

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 4 Juin 2024

Nouveautés dans le diabète de type 1 et 2

Dr Christophe Kosinski, Dr Karim Gariani

La gestion du diabète de type 2 comme de type 1, a bien évolué durant les dernières années.

Mesure de la glycémie

La méthode classique proposée est la glycémie capillaire, surtout lors d'insulinothérapie intensive, à raison de 2 à 6 piqûres par jour, 365 jours par an.

Les méthodes alternatives sont donc très appréciées...freestyle libre, Descom G6 ou G7....ceux-ci fonctionnent avec un capteur implanté en sous-cutané et un transmetteur sous forme de patch par-dessus, qui transmet à un moniteur, habituellement un smartphone.

L'algorithme peut prédire une hausse ou une baisse de la glycémie dans les prochaines minutes, ce qui permet au patient de mieux anticiper.

Cela permet de voir en consultation la glycémie des derniers mois/jours/heures en continu, et d'observer facilement quelles sont les modifications de traitement à opérer.

La mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) devient peu à peu caduque, remplacée par le temps passé dans la cible glycémique. L'HbA1c étant une moyenne des trois derniers mois, elle pourrait être bonne, alors que le patient passe d'extrêmes hypo à hyperglycémies.

Somme toute, une grande amélioration de la qualité de vie des patients ainsi qu'une bonne réduction du risque d'hyperglycémie.

D'autres méthodes futuristes de mesure de la glycémie font parler d'elles: montres connectées, tatouages intelligents, lentilles google, lunettes qui prélèvent la transpiration des tempes... mais celles-ci ne sont ni validés ni fiables. A éviter.

Pompes à insuline

Ci-contre, la première pompe à insuline fonctionnelle. Pour beaucoup, c'est l'image qui reste: un fardeau complexe.

Aujourd'hui, il s'agit pourtant d'un petit appareil, avec ou sans écran, une réserve ou une cartouche d'insuline et une tubulure connectée à un cathéter sous-cutané, qui diffuse en continu.



Le cathéter est changé tous les 3 ou 7 jours, ce qui change considérablement des injections répétées journalières. Certains peuvent être détachés pour la douche ou le sport.



Les dernières générations de pompes, les systèmes à boucle fermée "hybride", adaptent le bolus d'insuline en fonction de la prédiction d'augmentation ou de diminution de la glycémie. Ces appareils permettent une amélioration drastique de la qualité de vie, avec une diminution de l'angoisse liée aux injections, une amélioration du sommeil, et un meilleur contrôle du diabète, moins d'hypoglycémies, d'hospitalisations...

Le coût financier est important, avec 3 à 7 mille CHF par an selon le type de pompe, qui est presque entièrement pris en charge par l'assurance de base.

Pancréas "bioartificiel"

Vertex prend des cellules souches qui sont différenciées en cellules β . Un des rares centres au monde qui propose ce traitement se trouve aux HUG → karim.gariani@hug.ch, fadi.haidar@hug.ch.

Ces cellules sont soit infusées à la manière d'une transplantation d'îlots, soit au travers d'une capsule sous cutanée. Ces traitements sont encore en étude de phase 2.

Peut-on éviter ou ralentir le diabète de type 1?

L'hypothèse dans l'histoire naturelle du DT1 est qu'initialement 100% des cellules β sont fonctionnelles, et qu'une agression extérieure (infection majeure, ménopause, covid...) provoque un stress qui active l'auto-immunité, soit une production d'auto-anticorps.

Le patient passe alors de l'insulinite silencieuse au diabète, qui se présente lorsque seules 10% des cellules β sont fonctionnelles → hyperglycémies, acidocétose...

Après cela, certains cas présentent une petite période de rémission, avec une reprise transitoire de la production, observable en mesurant le peptide C.

De nombreuses molécules sont en développement pour agir autour de cette période et ralentir la perte de fonction des cellules β .

Verapamil

Cet anticalcique plutôt utilisé pour ralentir la fréquence cardiaque, montre un effet bénéfique sur les cellules β dans cet [essai](#) randomisé contrôlé de 88 patients de 7 à 17 ans, avec une production plus élevée de peptide C à 52 semaines sous vérapamil oral 1x/jour.

Les résultats de l'étude sur les adultes sont attendus.

Golimumab

C'est un anti-TNF qui agit contre la mort cellulaire de la cellule β .

[L'étude de phase 2](#), sur 84 patients de 6 à 21 ans, avec une injection SC 1x/jour durant 1 an, montre un ralentissement du déclin, avec plus de peptide C produit, de meilleures glycémies, un besoin en insuline réduit.

Le développement du produit est suspendu, probablement à cause du prix, et ne sera probablement pas mis sur le marché.

Teplizumab

Il agit sur l'inflammation, très en amont du déclin, même lors de DT1 préclinique.

