

Que faire après la metformine ?



Liens d'intérêt

L'orateur déclare avoir effectué des interventions ponctuelles à la demande de la plupart des firmes pharmaceutiques commercialisant des médicaments destinés au traitement des diabétiques et en particulier les laboratoires :

Astra Zeneca, BD, BMS, Boehringer Ingelheim, GSK, Merck Lipha, MSD, Novartis, Lilly, Novo Nordisk, Roche, Jansen, Sanofi

HAS 2013

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Mesures hygiéno-diététiques et éducation du patient

Monothérapie

Bithérapie

Trithérapie

Insulinothérapie

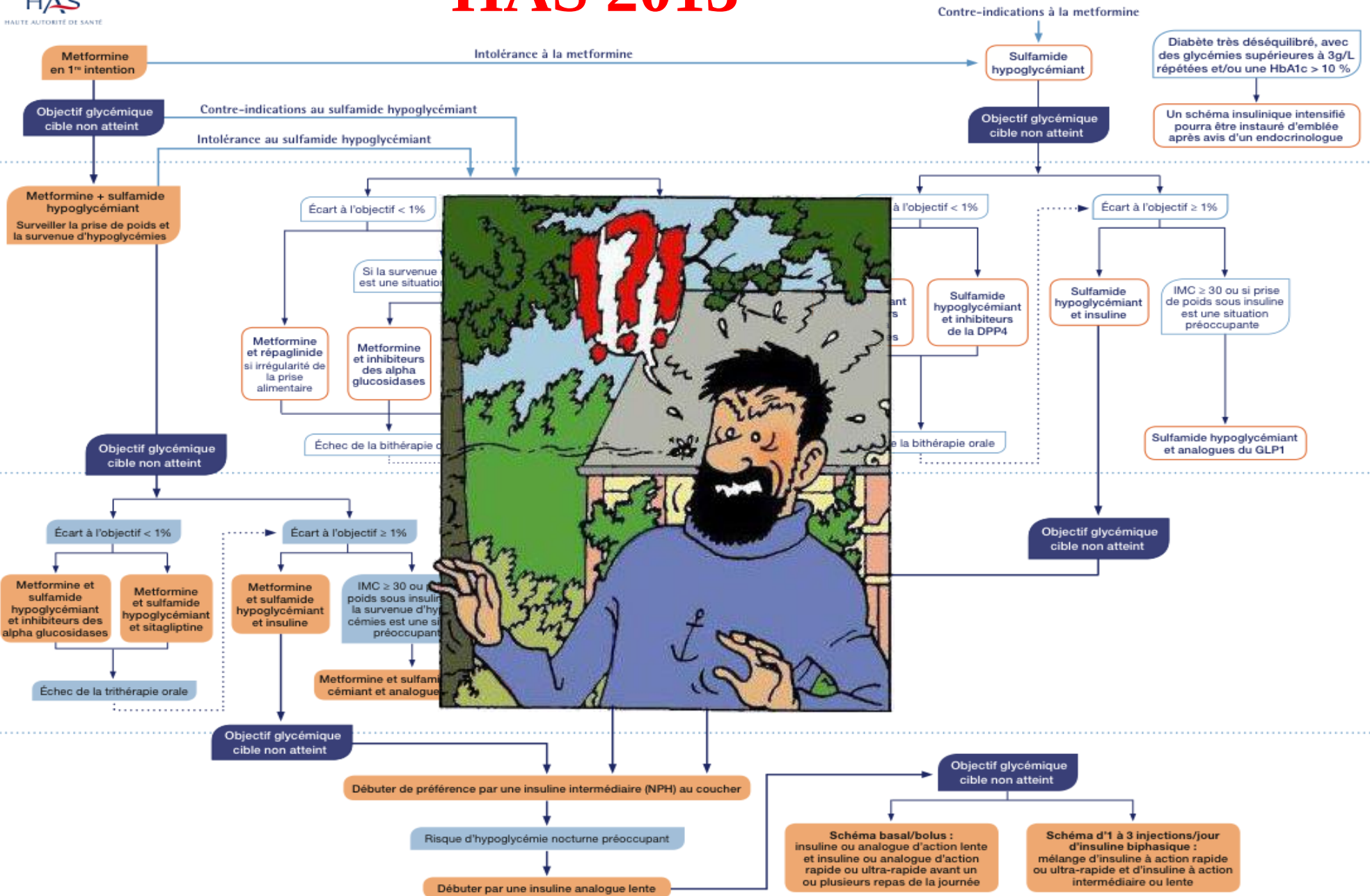
Monothérapie

Bithérapie

Trithérapie

Insulinothérapie

Mesures hygiéno-diététiques et éducation du patient



Stratégie médicamenteuse chez le DT2 ¹

(d'après les recommandations HAS 2013)

Mesures hygiéno-diététiques et éducation du patient

Monothérapie

Metformine

Bithérapie

**Objectifs glycémiques
non atteints**

Sulfamides

Stratégie médicamenteuse chez le DT2¹

(d'après les recommandations HAS 2013)

