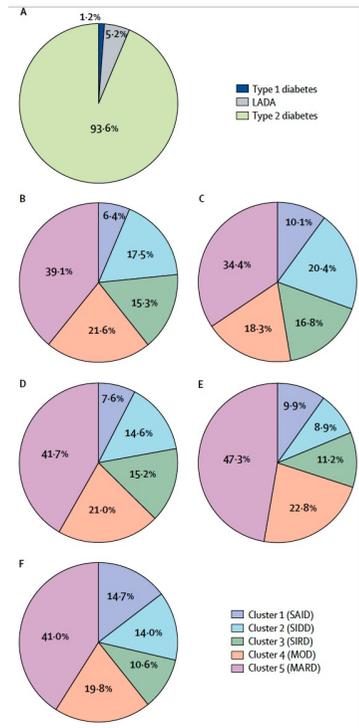
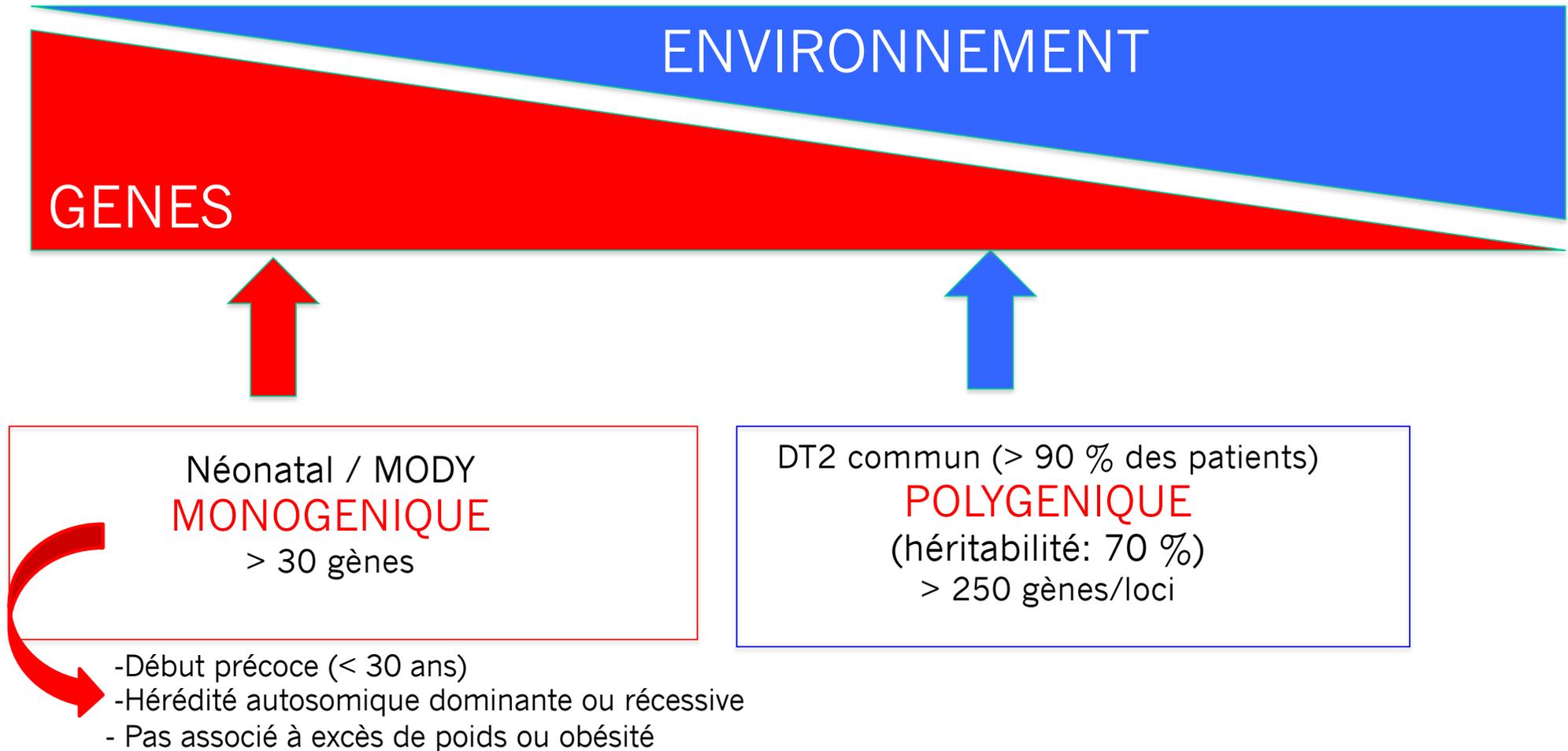