[L'étude de phase 3](#), comprend 217 participants de 8 à 17 ans qui reçoivent une injection IV 2x12 jours sur 6 mois.

Elle montre un maintien de production de peptide C, avec un besoin diminué d'insuline et plus de temps passé dans la cible glycémique.

Les résultats sont si bons qu'il est approuvé par la FDA et se trouve maintenant sur le marché américain pour la prévention du DT1 en cas de haut risque ou lors de diagnostic précoce avec production préservée, soit chez l'enfant.

Le traitement coûte 140 000 à 200 000 USD par année...

Baricitinib

Cet anti-CD3 est testé dans une [étude de phase 2](#) sur 91 participants âgés de 10 à 30 ans, avec une prise orale 1x/j pendant 48 semaines.

Elle montre également un ralentissement du déclin β , une meilleure HbA1c ainsi qu'une diminution du besoin en insuline.

Les résultats sont très prometteurs et pourraient permettre d'éviter les injections de teplizumab.

A retenir

- résultats prometteurs
- changement de paradigme du traitement en cas de DT1 nouvellement diagnostiqué
- aucun traitement mis sur le marché, sauf teplizumab aux USA
- aucun traitement validé en Suisse
- verapamil: traitement off-label, étude en cours chez les adultes

Diabète de type 2

Rappel des recommandations Suisse

- Style de vie essentiel: activité physique, nutrition...
- Metformine: pierre angulaire
- analogues du GLP1 ou SGLT2 inhibiteurs, à prescrire plutôt rapidement
- Insuline à considérer à tout moment
- Sulfonylurés en 5^{ème} position, à ne plus trop introduire.

Protection rénale

La finérénone, disponible depuis une année, est un antagoniste du récepteur au minéralocorticoïde qui est non-stéroïdien, contrairement à la spironolactone et l'éplérénone, ce qui le rend plus spécifique. Il présente probablement moins d'effets indésirables.

L'étude [FIDELITY](#) analyse deux grandes études randomisées contrôlée chez 13 mille patients DT2 avec atteintes rénales variées. → intervention sous finérénone et traitement standard (iSRAA), sur 3 ans, avec issues cardiaques et rénales.

Les résultats montrent une progression réduite de 23% de l'insuffisance rénale (NNT=60), ainsi qu'une réduction de 14% de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire sous finérénone (NNT= 46).

La molécule fait maintenant partie des recommandations internationales, à ajouter en deuxième ligne après les iSGLT2, lors de persistance de l'albuminurie ou d'intolérance aux iSGLT2. → 10-20 mg selon la fonction rénale + surveillance de la kaliémie à 1 mois puis 4.

Semaglutide

Après de nombreuses données indirectes, l'étude [FLOW](#) vient confirmer l'effet néphroprotecteur du semaglutide en cas de néphropathie diabétique. → protection rénale et cardiaque assurée sous 1mg, avec réduction de la mortalité cardiovasculaire.

Tirzepatide

C'est un agoniste double qui agit sur le GLP-1 et sur le GIP, avec une injection/semaine à titrer progressivement. Plusieurs études sont sorties.

[SURPASS-2](#) compare tirzepatide (5,10 ou 15 mg) et semaglutide (1mg) 1x/sem.

L'Hba1c est mieux préservée aux 3 dosages de tirzepatide que sous semaglutide, et la perte de poids est plus importante: -6kg sous semaglutide, -7 à 12kg sous tirzepatide.

Pour réduire l'Hba1c en cas de DT2, le tirzepatide est donc supérieur. Il n'est pas automatiquement remboursé, il faut faire une demande spécifique à l'assurance.

A plus haute dose, le semaglutide (→ 2,4 mg/1xsem), permet une réduction du poids de près de 15kg chez des patients en surpoids non diabétiques, ainsi qu'une protection cardiaque significative chez ces même patients, comme le montre l'étude [SELECT](#).

Ce traitement est remboursé sur 3 ans max, sous certains critères, lorsque la demande est faite par un endocrinologue ou spécialiste de l'obésité.

Insuline hebdomadaire Idocec

Cette molécule va probablement changer la pratique. Plusieurs études randomisées sont prometteuses. [ONWARDS-1](#) (phase 3) compare une insuline quotidienne à celle-ci, et montre des besoins en insuline similaires, avec une stabilisation de l'hba1c supérieure sous Idocec.

Le temps dans la cible glycémique est le même, mais il a un risque plus élevé d'hypoglycémie, et cela cause des inquiétudes pour la gestion des changements brutaux de besoins en insuline (hospitalisation). Prix pas encore annoncé.

Dans le futur, une injection insuline hebdomadaire/semaglutide pourrait être disponible.

NB: agoniste de GLP1 et surpoids > 75ans → peut être bénéfique si l'obésité n'est pas sarcopénique, à prescrire au cas par cas.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch