

CONGRÈS DE L'EASD 2015

La sélection



Dr Florence Galtier*

Du 14 au 18 septembre 2015 s'est déroulé à Stockholm le congrès annuel de l'*European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Le Dr Florence Galtier a accepté de sélectionner et de résumer pour *Diabète & Obésité* les sessions qui l'ont le plus marquée.

LES DIFFÉRENTS PHÉNOTYPES DU PRÉDIABÈTE

Intervenant : H.-U. Häring (Conférence Claude Bernard)

LA TUBINGEN FAMILY STUDY

La description des différents phénotypes du prédiabète faite par H.-U. Häring s'appuie sur une population de plus de 3 000 sujets à risque de diabète de type 2 (antécédents familiaux, antécédent de diabète gestationnel, intolérance au glucose ou surpoids), dont 400 ont été inclus dans un programme de prévention basé sur l'hygiène de vie (TULIP, *Tübingen Lifestyle Intervention Programme*).

Dans ce programme, le suivi à 1 an montre une augmentation de la sensibilité à l'insuline. En revanche, à 8 ans, la sensibilité à l'insuline diminue de façon marquée, avec une compensation par une augmentation de l'insulinosécrétion. Mais cette augmentation ne se fait pas chez tous les sujets : il y a donc une inégalité devant la

capacité à compenser une insulino-résistance. Quels sont les mécanismes permettant à certains individus de "contrer" cette augmentation de l'insulino-résistance qui se fait au cours du temps ?

GÈNES DE SUSCEPTIBILITÉ AU DIABÈTE DE TYPE 2

Les gènes de susceptibilité découverts dans le cadre des études GWAS pourraient être un élément de réponse. En effet, la plupart d'entre eux influencent la sécrétion d'insuline plutôt que la sensibilité à l'insuline. Mais malgré la découverte de plus de 60 gènes, cette piste est pour l'instant globalement décevante, notamment parce qu'elle n'explique au final qu'une fraction limitée de l'héritabilité du diabète de type 2 (~ 15 %). Cela est principalement dû à des associations assez faibles : la plus importante, celle du polymorphisme rs7903146 du

gène TCF7L2, a un OR seulement de 1,37 par allèle.

Ce polymorphisme du gène TCF7L2 est néanmoins intéressant : il confère une résistance aux incrétines et est impliqué dans la réponse au traitement par inhibiteurs des DPP4. Les sujets homozygotes pour le variant n'ont pas la capacité à augmenter leur sécrétion d'insuline en réponse à l'augmentation de la glycémie.

RÔLE DE LA GRAISSE ECTOPIQUE

Des études quantitatives des dépôts de tissu adipeux au cours du temps ont permis de définir des sous-phénotypes d'obésité : MHO (*Metabolic Healthy Obeses*, ~25 %) et MUHO (*Metabolic Unhealthy Obeses*). Les MUHO ont une surcharge graisseuse viscérale, mais aussi des dépôts de graisse ectopique, notamment au niveau du foie, très fortement liés à la résistance à l'insuline.

*CIC 1411, hôpital Saint-Eloi, CHRU de Montpellier

Cette surcharge graisseuse hépatique se subdivise en fait en deux phénotypes :

• **Surcharge graisseuse “bénigne” sans insulino-résistance**, associée notamment à un variant du gène PNPLA3 (*patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*); ce variant induit un profil d’acides gras “protecteurs”, qui peut activer les TLR4, supports du signal de l’inflammation et de l’insulino-résistance (en revanche, les risques de cirrhose et de carcinome hépatique restent présents).

• **Surcharge graisseuse “ma-ligne”**, associée à une sécrétion d’hépatokines, notamment la Fetuine A, qui inhibe la signalisation de l’insuline et interagit avec les FFA pour stimuler les TLR4.

Ainsi, les FFA seraient au centre du dialogue entre les hépatocytes et

les cellules immunitaires au niveau du foie.

De plus, des études d’IRM et spectroscopie IRM ont permis d’identifier des signaux graisseux ectopiques au niveau du pancréas (2 à 15 % du volume pancréatique). Le support serait en fait des cellules adipeuses périvasculaires. Ces dépôts sont corrélés avec la sécrétion d’insuline dans l’IGT. On assiste donc à un dialogue croisé entre graisse hépatique, graisse pancréatique et inflammation, avec un rôle central de la Fetuine A, aboutissant à une dys-fonction β -cellulaire.

