



Pr Jacques Philippe
Genève



Pr Roger Lehmann
Zürich

FLASH POINT : DIABÈTE

Vignette clinique

Quelles sont les options disponibles pour réduire l'HbA1c ?

Situation de départ :

Un administrateur financier de 63 ans avec une activité sédentaire correspondante souffre depuis 6 ans de diabète de type 2 avec la complication d'une polyneuropathie périphérique. Il fume 20 cigarettes par jour (40 UPA). Actuellement, il souffre de douleurs au bas de la jambe droite pendant la marche rapide, qui disparaissent au repos.

Anamnèse familiale :

Le père est mort d'une crise cardiaque à l'âge de 55 ans.

Médication actuelle :

Metformine 1-0-1
Aspirine Cardio 1-0-0

Statut :

Examen physique :

taille 175 cm, 87 kg, IMC 28,4 kg/m², TA 163/98, pouls 78/min, réflexe achilléen -/-, sens vibratoire 1. MTP 2/8 des deux côtés.

Examen en laboratoire :

HbA1c 8,3%, cholestérol total 5,2, cholestérol HDL 0,8, cholestérol LDL 3,4, triglycérides 2,1, eGFR 54 ml/min, albumine/créatine 4,1 mg/mmol.

Quel est le meilleur traitement antidiabétique dans cette situation, quels sont les avantages et les inconvénients à considérer ?

1. Lequel des énoncés suivants s'applique à la thérapie et à la situation actuelles ?

- A. La dose quotidienne de metformine doit être augmentée à au moins 2 g.
- B. L'activité assise prédispose à la prise de poids
- C. La chirurgie bariatrique pourrait être utilisée pour traiter le diabète, la dyslipidémie et l'obésité viscérale
- D. Ce pourrait être le diabète de type 1.

Les réponses A et B sont correctes : L'indication pour la chirurgie bariatrique est un IMC > 35.

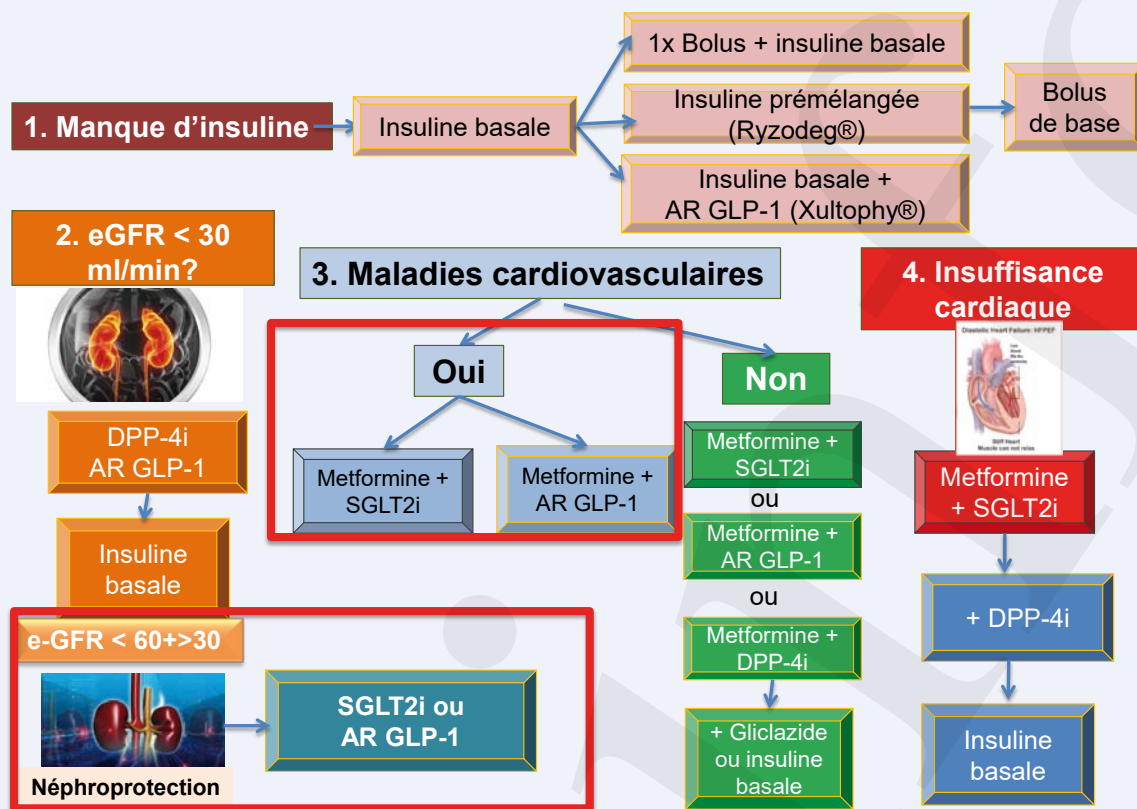
C'est un syndrome métabolique classique. Le risque de diabète de type 1 dans ce groupe d'âge est inférieur à 4 %.

