

L'étude de l'année 2021



Regagner le sens que nous avons perdu, récupérer nos lits, nos patients, car nos pratiques n'étaient pas celles qui nous sont imposées aujourd'hui, même si tous les soignants se sont mobilisés pour faire ce pourquoi nous nous sommes engagés. Reconstruire, car nous avons été usés, fatigués, blessés parfois comme après une longue, longue marche.

Pour regagner le sens, pour reconstruire, nous savons inventer et nous motiver. J'en veux pour preuve les nouveaux médicaments, les nouvelles procédures. C'est ce que nous voyons avec l'éclosion de la boucle fermée... Ce que je vois le plus chez mes collègues est

l'admiration, « *les quinques dans les yeux* » au vu des résultats du temps dans la cible qui augmente. Apprendre est une belle façon de reconstruire.

Et puis on aime kiffer, on aime regarder une série, un film, un opéra... Ça nous donne du plaisir. Alors nous avons demandé à nos collègues ce qu'ils avaient aimé cette année et de nous raconter en quelques mots ce kif. C'est notre 150^e numéro... Je souhaite à *Diabète & Obésité* et à vous tou.te.s une très belle année et une belle lecture de ce numéro. ■

Pr Patrick Ritz (Toulouse)

SOMMAIRE

• Les effets bénéfiques d'une mise en place précoce plutôt que tardive du traitement intensif du diabète de type 1 Dr Sylvie Picard (Dijon)	P. 10
• Les inhibiteurs des SGLT2 sont devenus en 2021 un traitement essentiel de l'insuffisance cardiaque Pr Bernard Bauduceau (Saint-Mandé)	P. 13
• Tester-tracer-isoler Pr André Grimaldi (Paris)	P. 15
• Définir des sous-groupes de prédiabète pour personnaliser la prévention : focus sur "le syndrome métabo-rénal" Pr Ronan Roussel (Paris)	P. 17
• La finéronone réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques de type 2 avec maladie rénale chronique : données de l'étude FIGARO-DKD Pr Kamel Mohammedi (Bordeaux, Pessac)	P. 21
• Diabète de type 1 : tolérance et efficacité du système hybride de pancréas artificiel en boucle fermée Diabeloop Generation 1 en conditions réelles Dr Marie-Françoise Jannot-Lamotte (Marseille)	P. 23



Les effets bénéfiques d'une mise en place précoce plutôt que tardive du traitement intensif du diabète de type 1



Dr Sylvie Picard

Cabinet d'endocrino-diabétologie, Point Médical, Dijon

Article choisi : Lachin JM, Bebu I, Nathan DM et al. The beneficial effects of earlier versus later implementation of intensive therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2021 ; 44 : 2225-30.

L'étude

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation des bénéfices d'une mise en place précoce plutôt que tardive de l'insulinothérapie intensive dans le diabète de type 1 (DT1) sur les risques de maladie cardiovasculaire (MCV) et de baisse de la fonction rénale au cours de l'étude EDIC (*Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications*).

Méthodes

Le risque absolu (incidence cumulée) et le risque relatif sur 20 ans de MCV (infarctus du myocarde symptomatique ou silencieux, accident vasculaire cérébral, angor documenté, revascularisation coronaire, insuffisance cardiaque) et de baisse de la filtration glomérulaire estimée (eGFR) (< 60 ml/min/1,73 m²) ont été calculés sur les 20 premières années de l'étude EDIC à l'aide de modèles de régression proportionnelle de Cox en fonction de l'HbA_{1c} moyenne évaluée sur la première moitié (1-10 ans) et la deuxième moitié (11-20 ans) de l'étude.

Résultats

L'étude EDIC a inclus 1 396 participants (98 % des patients en vie à la fin du DCCT) en notant que les patients qui avaient déjà eu un diagnostic de MCV (n = 15) ou de baisse de l'eGFR (n = 6) pendant le DCCT ont été exclus. Au cours des 20 ans de l'étude EDIC, 160 patients ont présenté une MCV (60 pendant les années 1-10 et 100 pendant les années 11-20) et une baisse de l'eGFR a été observée chez 140 participants (respectivement 41 et 99).