Mesures hygiéno-diététiques et éducation du patient

Monothérapie

Metformine

Bithérapie

Objectifs glycémiques non atteints

Sulfamides

intolérance
aux sulfamides

contre-indications
aux sulfamides

Ecart à l'objectif < 1%

Ecart à l'objectif ≥ 1%

en cas d'hypoglycémie

**Echec de la
bithérapie orale**

en cas d'IMC ≥ 30, prise
de poids sous insuline,
hypoglycémies

Glinides

**Inhibiteurs
α-glucosidase**

I DPP4

**Insuline
basale**

**Analogue du
GLP-1**

non recommandé
chez le sujet âgé

Prise de position ADA – EASD 2012

les objectifs glycémiques doivent être individualisés

Diabetologia

DOI 10.1007/s00125-012-2534-0

POSITION STATEMENT

Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

S. E. Inzucchi • R. M. Bergenstal • J. B. Buse •
M. Diamant • E. Ferrannini • M. Nauck • A. L. Peters •
A. Tsapas • R. Wender • D. R. Matthews

Reviews/Consensus Reports/ADA Statements

POSITION STATEMENT

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

SILVIO E. INZUCCHI, MD¹
RICHARD M. BERGENSTAL, MD²
JOHN B. BUSE, MD, PHD³
MICHAELA DIAMANT, MD, PHD⁴
ELE FERRANNINI, MD⁵

MICHAEL NAUCK, MD⁶
ANNE L. PETERS, MD⁷
APOSTOLOS TSAPAS, MD, PHD⁸
RICHARD WENDER, MD⁹
DAVID R. MATTHEWS, MD, DPHIL^{10,11,12}

Définir des objectifs glycémiques en les centrant sur le patient

Pour la plupart des diabétiques :

HbA1c < 7% ce qui correspond à une glycémie moyenne de 1,50-1,60 g/l

Idéalement : **Glycémie à jeun** < 1,30 g/l

Glycémie Post- prandiale < 1,80 g/l

Chez des diabétiques de découverte récente,
bonne espérance de vie sans affection cardiovasculaire

HbA1c : 6% à 6,5%

Si cet objectif peut être atteint sans effet secondaire et sans hypoglycémie

Chez des diabétiques compliqués, à risque hypoglycémique
faible espérance de vie, avec des comorbidités
ou si les objectifs sont difficiles à atteindre

HbA1c : 7,5% à 8% et même un peu plus

Éléments de décision dans la détermination des objectifs

Prise de position ADA-EASD 2012

Motivation du patient

Risque hypoglycémique

Durée du diabète

Espérance de vie

Comorbidités

Complications CV

Ressources

Plus rigoureux

Moins rigoureux

Très motivé

peu motivé

bas

Elevé

Diagnostic récent

Ancien

Elevé

Courte

Absentes

Sévères

Absentes

Sévères

Disponibles

Limitées

Chez le sujet âgé
tenir compte aussi

Cognition, autonomie, dépression, état nutritionnel....

En cas d'échec de la Metformine

Les possibilités de traitements complémentaires

Alimentation équilibrée, contrôle du poids, activité physique

Metformine

Bithérapie

**Metformine
+
sulfamides
ou
répaglinide**

**Metformine
+
Pioglitazone**

**Metformine
+
I DPP4**

**Metformine
+
GLP-1**

**Metformine
+
Insuline
basale**

Efficacité
Hypoglycémie
Poids
Effets indésirables
Coût

Très bonne
Risque modéré
Gain
hypoglycémie
Faible

Très bonne
Faible risque
Gain
IC, fractures, K
Elevé

Intermédiaire
Faible risque
Neutre
Rares
Elevé

Très bonne
Faible risque
Perte de poids
Digestifs
Elevé

Excellente
Haut risque
Gain
Hypoglycémie
Variable

En cas d'échec de la Metformine

Personnaliser et évaluer les traitements

Etape 1

Metformine

Etape 2

**Metformine
+
sulfamides
ou
répaglinide**

Sujet poids normal
HbA1C élevée
Eviter Glibenclamide
(risque hypos++)