2. Quelle thérapie préféreriez-vous pour ce patient en dehors de la metformine ?

- A. Inhibiteur SGLT-2
- B. Sulfonylurée
- C. Inhibiteur DPP-4
- D. Analogue du GLP-1
- E. Combinaison d'AR GLP-1 et d'insuline basale
- F. Glitazone

Les réponses A et D sont correctes Les inhibiteurs SGLT-2 sont néphroprotecteurs de l'e-GFR entre 30 et 60 ml/min. Les sulfonyl-urées entraînent presque toujours une prise de poids et une hypoglycémie. L'AR GLP-1 avec un IMC > 28 est remboursé par l'assurance maladie, le patient a probablement une maladie occlusive artérielle périphérique, donc l'AR GLP-1 est recommandé. L'association de l'insuline basale et de l'AR GLP-1 est encore trop précoce et présente un faible risque d'hypoglycémie. En cas d'activité assise: Prévention de la prise de poids. La glitazone comporte un risque de prise de poids et n'offre aucun autre avantage.

Recommandations suisses 2016



www.sgedssed.ch

Évolution

- ▶ En considérant le poids, le patient décide d'opter pour un AR GLP-1 (d'après l'étude LEADER, le liraglutide serait préférable, mais la perte de poids potentiellement supérieure et l'administration hebdomadaire parlent en faveur du sémaglutide (Ozempic®: 1mg s.c. par semaine)
- ▶ En plus:
 - Consultation nutritionnelle
 - Activité physique accrue (trajet de travail 2x20 min.)

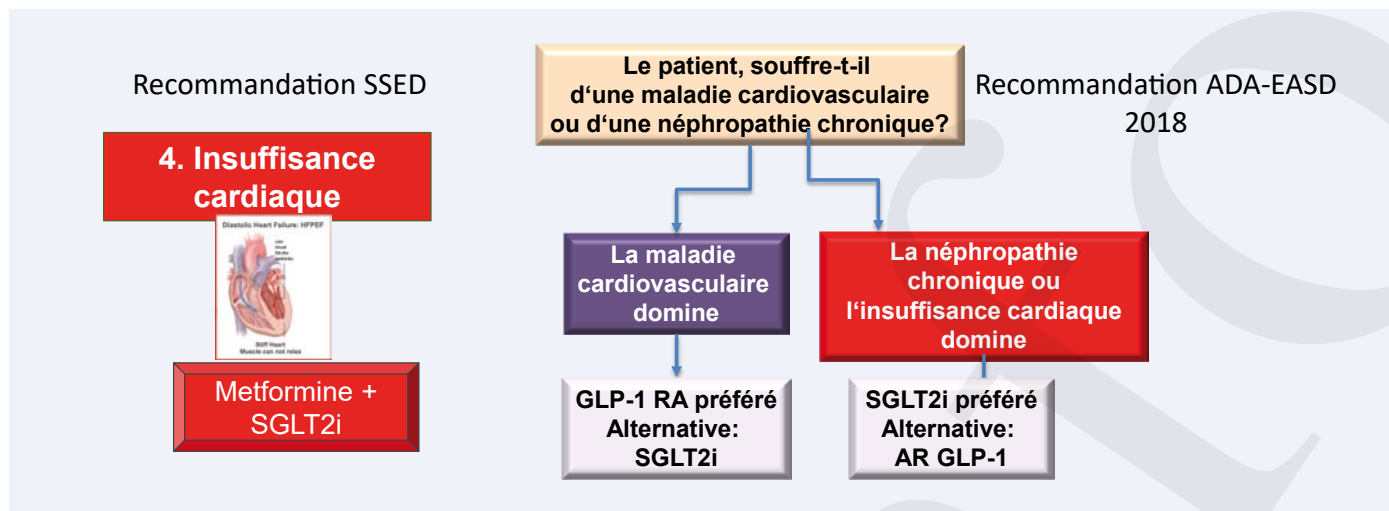
Date	Septembre 2018	Octobre 2018	Décembre 2018?
HbA1c (%)	8.3	7.5	6.7?
Poids corporel (kg)	87	83	79?
Metformine (mg/jour)	1000	2000	2000
Ozempic (mg/semaine)	0.25	0.5	1.0

3. Comment intensifieriez-vous le traitement (AR GLP-1 et metformine) si une insuffisance cardiaque (HFPEF) était diagnostiquée ?

- A. Ajout de sulfonylurée/glinide
- B. Ajout d'un inhibiteur DPP-4
- C. Insuline au coucher, éventuellement en combinaison avec un AR GLP-1 (Xultophy®)
- D. Ajout d'un inhibiteur SGLT-2

La réponse D est la meilleure :

Cependant, il se peut que ce choix devra être justifié pour l'assurance maladie.



Quels autres facteurs faut-il prendre en compte ?