INSULINORÉSISTANCE CÉRÉBRALE

Un défaut de signalisation de l’insuline dans le cerveau est associé à un risque de diabète de type 2. Les

nouvelles techniques d’imagerie ont permis d’en localiser les zones clés qui mettent en jeu non seulement l’hypothalamus, mais aussi le cortex préfrontal, l’hippocampe et le gyrus fusiforme.

De façon intéressante, alors qu’il est classiquement proposé que l’insulino-résistance cérébrale soit la conséquence de l’obésité, H.-U. Häring émet l’hypothèse inverse : des facteurs initialement cérébraux, comme une anomalie de la programmation cérébrale, pourraient déclencher une distribution anormale des graisses en favorisant le stockage du glucose dans le tissu adipeux viscéral et non sous-cutané. À l’appui de cette hypothèse, il a initié des études chez des femmes enceintes, où il montre que l’insulino-résistance maternelle est associée à des réponses cérébrales plus lentes après stimulation. ■

QUELLES NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES À RETENIR ?

À L’ÉTUDE, UNE NOUVELLE VOIE : LE PTP-1B ANTISENS Intervenante : E. Morgan (#38)

La *Protein Tyrosine Phosphatase-1B* (PTP-1B) est un régulateur négatif de la signalisation de l’insuline et de la leptine. Son inhibition est donc une nouvelle voie pour tenter d’améliorer la sensibilité à l’insuline en favorisant la perte pondérale. La difficulté est de trouver une approche permettant une inhibition sélective de cette voie, sans modifier l’action des autres

tyrosines phosphatases. *ISIS Pharmaceuticals* développe un oligonucléotide antisens qui, en se liant spécifiquement à l’ARN messenger ciblé, permet une telle spécificité.

Une étude randomisée, contrôlée par placebo, de phase II, a donc été réalisée chez des diabétiques de type 2 pendant 6 mois. À l’inclusion, les patients devaient avoir une HbA1c > 7,5 % et être traités par metformine \pm sulfonylurées. Ils étaient âgés de $56,7 \pm 8,2$ années, leur IMC moyen était de $34,4 \pm 5,6$ kg/m². Ils ont été traités pendant 24 semaines par PTP-1B antisens ou

placebo, puis une période de suivi a duré 13 semaines. Dans le groupe traité, la baisse d’HbA1c a été de 0,69 (vs 0,18, P = 0,034), avec une perte de poids d’environ 2,7 kg (vs 1,4, P < 0,05). Fait intéressant, le groupe traité se caractérise aussi par une augmentation des taux d’adiponectine et une baisse des taux de leptine. Le traitement a été globalement bien toléré, sans modification de la biologie hépatique ou rénale ni hypoglycémie sévère. Le taux de réactions au point d’injection était faible (4 %). C’est donc un traitement prometteur et une nouvelle voie à suivre.

LE GLUCAGON INTRANASAL

Intervenante : J. Sherr (#42)

La prise en charge des hypoglycémies sévères peut nécessiter une injection de glucagon intramusculaire (IM), ce qui peut être difficile dans le contexte de l'urgence. C'est en particulier le cas chez l'enfant, car il est difficile de former tout l'entourage d'un jeune diabétique à la technique d'injection. Une formulation intranasale (IN) du glucagon a donc été développée. Une évaluation chez l'adulte ayant été réalisée précédemment, l'étude présentée à l'EASD concernait une population pédiatrique. Au total, 48 enfants ont participé (4-8 ans : 18 enfants; 8-12 ans : 18 enfants; 12-17 ans : 12 enfants). Les deux cohortes les

plus jeunes (4-8; 8-12 ans) ont été randomisées pour recevoir du glucagon IN (2 mg ou 3 mg sur deux jours différents), ou une injection IM (dose selon le poids). Les 12-17 ans ont reçu, dans un ordre aléatoire, 1 mg IM à une session et 3 mg IN à une autre session. Le glucagon a été administré après hypoglycémie insulémique ($< 0,80$ g/l) et le critère principal était une augmentation glycémique $\geq 0,25$ g/l. Dans tous les groupes, après glucagon, les valeurs glycémiques sont remontées autour de 2 g/l (1,78 à 2,11 selon les cohortes, sans différence entre les 2 voies d'administration). Concernant la rapidité d'action, le temps nécessaire pour augmenter la glycémie de 0,25 g/l a été de 10 à 20 minutes, avec peut-être une action un peu plus rapide pour la forme 3 mg vs 2 mg chez les plus jeunes