**Metformine
+
I DPP4**

Sujet à risque d'hypos
Sujet âgé?
CI sulfamides

Continuer si:
↓ HbA1C ≥ 0.5%
à 6 mois

**Metformine
+
GLP-1**

Sujet obèse:
IMC ≥ 35 ou
IMC > 30 avec comorbidités
Sujet à risque d'hypos

Continuer si:
↓ HbA1C ≥ 1.0% et
↓ poids ≥ 3%
à 6 mois

**Metformine
+
Insuline
bed time**

Déséquilibre glycémique
Majeur

Signes d'insulinopénie

CI aux ADOs

En cas échec de Metformine, le choix est large en théorie

Patient sous Metformine 2 g/j et HbA1C > 7%



**Majorer
les mesures
hygiéno-
diététiques**



**Titrer la
Metformine**



Sulfamide



**Inhibiteur
DPP4**



**Analogue
du GLP1**



Insuline

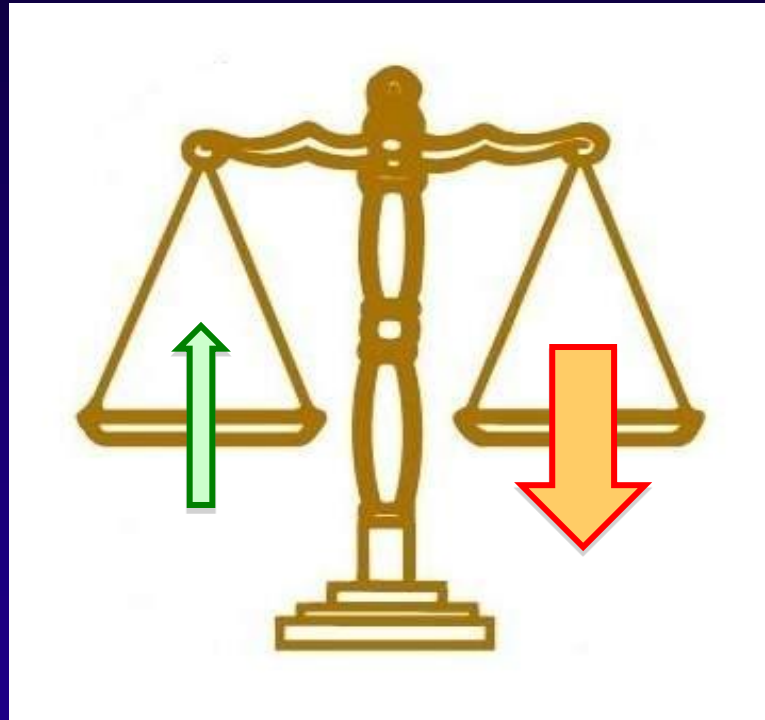
Majorer les mesures hygiéno-diététiques

Avantages

Facile en théorie

Peu coûteux

**Efficace en cas
de suivi rigoureux**



Inconvénients

**Peu efficace
à moyen terme**

**Difficile à mettre
en place
chez certains malades**

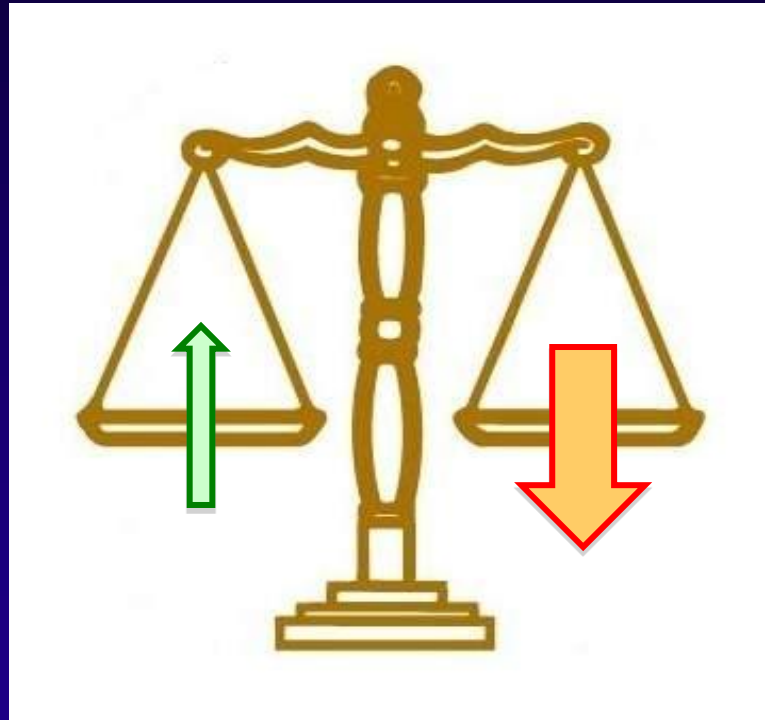
**Ce type d'intensification du traitement
est rarement efficace à moyen terme**

Titrer la Metformine

Avantages

Facile

Peu coûteux



Inconvénients

Peu efficace

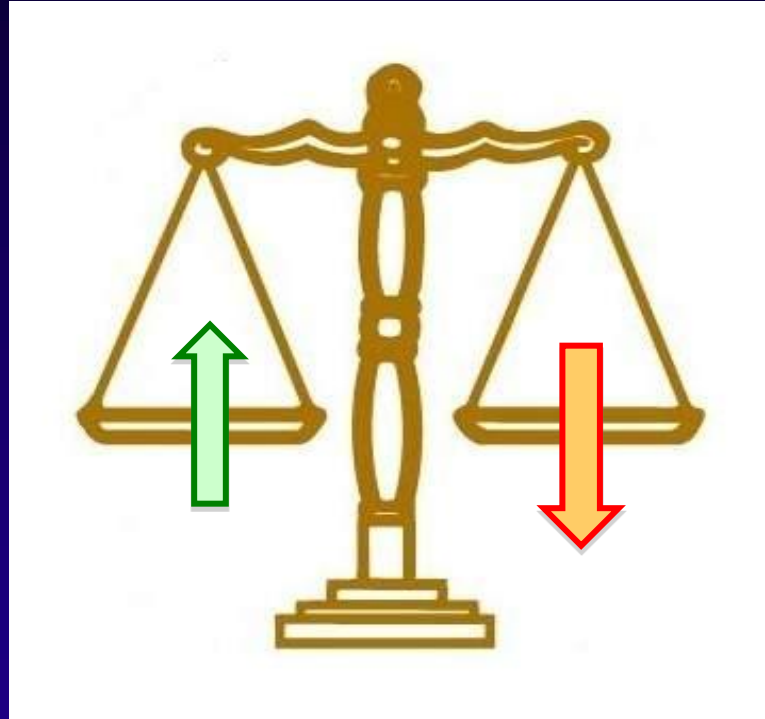
Majoration des prises
et
des signes digestifs

Ce type d'intensification du traitement n'est pas recommandé

Ajouter un Sulfamide

Avantages

Efficace
Médicaments
bien connus
Peu coûteux



Inconvénients

Prise de poids
Hypoglycémie
Faible durabilité ?