- Le traitement de la tension artérielle ne doit pas être négligé. Une valeur cible de $< 140/90$ mm Hg est recommandée, même si la perte de poids, les analogues de l'AR GLP-1 et les inhibiteurs SGLT-2 diminuent aussi légèrement la tension artérielle.
- Une LDL de 3,4 mmol/l est également supérieure à la valeur cible de 1,8 mmol/l car le patient est également atteint de PAVK (maladie cardiovasculaire).
- Un traitement combiné est recommandé, car il permet d'obtenir une meilleure adhérence : Inhibiteur de l'ECA, antagoniste du calcium et statine (p. ex. Triveram 10/10/40 mg 1-0-0).

Pr Jacques Philippe

Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Genève
Jacques.Philippe@hcuge.ch

Pr Roger Lehmann

UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Roger.Lehmann@usz.ch

+ Conflit d'intérêts :

Pr J. Philippe : subside de recherche de NovoNordisk et participation d'Advisory Boards et honoraires de conférencier avec Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca et Johnson & Johnson

Pr R. Lehmann : participation d'Advisory Boards et honoraires de conférencier avec Novo Nordisk, Sanofi, MSD, Boehringer Ingelheim, Servier et Astra Zeneca

Messages à retenir

- ◆ Si le traitement antidiabétique s'intensifie après le traitement à la metformine, il faut demander au patient s'il est atteint d'une maladie cardiovasculaire (p. ex. PAVK) et/ou d'une néphropathie chronique ou d'insuffisance cardiaque. Le patient veut aussi éviter la prise de poids et l'hypoglycémie. Les substances préférées dans ce groupe sont les AR GLP-1 (liraglutide > sémaglutide) ou les inhibiteurs SGLT-2 (empagliflozine, dapagliflozine, canagliflozine).
- ◆ La perte de poids peut être obtenue avec les analogues du GLP-1, mais l'indication n'est valable que pour un IMC > 28 , et avec les inhibiteurs SGLT-2. La plus grande perte de poids peut être vue avec une combinaison de ces substances. Toutefois, cette combinaison ne sera pas remboursée par les caisses maladie sans justification.
- ◆ Les personnes exerçant une profession responsable ou dangereuse ou conduisant fréquemment devraient préférer un traitement sans hypoglycémie (metformine, inhibiteurs DPP-4, analogues du GLP-1 et inhibiteurs SGLT-2).
- ◆ Les sulfonylurées entraînent souvent un gain de poids et/ou une hypoglycémie. Le plus grand danger pour l'hypoglycémie existe avec une combinaison de sulfonylurées et d'insuline (4 à 29 fois !!).
- ◆ Une thérapie multifactorielle doit être visée (y compris arrêter de fumer !!)

Recommandations de la SSED par rapport des thérapeutiques antidiabétiques

Classes et principes actifs	Produit	En association à metformine
Biguanides		
Metformine	Glucophage® ou génériques	
SGLT2i		
Canagliflozine	Invokana®	Vokanamet®
Dapagliflozine (fin 2018: DECLARE)	Forxiga®	Xigduo®XR
Empagliflozine	Jardiance®	Jardiance Met®
DPP-4i		
Alogliptine	Vipidia®	Vipdomet®
Linagliptine	Trajenta®	Jentaduet®
Saxagliptine	Onglyza®	Kombiglyze®XR
Sitagliptine	Januvia®, Xeluvia®	Janumet®, -XR*, Velmetia®
Cildagliptine	Galvus®	Galvumet®
Sulfonylurées		
Gliclazide	Diamicon® ou génériques	
Glibenclamide	Daonil®/ Semi-Daonil® ou génériques	Glucovance®/ -mite
Glimépiride	Amaryl® ou génériques	
		En association avec
AR GLP-1		
Exénatide	Byetta® (BID)	
Exénatide dépot	Bydureon® Pen (QSEM)	
Liraglutide	Victoza® (DIE)	+ Insuline Degludec: Xultophy®
Semaglutide		
Duraglutide (REWIND)	Trulicity® (QSEM)	
Analogues de l'insuline de longue durée		
Dégludec	Tresiba®	+ Liraglutid: Xultophy®
Detemir	Levemir®	
Glargine	Lantus®	
- Glargine 300 (étude BRIGHT)	Toujeo® SoloStar®	(Substance testée insuline Lantus® mais non en triple concentration = Toujeo®)
- Biosimilaire de glargine	Abasaglar®	
Insuline humaine de durée moyenne		
NPH	Huminsulin® Insulatard®	
Analogues de l'insuline de courte durée		
Lispro	Humalog®	
Aspart	NovoRapid®	
Glulisine	Apidra®	
Mixtes avec analogues de l'insulines lentes et rapides ou NPH		
Lispro	Humalog®	Humalog® mix (NPH)
Aspart	NovoRapid®	NovoMix® (NPH)
Dégludec/Aspart	NovoRapid®	Ryzodeg® (Degludec)

Les médicaments marqués en **rouge** ont de meilleures preuves pour réduire la mortalité et les complications micro- et macrovasculaires. Il convient donc de les préférer. Il existe des études de critères d'évaluation cardiovasculaires sur les substances marquées en **bleu**.