(4-8 ans : 10, 20 et 15 min; 8-11 ans : 20, 20 et 15 min; 12-17 ans : 15, 20 et 20 min, pour les formes IM, 2 mg IN et 3 mg IN, resp.). Une seule épreuve a nécessité un resucrage oral (un enfant de 6 ans qui s'est mouché immédiatement après sa dose de 2 mg IN). Les niveaux de glucagon étaient comparables dans toutes les épreuves. Des nausées transitoires (avec ou sans vomissements) ont eu lieu pour 67 % des sessions IM, contre 42 % de séances IN ($P = 0,06$). En conclusion, ces données confirment l'efficacité d'un système d'administration IN du glucagon chez l'enfant. Les auteurs préconisent une seule dose de 3 mg IN quel que soit l'âge. Ce traitement pourrait nettement contribuer à réduire le stress lié à la gestion des hypoglycémies dans cette population. ■

ÉTUDE EMPA-REG : QUAND LE TRAITEMENT DU DIABÈTE RÉDUIT LA MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE

UNE LARGE ÉTUDE DE PRÉVENTION SECONDAIRE

L'étude EMPA-REG OUTCOME™ a été menée dans 590 centres (42 pays). Les 7 020 patients inclus étaient en majorité des hommes (70 %), avec en moyenne un âge de 63 ans, un IMC de 30 kg/m², une HbA1c de 8,07 %. Ils présentaient un antécédent cardiovasculaire : IDM, AVC, coronaropathie documentée, angor instable ou artériopathie périphérique occlusive. Ils ont été randomisés en trois groupes (placebo, empagliflozine 10 ou 25 mg/j) selon un

ratio 1.1.1, avec stratification selon l'HbA1c, l'IMC, la fonction rénale et l'origine géographique, et traités pendant 3 ans.

RÉDUCTION DES ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES

Le critère primaire était un composite combinant mortalité cardiovasculaire, infarctus non mortels et AVC non mortels. Plusieurs critères secondaires étaient définis : critère primaire plus hospitalisations pour angor instable; infarctus silencieux;

hospitalisation pour insuffisance cardiaque; survenue d'une albuminurie; survenue d'une microangiopathie.

Le critère primaire a été réduit de 14 % ($P = 0,04$). De plus, le traitement par empagliflozine a permis une réduction de la mortalité toute cause et de la mortalité cardiovasculaire, respectivement de 32 % ($P < 0,001$) et 38 % ($P < 0,001$). Il faudrait traiter 39 patients pendant 3 ans pour éviter 1 décès, soit un ordre de grandeur comparable aux statines.

Le résultat principal est indépendant de la dose administrée (10 ou 25 mg/j). Il s'accompagne d'une HbA1c significativement plus basse chez les patients traités : - 0,54 et - 0,60 % à 12 semaines, - 0,42 et - 0,47 % à 94 semaines, - 0,24 et - 0,36 % à 206 semaines dans les groupes 10 et 25 mg/j respectivement, d'une réduction modérée de la PA (- 4/2 mmHg) et du poids (- 2 kg).

DES MÉCANISMES ENCORE INCOMPLÈTEMENT COMPRIS

Quels sont les mécanismes en cause? Les améliorations métaboliques ne rendent pas compte à elles seules des bénéfices observés, qui sont probablement d'origine multifactorielle. En particulier, l'hypothèse d'un impact positif sur l'insuffisance cardiaque, via une excrétion accrue des fluides,

est soutenue par l'existence d'une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (- 35 %, P = 0,002) et la rapidité de l'amélioration (visible dès 3 mois de traitement).