Le *tableau 1* synthétise les risques absolus et relatifs de MCV et de baisse de l'eGFR en fonction de l'équilibre glycémique en considérant quatre patients théoriques ayant quatre parcours différents sur les 20 années de l'étude EDIC :

- le patient 1 a eu une HbA_{1c} à 9 % pendant toute la période d'EDIC,
- le patient 4 a eu une HbA_{1c} à 7 % sur toute cette période.
- Les patients 2 et 3 ont eu la même exposition au glucose sur les 20 ans, mais le patient 3 a eu une HbA_{1c} à 7 % pendant les années 1-10 qui s'est ensuite dégradée à 9 % sur la deuxième moitié de l'étude alors que

le patient 2 a eu une HbA_{1c} initialement à 9 % qui s'est améliorée à 7 % pendant la période 11-20 ans.

L'étude montre que le patient 3 avec une HbA_{1c} initialement à 7 % puis à 9 % aurait une réduction de 33 % du risque de MCV et de 52 % du risque de baisse de l'eGFR comparé au patient 2 ayant eu initialement une HbA_{1c} à 9 % sur les 10 premières années suivies par une HbA_{1c} à 7 % sur les 10 années suivantes.

Conclusions de l'étude

Même si la mise en place de l'insulinothérapie intensive au cours du DT1 est bénéfique quel que soit le moment où on la met en place, sur une période de 20 ans modélisée, une implantation précoce versus tardive est associée à une réduction plus importante du risque de complications rénales et cardiovasculaires.

Pourquoi cet article est-il important ?

L'étude DCCT

L'étude DCCT (débutée en 1983) est

Tableau 1 – Évolution du risque de maladie cardiovasculaire et de baisse de la fonction glomérulaire rénale estimée sur 20 ans chez quatre patients théoriques en fonction de leur niveau moyen d'HbA_{1c} au cours de l'étude EDIC (années 1-10 et années 11-20).

	HbA _{1c} moyenne		MCV	Baisse eGFR
	Années 1-10	Années 11-20		
Patient 1	9 %	9 %	RA20 : 15,3 %	RA20 : 18,1 %
Patient 2	9 %	7 %	RA20 : 13,4 % BR : 12,4 % versus patient 1	RA20 : 14,5 % BR : 19,8 % versus patient 1
Patient 3	7 %	9 %	RA20 : 9,3 % BR : 32,8 % versus patient 2	RA20 : 6,9 % BR : 51,9 % versus patient 2
Patient 4	7 %	7 %	RA20 : 7,7 % BR : 14,5 % versus patient 3 ou 49,7 % versus patient 1	RA20 : 4,9 % BR : 28,5 % versus patient 3 ou 72,9 % versus patient 1

RA20 : risque absolu sur 20 ans ; BR : baisse du risque ; MCV : maladie cardiovasculaire ; eGFR : filtration glomérulaire estimée.

un essai randomisé contrôlé historique qui a comparé chez des personnes vivant avec un DT1 (PVDT1), une insulinothérapie conventionnelle (une ou deux injections quotidiennes) et une insulinothérapie intensive (multi-injections ou pompe) et a permis de montrer qu'un bon équilibre glycémique (en simplifiant, une HbA_{1c} à 7 % versus 9 %) prévient les complications du DT1.

L'étude EDIC

À la fin du DCCT, l'étude s'est poursuivie par l'étude EDIC (débutée en 1994) où l'HbA_{1c} s'est stabilisée à environ 8 % dans les deux groupes avec persistance du bénéfice dans le groupe intensif. Cet effet a été attribué à l'effet mémoire – décrit dans le diabète de type 2 – mais l'effet quantitatif de la mise en place précoce ou tardive du bon équilibre n'avait pas été quantifié avant cette étude.

HbA_{1c} et complications du diabète

Les résultats sur les 20 années de l'étude EDIC montrent que le risque de MCV et le risque de baisse de l'eGFR sont associés de façon quasi linéaire avec l'HbA_{1c} moyenne. L'évaluation de l'incidence de la rétinopathie proliférante dans les différentes situations n'a pas pu être faite en raison du rythme de surveillance ophtalmologique très espacé pendant EDIC (tous les 4 ans), mais son évolution pendant l'étude était également très dépendante des niveaux d'HbA_{1c}.

Effet d'une mise en place précoce

Surtout, cette étude montre que, pour une même exposition moyenne au glucose (HbA_{1c} sur 20 ans identique), un bon équilibre précoce diminue de 33 % le risque de MCV et de 52 % le risque de baisse de l'eGFR sur 20

ans. On peut supposer que le bénéfice observé dans le groupe intensif du DCCT et maintenu dans EDIC était en fait lié à une mise en place encore plus précoce de l'insulinothérapie intensive ayant permis d'obtenir un bon équilibre glycémique. Au début d'EDIC, les participants avaient en moyenne 35 ans et 12 ans d'évolution du DT1.