Recommandé
en France par la HAS

*Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique
du diabète de type 2. HAS ANSM Janvier 2013*

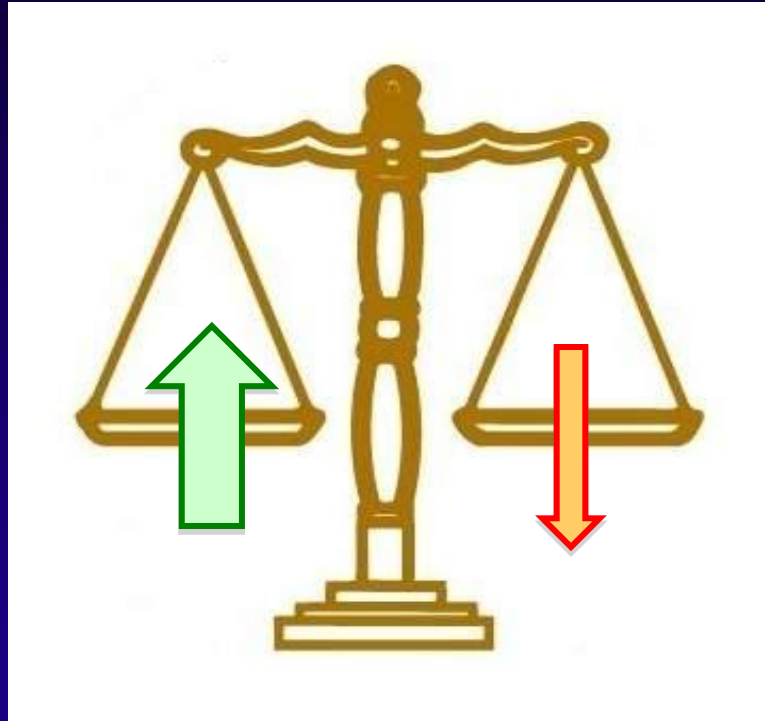
Ajouter un IDPP4

Avantages

Per os
Pas de titration
Neutre sur le poids
Pas d'hypoglycémie

Utilisable en cas
d'insuffisance
Rénale avec titration

Peu d'effets secondaires



Inconvénients

Coût

Pas de perte de poids

Sécurité
Cardiovasculaire
en cours d'évaluation
études SAVOR
et EXAMINE
rassurantes

Insuffisance cardiaque
dans SAVOR ?

Ce type d'intensification du traitement est très bien adapté
chez les malades fragiles à risque hypoglycémique
ou si l'HbA1c est proche des objectifs