Cette étude fera certainement date, notamment parce que c'est la première fois que l'efficacité d'un traitement hypoglycémiant est montrée en termes d'événements cardiovasculaires. ■

LA NASH EN 2015

Intervenants : J. Jones, H. Yki-Jarvinen, K. Cusi (session "The Liver in focus" et B. Vergès (abstract #13)

La stéatose hépatique non alcoolique est une pathologie hétérogène, avec des causes métaboliques, génétiques ou mixtes. Actuellement, d'après les données de NHANES III, la NAFLD est la plus fréquente pathologie chronique du foie et celle dont la prévalence augmente le plus.

FACTEURS GÉNÉTIQUES

■ GÈNE PNPLA3 (PATATIN-LIKE PHOSPHOLIPASE DOMAIN-CONTAINING 3, OU ADIPONUTRINE)

En 2008 a été décrit le polymorphisme rs738409 du gène PNPLA3 (*patatin-like phospholipase domain-containing 3*, ou adiponutrine), qui induit une substitution cytosine/guanine résultant en un remplacement de l'isoleucine par une méthionine en position 148 (I148M). Ce polymorphisme, porté par 30 à 50 % de la population, est associé au contenu en graisse

du foie, avec augmentation des risques de NASH (X 3,5), cirrhose (X 1,9) et carcinome hépatocellulaire (X 1,5). En revanche, il n'est pas associé à un risque accru d'hyperinsulinisme ni d'hypertriglycéridémie.

Le mécanisme est encore incomplètement élucidé, PNPLA3 code pour une enzyme de 481 acides aminés, présente dans le réticulum endoplasmique et les gouttelettes lipidiques. Elle est exprimée dans les hépatocytes, les cellules stellaires et la rétine. Elle a une activité estérase sur les triglycérides et le retinyl-palmitate, cette activité étant perdue lorsque la méthionine est substituée.

■ GÈNE TM6SF2 (TRANSMEMBRANE 6 SUPERFAMILY MEMBER 2 GENE)

En 2014, deux études ont identifié le variant rs58542926 C > T du gène TM6SF2, qui induit un remplacement de la lysine par

un glutamate en position 167 (E167K) avec perte de fonction. Le gène TM6SF2 est impliqué dans la sécrétion des VLDL. La prévalence de ce polymorphisme est de 15 à 20 % chez les Caucasiens. Il provoque une rétention intra-hépatique des triglycérides avec stéatose hépatique sans insulino-résistance et diminution de la triglycéridémie.

Récemment, dans une cohorte européenne (1 201 sujets à risque de NASH), il a été démontré que ce variant E167K est associé à toutes les complications de la stéatose (NASH, ballonnisation, necroinflammation, fibrose).

EN PRATIQUE : LA NASH POUR UN DIABÉTOLOGUE

La NASH prédit le risque de DT2 et de CVD indépendamment de l'obésité. La NAFLD prédit les besoins en insuline indépendamment de l'obésité et est la première cause

de carcinome hépatocellulaire. En cas de stéatose de découverte fortuite, le bilan étiologique de base comporte la recherche de syndrome métabolique, diabète, OH, virus, toxiques (stéroïdes, méthotrexate, amiodarone, tamoxifène). Les autres étiologies sont recherchées en cas d'orientation (ferritine, maladies auto-immunes, maladies rares). Le Pr Yki-Jarvinen propose un arbre décisionnel de conduite à tenir chez tout patient avec syndrome métabolique ou DT2 (Fig. 1).

TRAITEMENTS DE LA NASH

À l'heure actuelle, le traitement repose avant tout sur la prise en charge hygiéno-diététique, mais le traitement médicamenteux pourrait se développer dans les

prochaines années, avec actuellement plus de 40 produits en expérimentation.

Concernant les antidiabétiques, plusieurs essais ont recherché un effet du liraglutide sur la NASH, avec notamment 2 études cliniques :

- Une étude de 48 semaines vs placebo chez 45 sujets ; le traitement par liraglutide a permis une amélioration de la NASH ($P < 0,05$) et de la fibrose, mais avec une perte de poids plus importante que dans le groupe contrôle.
- Une étude de 6 mois chez 43 sujets (Pr B. Vergès, #13) : le traitement par liraglutide a permis une perte de poids de 4,4 kg ($P < 0,001$), une baisse de l'HbA1c de 2,6 % ($P < 0,001$) et une réduction de 33 % du contenu en graisse du foie (de 19,1 à 12,7 %, $P < 0,001$)

corrélée à la perte de poids.