Perspectives

Cela signifie que chez une PVDT1, il est essentiel de rechercher le plus précocement possible un bon équilibre même si cela représente un challenge notamment chez l'enfant et l'adolescent. Et inversement, il n'est jamais trop tard pour chercher à obtenir un meilleur équilibre : le patient 2 a tout de même une amélioration notable de son pronostic cardiovasculaire et rénal par rapport au patient 1. Les résultats du patient 4 sont encore plus encourageants. Le DCCT a



démarré peu après l'apparition de l'autosurveillance glycémique et avant les analogues de l'insuline : le profil du patient 4 était alors probablement rarement atteignable ou sinon au prix d'hypoglycémies importantes. Depuis cette période, on dispose de nouvelles insulines, de la mesure du glucose en continu, bientôt de boucles fermées hybrides. **Si ces technologies peuvent être mises en place dès l'apparition du diabète, on peut espérer encore améliorer le pronostic dans le DT1.** Et il est probable que le raisonnement en HbA_{1c} soit transposable en temps dans la

À RETENIR

Cette étude plaide pour une mise en place très précoce des technologies permettant d'obtenir le meilleur équilibre glycémique, donc idéalement l'insulinothérapie automatisée bien conduite ou une boucle ouverte bien gérée, mais avec une charge mentale plus importante. De plus, il n'est pas impossible que le risque résiduel de MCV chez des PVDT1 bien équilibrées soit lié à un équilibre moins optimal au cours des premières années du DT1, période non prise en compte dans des études prospectives. L'étude SFDT1 devrait nous aider à préciser ce point...

cible (TIR) même si l'amplitude de l'effet varie certainement aussi en fonction d'autres paramètres. ■

✖ L'auteur n'a aucun lien d'intérêt concernant cet article. En dehors, l'auteur est consultante ou rédactrice/oratrice pour Abbott Diabetes Care, Air Liquide, AstraZeneca,

Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi, VitalAire.

Mots-clés : Diabète de type 1, Insulinothérapie intensive, Mise en place précoce, Risques cardiovasculaires, Fonction rénale



Bulletin d'abonnement

- Déductible de vos frais professionnels dans son intégralité
- Pris en charge par le budget formation continue des salariés

À nous retourner accompagné de votre règlement à : Expressions Santé
2, rue de la Roquette – Passage du Cheval Blanc, Cour de Mai – 75011 Paris
Tél. : 01 49 29 29 29 – E-mail : diabete@expressiongroupe.fr

Je souhaite m'abonner pour 1 an,
soit 10 numéros de **Diabète & Obésité**
+ les hors-séries **Diabète & Obésité MG**

+ Version papier (10 numéros)

+ Accès gratuit au site (10 ans d'archives)

+ Version tablette

Abonnement 139 € TTC (au lieu de 150 € prix au numéro)

Institutions 205 € TTC

Étudiants 70 € TTC (joindre photocopie de la carte d'étudiant)

Frais de port (étranger et DOM-TOM)

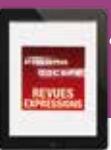
+ 13 € par avion pour les DOM-TOM et l'UE + 23 € par avion pour l'étranger autre que l'UE



10 numéros



Version Internet
(plus de 10 ans d'archives)



Application
pour tablettes
iPad & Android

Pr Dr M. Mme

Nom :

Prénom :

Adresse d'expédition :

Code postal : _____ Ville :

Tél. : _____

Mail :

Règlement :

Chèque à l'ordre d'Expressions Santé

Carte bancaire n° : _____

Exire le : _____ Cryptogramme : _____

Signature obligatoire ▼



Les inhibiteurs des SGLT2 sont devenus en 2021 un traitement essentiel de l'insuffisance cardiaque



Pr Bernard Bauduceau

Service d'endocrinologie, Hôpital Bégin, Saint-Mandé

Article choisi : Anker SD, Butler J, Filipatos G et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med 2021 ; 385 : 1451-61.