Ajouter un analogue du GLP1

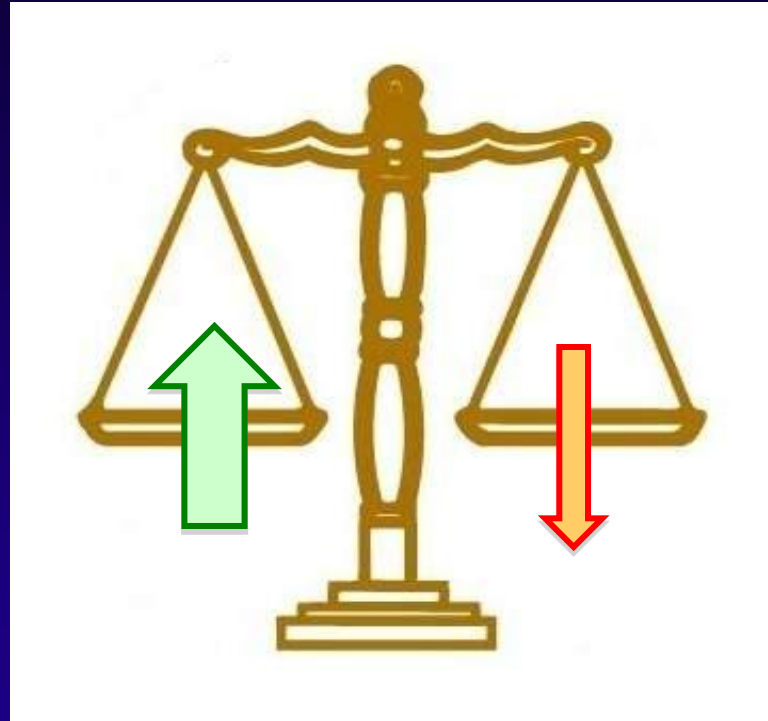
Avantages

Efficacité

Perte de poids

Pas d'hypoglycémie

Pas de titration



Ce type d'intensification du traitement est bien adapté
aux diabétiques obèses

Inconvénients

Voie injectable

Coût élevé

Peu de recul

Nausées fréquentes

**Existence
de non-répondeurs**

**Sécurité
cardiovasculaire ?
étude LEADER en cours**

Ajouter de l'insuline

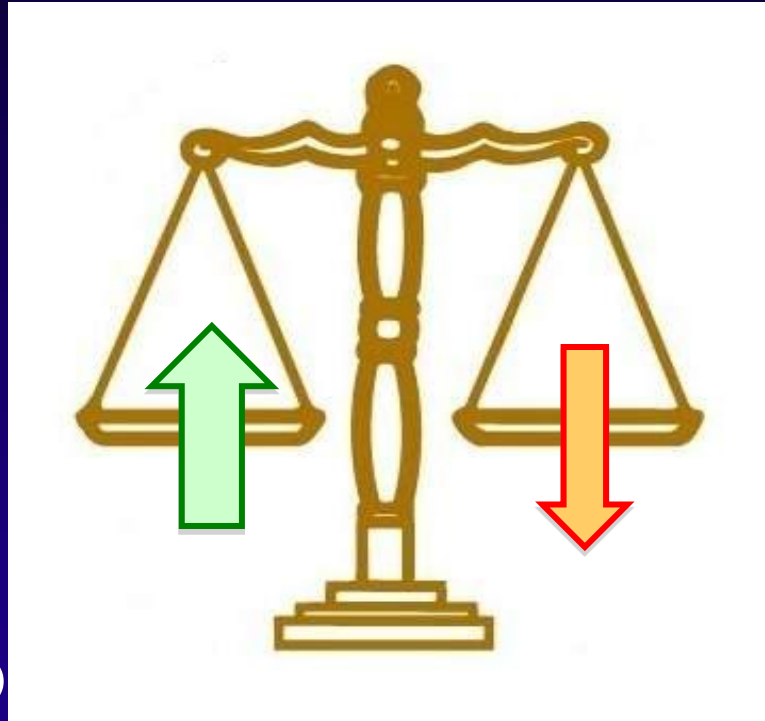
Avantages

Efficacité

**Indispensable
en cas d'insulinopénie**

ou

**d'insuffisance rénale
(contre-indication
de la majorité des ADO)**



Inconvénients

Mauvaise image

Voie injectable

Risque hypoglycémique

Prise de poids

auto-surveillance

glycémique

et

adaptation des doses

indispensables

**Ce type d'intensification du traitement est indispensable en cas de
très mauvais équilibre ou de signes d'insulinopénie**

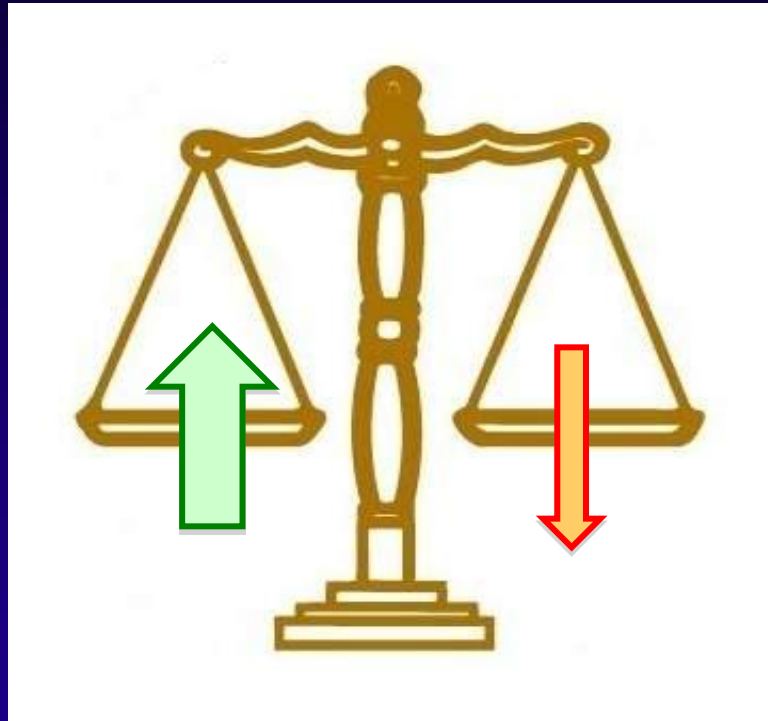
Et bientôt...ajouter un Inhibiteur des SGLT2

Avantages

Per os

Actif quel que soit
le degré d'insulinopénie

Diminution de la PA
Perte de poids
Pas d'hypoglycémie
Peu d'effets secondaires



Inconvénients

Coût ?