Il n'y a donc pas actuellement d'argument clinique soutenant l'hypothèse d'un effet propre, indépendant de la perte de poids et de l'équilibre du diabète, des agonistes du GLP-1 sur la stéatose hépatique.

Enfin, la pioglitazone reste le traitement médicamenteux le plus efficace et il serait utile de pouvoir identifier les patients pouvant en bénéficier. Deux approches sont possibles, l'une génétique (SNPs), l'autre tout simplement par le dosage de l'adiponectine après 1 mois de traitement : ce test simple donne une très bonne indication de la réponse histologique à long terme (sensibilité 67 %, spécificité 93 %, valeur prédictive positive 91 %, valeur prédictive négative 72 %). ■

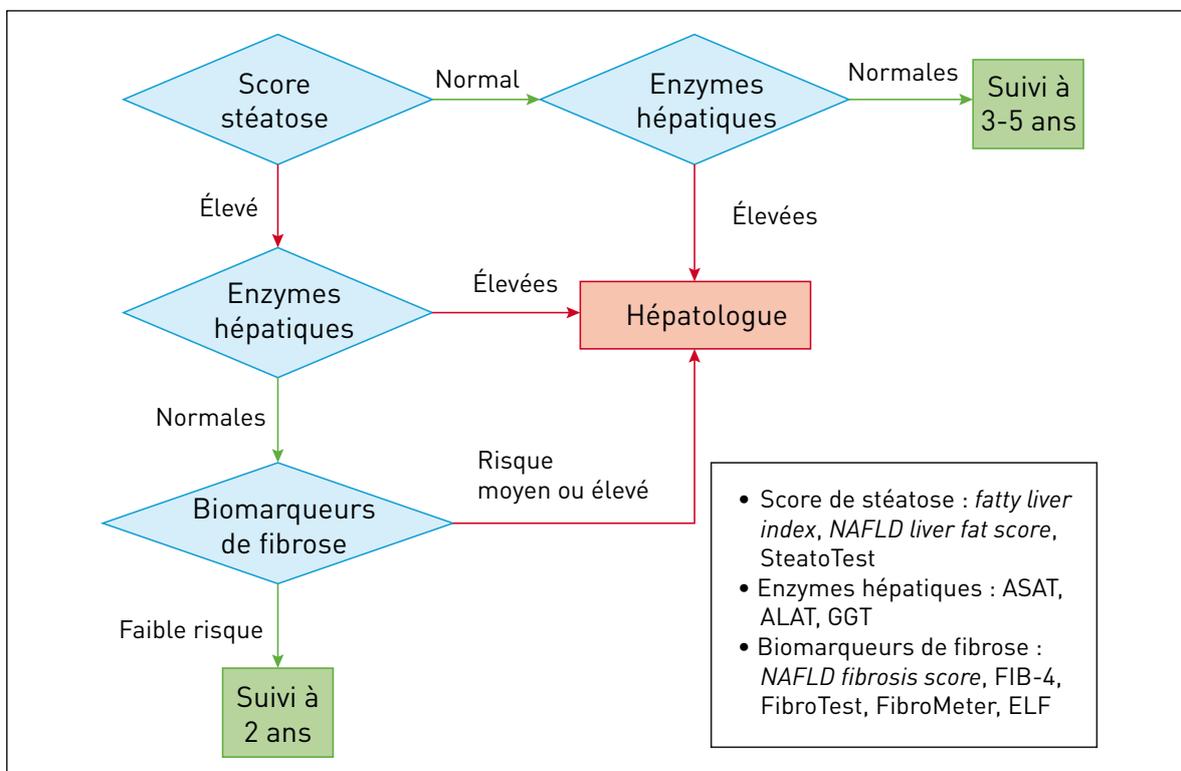


FIGURE 1 - Arbre décisionnel de conduite à tenir chez tout patient avec syndrome métabolique ou DT2, d'après la communication de H. Yki-Jarvinen.

BOUCLE FERMÉE : DES ÉTUDES DE PLUSIEURS SEMAINES

Intervenants : J.-H. DeVries, H. Thabit (abstracts #197 et #987)

Les bons résultats à court terme des essais en boucle fermée permettent maintenant des études sur des durées prolongées en situation de vie réelle chez des adultes avec DT1.