La mise à disposition en France des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (iSGLT2), avec plusieurs années de retard par rapport aux autres pays d'Europe, était particulièrement attendue. Initialement indiquées comme des médicaments anti-hyperglycémiants, ces molécules ont démontré, depuis la première étude, une potentialité jusqu'alors inégalée dans la protection cardiovasculaire et rénale. Ces propriétés ont conduit la SFD, dans sa nouvelle prise de position, à privilégier cette classe médicamenteuse dans de nombreux cas de figure face à l'insuffisance du traitement par la metformine.

Réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque

Tous les essais randomisés publiés à ce jour montrent en particulier que cette classe médicamenteuse réduit le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Chez les patients diabétiques de type 2

Cet effet favorable a initialement

été démontré chez des patients diabétiques de type 2 à haut et très haut risque cardiovasculaire dans EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine), CANVAS (canagliflozine) et DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine). Une méta-analyse de ces trois essais a conclu à une réduction de 29 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous iSGLT2.

Chez les patients diabétiques ou non

Plus récemment, les études DAPA-HF (dapagliflozine) et EMPEROR-Reduced (empagliflozine) sont venues confirmer ces bénéfices en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, que les patients soient diabétiques ou non. Les effets des iSGLT2 demeuraient toutefois incertains en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Comme ce type d'insuffisance cardiaque représente plus de la moitié des cas d'insuffisance cardiaque, notamment chez les personnes diabétiques, l'étude EMPEROR-Preserved, présentée lors du dernier congrès de l'ESC et publiée de façon concomitante dans le *New England Journal of Medicine*, était très attendue.

L'étude EMPEROR-Preserved

Design de l'étude

Cet essai, mené en double aveugle contre placebo, a inclus 5 988 patients (dont 49 % de personnes diabétiques) présentant une insuffisance cardiaque de classe II-IV avec une fraction d'éjection supérieure à 40 % (les deux tiers des patients avaient une fraction d'éjection ≥ 50 %). Le protocole exigeait que les patients aient un taux de NT-proBNP supérieur à 300 pg par millilitre ou pour les patients présentant initialement une fibrillation auriculaire, un taux de NT-proBNP supérieur à 900 pg par millilitre. Ces patients (âge moyen proche de 72 ans et environ 55 % d'hommes) ont été randomisés pour recevoir de l'empagliflozine (10 mg une fois par jour) ou un placebo en plus du traitement habituel. Le critère de jugement principal était un composite incluant le décès d'origine cardiovasculaire ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Résultats

Après un suivi médian de 26,2 mois, un événement est survenu :



- chez 415 des 2 997 patients (13,8 %) du groupe empagliflozine
- et chez 511 des 2 991 patients (17,1 %) du groupe placebo (HR : 0,79 ; IC 95 % : 0,69-0,90, $p < 0,001$) (Fig. 1).

Cet effet était principalement lié à un risque moindre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et était retrouvé que les patients soient ou non diabétiques. Il suffisait de traiter 31 personnes pour éviter un événement.

Le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été plus faible de 27 % dans le groupe empagliflozine (407 versus 541 ; HR : 0,73 ; IC à 95 % : 0,61-0,88 ; $p < 0,001$) (Fig. 2).

Effets indésirables

En revanche, des infections non compliquées des voies génitales et urinaires ainsi qu'une hypotension ont été plus fréquemment rapportées chez les sujets recevant de l'empagliflozine.

Conclusion

Cette attitude est maintenant adoptée en cardiologie et cette classe médicamenteuse fait aujourd'hui partie de la stratégie recommandée du traitement de tous les cas d'insuffisance cardiaque. Ce fait constitue par conséquent une avancée majeure de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque en 2021.

* L'auteur déclare avoir des liens d'intérêt ponctuels de la part des entreprises AstraZeneca, Boehringer, Eli Lilly, Jansen, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk et Pfizer.

Mots-clés :