Peu de recul

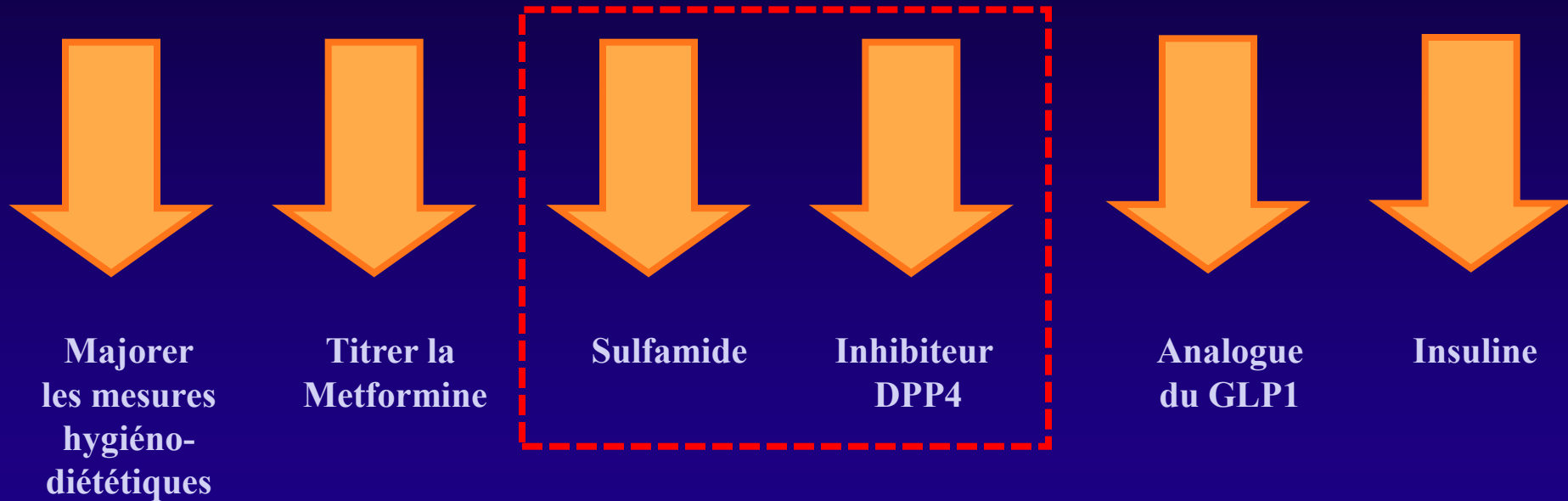
Mycoses génitales

Sécurité
cardiovasculaire ?

**Ce type d'intensification du traitement est bien adapté
chez les malades en surpoids ou à risque hypoglycémique
Mais ces médicaments ne sont pas encore disponibles**

En réalité le choix se résume entre Sulfamides et I DPP4

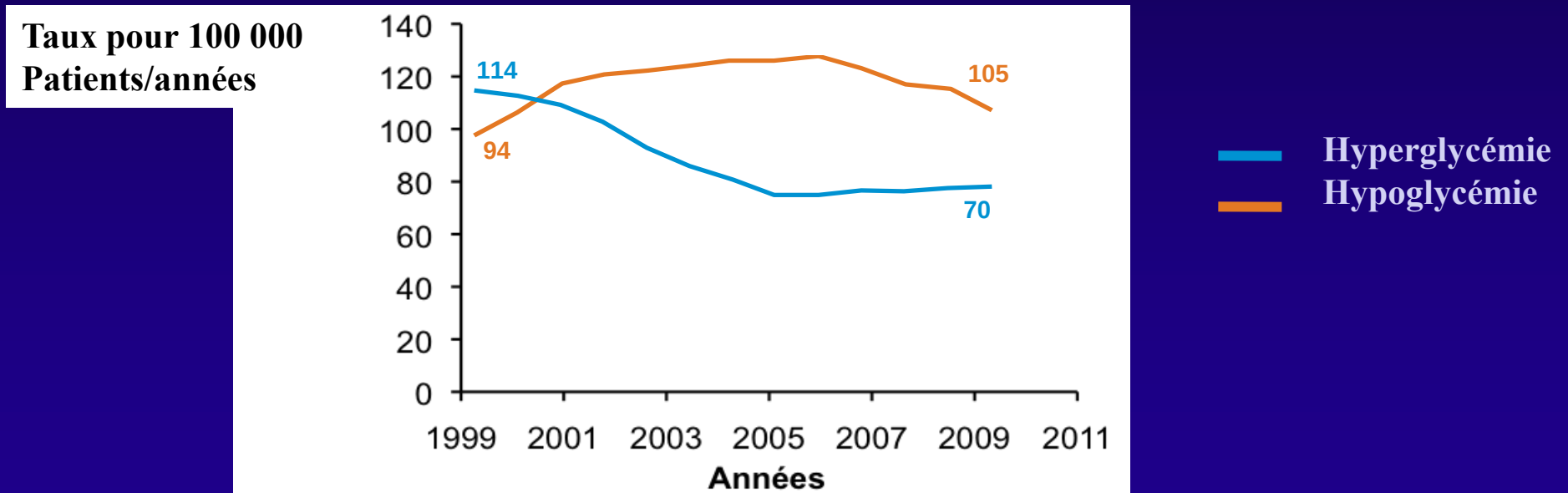
Patient sous Metformine 2 g/j et HbA1C > 7%



Hospitalisations pour hypo ou hyperglycémie chez les diabétiques de plus de 65 ans entre 1999 et 2011 aux États-Unis