La première étude (#197) a inclus 35 sujets dans un essai croisé, avec pancréas artificiel la nuit (du dîner au lever) pendant 8 semaines versus 8 semaines en boucle ouverte. Le temps passé en glycémie cible était plus important en boucle fermée, que ce soit de 20h00 à 08h00

(67,0 vs 57,8 %, $P < 0,0001$), ou sur les 24 h (63,7 vs 58,9 %, $P < 0,001$). De plus, l'HbA1c s'est améliorée de 0,18 % ($P < 0,05$).

Le second travail (#987) est allé encore plus loin, puisque les 25 sujets inclus ont bénéficié d'un pancréas artificiel jour et nuit pendant 12 semaines, sans supervision, versus 12 semaines en boucle ouverte avec assistant bolus. Ils pouvaient notamment faire du sport à leur convenance, avec la possibilité (mais pas l'obli-

gation) d'en informer le système. Là aussi, on observe une augmentation du temps passé en glycémie cible (67,7 vs 56,8 %, $P < 0,001$) et une diminution de l'HbA1c 56 ± 9 vs 60 ± 12 mmol/mol, $P < 0,01$.

Ces deux publications ont suscité beaucoup d'échanges et confirment les avancées spectaculaires de ces technologies innovantes au cours des dernières années. ■

✱ F. Galtier déclare faire partie de l'équipe du Pr Renard associée à la publication #197.

— RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE —

MATÉRIEL

Glucofix® Tech : un nouveau lecteur de glycémie connecté

La prise en charge du diabète exige une surveillance médicale étroite associée à une mesure quotidienne et régulière de la glycémie. Surveiller soi-même sa glycémie est un acte essentiel dans la gestion et le suivi du diabète. Mais cette surveillance glycémique peut s'avérer parfois contraignante pour les patients, notamment le recueil quotidien des données collectées.

Glucofix® Tech est un nouveau lecteur de glycémie conçu pour simplifier l'autosurveillance du patient diabétique et le suivi médical. Premier lecteur de glycémie disposant de la technologie NFC (Communication en champ proche), il permet le transfert par simple contact des résultats glycémiques sur smartphones ou tablettes. Ces résultats pourront alors être analysés et partagés avec les proches ou un professionnel de santé. L'accès à ces résultats devrait permettre de consacrer plus de temps au dialogue avec les patients lors des consultations.

Le lecteur Glucofix® Tech associe, dans un objet simple d'utilisation, toutes les fonctionnalités techniques nécessaires à la mesure autonome de la glycémie aux dernières avancées technologiques en matière de connectivité mobile (NFC, communication en champ proche). Les données glycémiques

peuvent ainsi être transférées par simple contact du lecteur aux smartphones et tablettes équipés de la technologie NFC (ou via un adaptateur pour ceux dépourvus de cette technologie). Ces données, qui peuvent être interprétées sous forme de graphiques, pourront ainsi être facilement transférables au professionnel de santé responsable du suivi du patient et/ou à un proche par e-mail.

Avec le lecteur Glucofix® Tech, les parents d'enfants et d'adolescents diabétiques pourront recevoir quasi en temps réel sur leur smartphone ou leur tablette les résultats glycémiques de leur enfant. Informés, ils seront alors rassurés...

Pour le patient diabétique sportif, l'ergonomie et la maniabilité du lecteur Glucofix® Tech permettront une autosurveillance adaptée, afin de se préparer à un effort physique et suivre leur glycémie avant et/ou après l'effort.

Grâce au lecteur Glucofix® Tech, la femme enceinte ayant un diabète gestationnel pourra rendre compte régulièrement de ses données glycémiques, un gain de temps pour la future maman et le professionnel de santé.

La simplicité d'utilisation et le partage facilité des données glycémiques de Glucofix® Tech devraient permettre à de nombreux patients atteints de diabète de communiquer et de partager leurs résultats de glycémie avec leurs proches et les professionnels de santé, pour une meilleure prise en charge.

✱ C. Lepreux-Sandrez, d'après le communiqué de presse Menarini du 22.10.15.