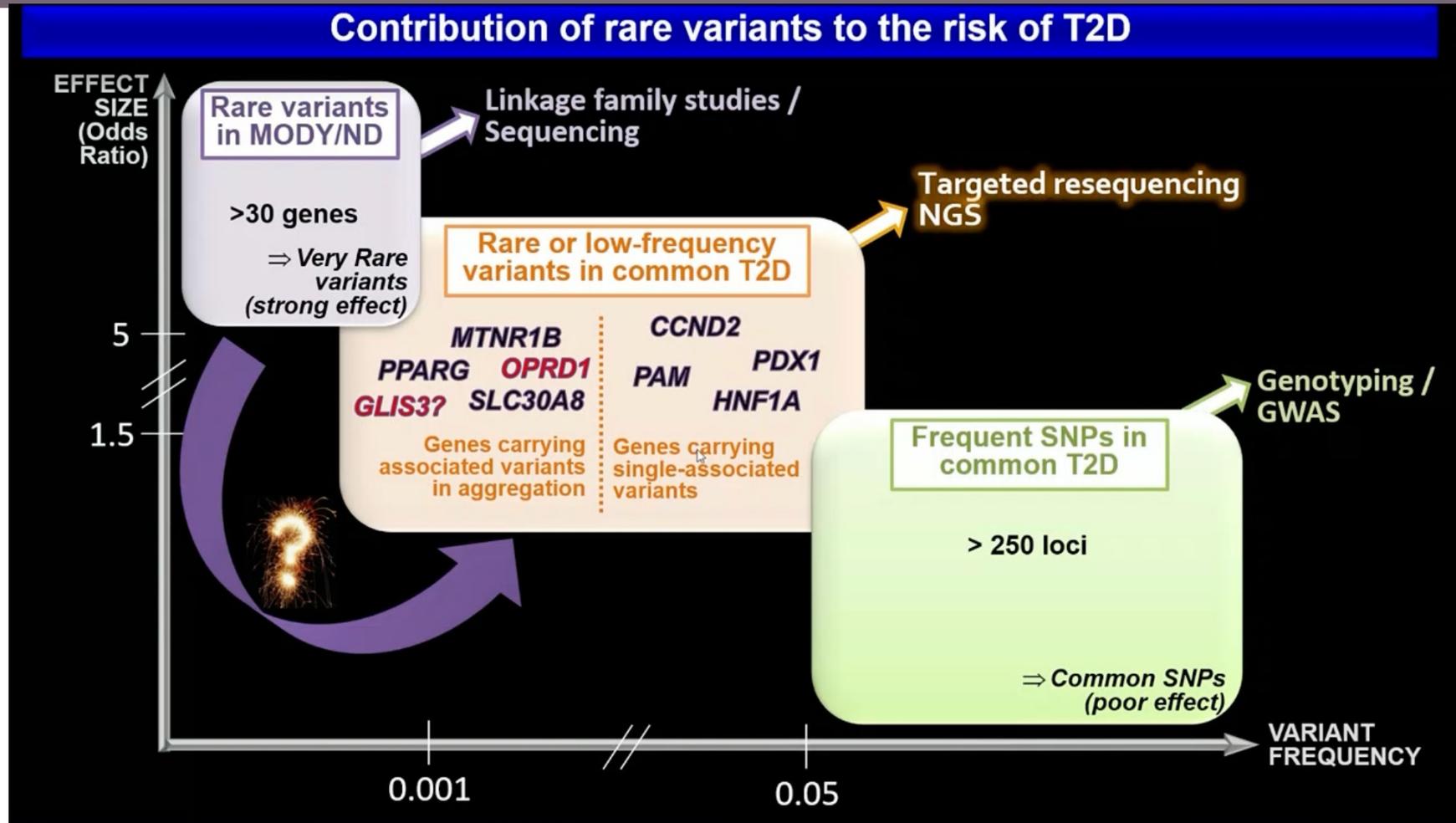
Figure 1: Patient distribution according to method of classification (A) Distribution of ANDIS patients (n=8980) according to traditional classification. (B) Distribution of ANDIS patients (n=8980) according to k-means clustering. (C) Distribution of patients in the Scania Diabetes Registry (n=1466) according to k-means clustering. (D) Distribution of patients in the All New Diabetics in Uppsala cohort (n=844) according to k-means clustering. (E) Distribution of DIREVA patients with newly diagnosed diabetes (n=878) according to k-means clustering. (F) Distribution of DIREVA patients with longer-term diabetes (n=2607) according to k-means clustering. LADA=latent autoimmune diabetes in adults. SAID=severe autoimmune diabetes. SIDD=severe insulin-deficient diabetes. SIRD=severe insulin-resistant diabetes. MOD=mild obesity-related diabetes. MARD=mild age-related diabetes.

Le diabète de type 2 est génétiquement hétérogène



D'après Ph. Froguel

Génétique et diabète de type 2



Génétique et diabète de type 2

	Deficiency	Duration of diabetes (until diag.)	BMI	Initial treatment	Treatment after genetic diagnosis
#1	<i>HNF1A</i>	33 yrs	26.5	Insulin, metformin, DPP-IV inhibitor	DPP-IV inhibitor, glicazide (SU)
#2	<i>HNF1A</i>	7 yrs	22.1	Metformin	Glicazide (SU)
#3	<i>HNF4A</i>	5 yrs	29.7	Metformin	Glicazide (SU)
#4	<i>GCK</i>	6 yrs	26.5	Glicazide (SU)	-
#5	<i>GCK</i>	6 yrs	17.4	Metformin	-

Génétique et diabète de type 2: PRECIDIAG

Contribution des variants rares au risque de DT2

- 67 % des patients avec variants mutagènes HNF1A sont traités par insuline
 - Traitement possible par ADO
- 82 % des patients variants mutagènes GCK sont traités par ADO et/ou insuline
 - Probablement inutile

Etude de la cohorte de patients DT2 (\approx 4600) suivis au CHU de Liège (collaboration EGID, Lille, Ph Froguel & A. Bonnefond)

- Etude intervention si découverte d'un gène actionnable MODY
- Evaluation des conséquences cliniques et économiques d'une recherche génétique systématique comparé à un prise en charge conventionnelle

Le traitement du diabète de type 2 en 2022

- 1) Centré sur le patient (situations très hétérogènes)
- 2) Prise en en charge précoce de l'hyperglycémie (mémoire métabolique)
- 3) Transition d'une vue uniquement glucocentrique privilégiant les aspects métaboliques (HbA_{1c}, hypos, poids) vers une vue ciblant le profil de complications cardiovasculaires et rénales
- 4) Nouvelle classification du diabète
- 5) Apport de la génétique (médecine de précision)