Le taux d'hospitalisation

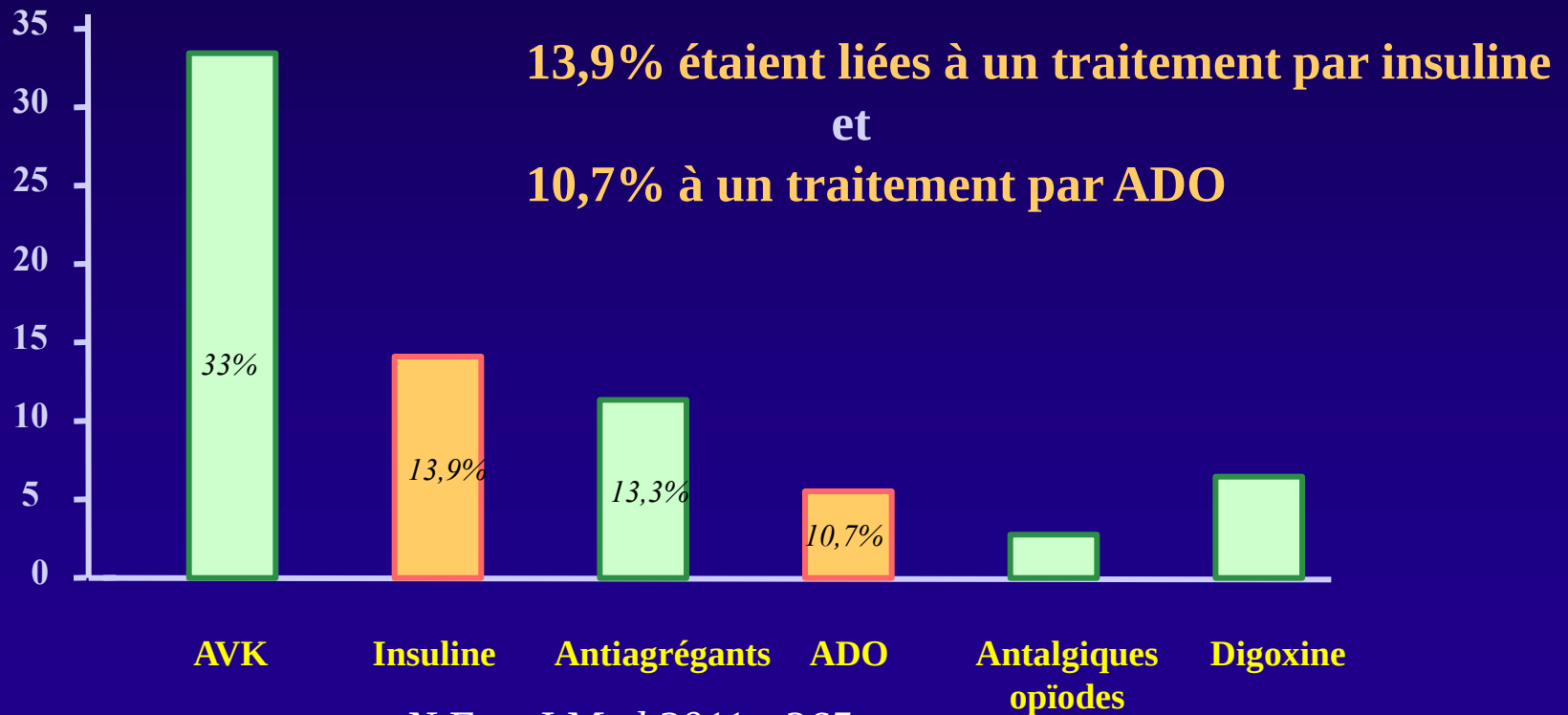
- pour hyperglycémie a diminué de 39,5 % et ne varie pas selon l'âge
- pour hypoglycémie a augmenté de 22,3 %
- Le taux d'hospitalisation est doublé chez les sujets âgés



Hospitalisations liées aux accidents iatrogènes

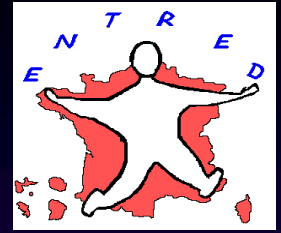
Une étude américaine estime à 99 600 hospitalisations pour effets secondaires des traitements entre 2007 et 2009 chez les plus de 65 ans