Inhibiteurs des SGLT2,
Empagliflozine,
Insuffisance cardiaque

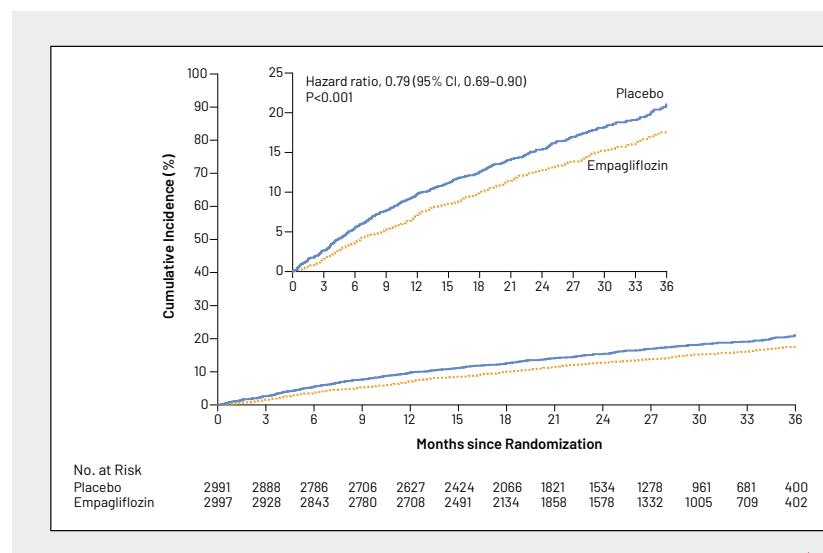


Figure 1

Résultat principal portant sur un critère composite constitué par un décès d'origine cardiovasculaire ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

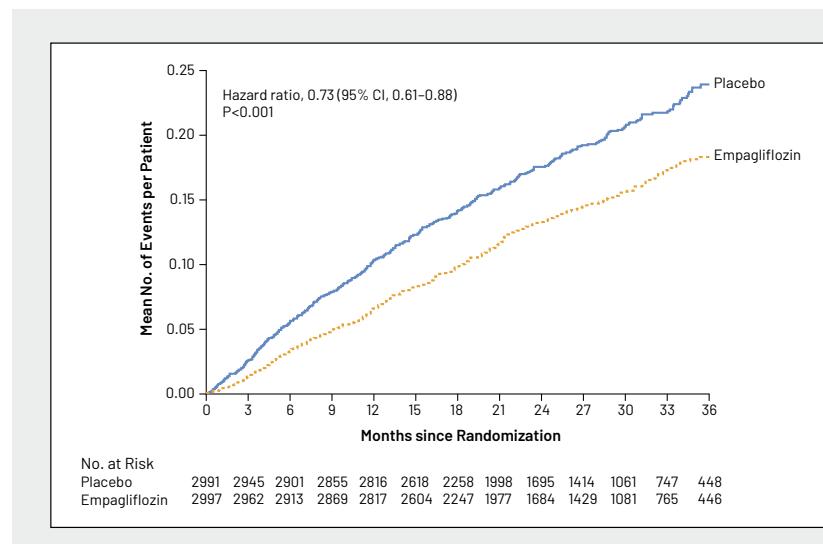


Figure 2

Hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

À RETENIR

- Cette étude montre que l'empagliflozine réduit le risque combiné de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, indépendamment de la présence ou de l'absence de diabète.
- Ce résultat, très voisin de celui observé en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, complète les données actuellement disponibles sur l'efficacité de cette molécule et ouvre des perspectives dans le traitement des patients en insuffisance cardiaque qu'ils soient diabétiques ou non.



Tester-tracer-isoler



Pr André Grimaldi

Professeur émérite, CHU Pitié Salpêtrière, Paris

Ouvrage choisi : Piarroux R. *La Vague. L'épidémie vue du terrain.* CNRS éditions, 2020. 235 pages.

L'auteur

Renaud Piarroux est professeur de médecine, spécialiste des maladies infectieuses et tropicales. Il a organisé sur le terrain la lutte contre l'épidémie de choléra à Haïti ayant causé 10 000 morts entre 2010 et 2018. Il contribua à faire reconnaître la responsabilité des Casques bleus de l'ONU dans le développement de cette épidémie.

La Vague

Son livre, *La Vague*, relate son action pour mettre en œuvre efficacement la stratégie tester-tracer-isoler à Paris puis en Guyane lors de la première vague de la Covid-19 et du déconfinement qui suivit. Cette stratégie, **seule à même de bloquer la circulation du virus** et de permettre le retour à une vie normale, a été appliquée efficacement en Chine au prix d'un contrôle total de la population soumise à une dictature sanitaire et policière. La question posée était, alors, comment mettre en œuvre cette stratégie dans un pays démocratique attaché au respect des libertés individuelles ?