Responsabilité des
différents médicaments
dans l'hospitalisation %



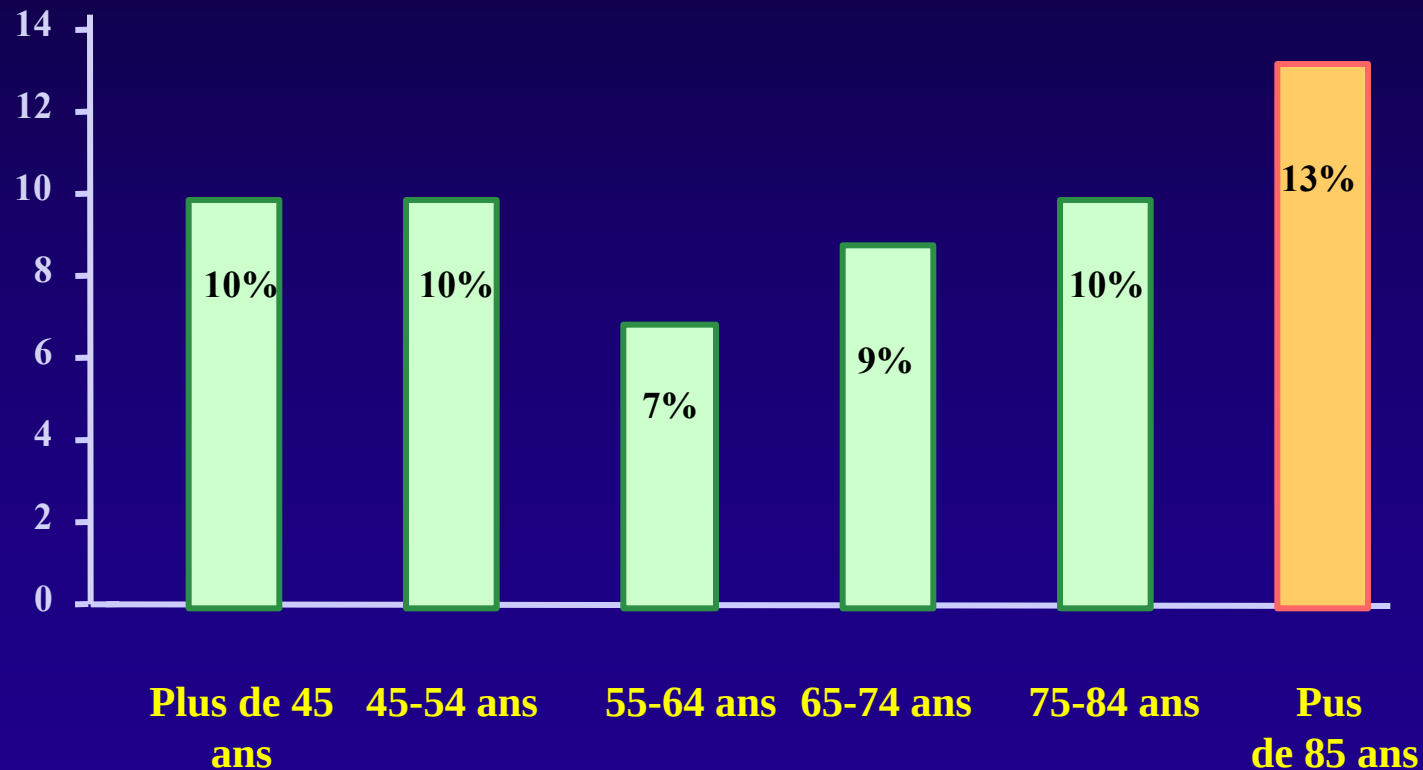
N Eng J Med 2011 ; 365 :

Les hypoglycémies dans Entred



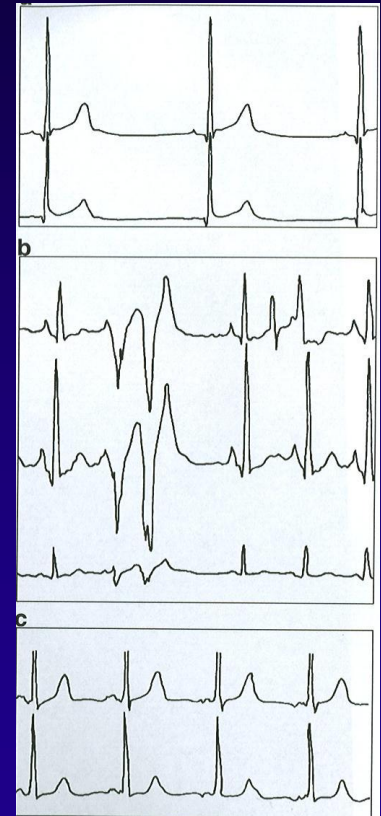
% des patients déclarant une hypo sévère dans l'année

15% des diabétiques de type 2 avaient de plus de 80 ans
Les hypoglycémies sont plus fréquentes chez les très âgés



Conséquences des hypoglycémies

- Chutes
- Modification du comportement
- Altération de la qualité de vie
- Troubles du rythme cardiaque, IDM, AVC
Gill G V Diabetologia 2009; 52 : 42
- Retentissement sur les fonctions cognitives
- Crainte dans l'intensification du traitement
- Décès multiplié par 3 à 5 ans en cas hypoglycémies sévères
McCoy RG Diabetes Care 2012 ; 35 : 1897



Algorithme pour les patients fragiles

En l'absence de contre-indication
ou d'intolérance

Traitement Alternatifs :

DPP4i ou Sulfamide ou Glinide

Traitement alternatif

**Sulfamide à faible dose
GLP1**

attention à la perte de poids

Traitement alternatif

**Insuline + Sulfamide
à faible risque**

Metformine

**Metformine
+
DPP4i**

**Metformine
+
Insuline**

Objectifs

Glycémie à jeun : 1,40 à 1,60 g/

HbA1c : 7,6 à 8,5%

**Risque hypoglycémique majoré
chez les fragiles**

**Objectifs glycémiques
non atteints**

Take Home Message

- Les objectifs glycémiques et le traitement doivent être individualisés
- La metformine doit être prescrite en première intention
- En échec de metformine il faut tenir compte

Du degré du déséquilibre glycémique

De l'existence de signes d'insulinopénie

Du risque hypoglycémique

De l'importance de l'obésité

De la fragilité du patient

- Toutes les décisions thérapeutiques devraient être prises en concertation avec le patient