Contexte

Le dépistage systématique et la mise en quarantaine des ressortissants français rapatriés de Wuhan avaient montré la voie, mais la sous-estimation de la dynamique de la pandémie avait provoqué, lors de la déferlante des contaminations

sur le Grand Est et l'Île-de-France, le repli sur le Samu, les urgences hospitalières et les réanimations. Les patients positifs ne développant pas de formes graves rentraient chez eux avec de simples conseils d'isolement sans dépistage des personnes contacts et sans aide. Manquant de tout, de masques comme de tests, **nous étions incapables de suivre la progression territoriale du virus et de casser les chaînes de contamination**. Force fut de décréter un confinement rigoureux, généralisé à tout le pays en dehors des blouses blanches et des travailleurs de première ligne dont l'activité était indispensable à la survie du pays. On vit alors la puissance de la devise républicaine, liberté-égalité-fraternité, illustrée par les soignants "montant au front". Leur engagement solidaire, leur capacité d'initiative et d'organisation furent reconnus et salués par l'ensemble des citoyens. Renaud Piarroux, fort de son expérience dans des pays démunis, comprit **qu'il fallait utiliser cette mobilisation au service de l'action de santé publique de proximité**.

Le programme Covisan

À partir de la Pitié Salpêtrière, avec l'accord de l'AP-HP et de l'ARS de l'Île-de-France, il mit en place des équipes mobiles constituées de volontaires. Son livre, *La Vague*, relate le développement de ce programme nommé Covisan.

>Les équipes mobiles

Chaque équipe était constituée d'un binôme associant **un professionnel de santé ou un étudiant en santé et un acteur social**. Leurs missions étaient de rencontrer les patients et de proposer à ceux qui le souhaitaient de tracer les cas contacts et de les aider à s'isoler efficacement chez eux ou hors de chez eux. Rien n'était imposé, tout était seulement proposé et le patient décidait en fonction de ses besoins. « *Le maître mot était confiance* ». Il fallait préalablement former les binômes, associer les médecins généralistes volontaires grâce notamment aux CPTS (communautés professionnelles territoriales de santé) d'abord des 13^e et 14^e arrondissements puis du 15^e, du 18^e et du 20^e et aux maisons de santé pluriprofessionnelles à Aubervilliers, Bondy, Saint-Ouen, Bobigny...

>Un projet qui prend de l'ampleur

Plusieurs institutions rejoignirent le projet : la ville de Paris, plusieurs communes de la petite couronne, le département de Seine-Saint-Denis, la Région Île-de-France, mais aussi la Croix rouge, la Protection civile et des acteurs privés comme Accor et Sodexo... Les équipes mobiles disposèrent ainsi de solutions d'hébergement, d'aide pour les courses, d'aide sociale et de suivi médical. Renaud Piarroux rédigea une note intitulée « *Une approche communautaire adossée aux soins* » adressée



notamment à un certain Jean Castex, responsable du déconfinement. Il expliquait que « pour isoler les personnes contagieuses, il n'est pas nécessaire de recourir à l'autorité. En nous alliant avec elles, nous pouvons faire en sorte que ce choix soit le leur, ou au minimum de les convaincre de protéger les autres du mieux qu'elles peuvent et leur apprendre comment le faire... Tout sujet détecté, qu'il soit malade ou asymptomatique, devrait se voir proposer une aide pour éviter de contaminer son entourage, à la maison, lors des trajets et au travail. Rares sont les gens qui, s'ils peuvent l'éviter, prennent le parti de mettre en danger leurs parents, leurs amis, leurs collègues de travail, leurs voisins. Covisan peut être très utile, surtout dans le climat de défiance envers toute forme d'autorité que la pandémie n'a pas dissipé. Dans la très grande majorité des cas, les interventions des équipes mobiles sont très appréciées. »

> Les blocages

On apprend aussi dans le livre comment l'expérience de Covisan prenant de l'ampleur a été récupérée et bloquée par la bureaucratie qui pense normes à respecter et règles à imposer, et par certains syndicats de médecins libéraux (pas tous) qui considèrent que la ville est leur « chasse gardée ». Aucun de ces deux protagonistes ne voyait d'un bon œil la participation de bénévoles. Nicolas Revel, directeur de la Cnam (avant de devenir le directeur de cabinet de Jean Castex) proposa aux médecins généralistes souhaitant mener le contact tracking au-delà de la cellule proche du patient « une rémunération de 2 euros pour chaque contact avec saisie des éléments de base et 4 euros pour chaque cas contact avec saisie de données plus complètes ». Les équipes mobiles devinrent dans le discours du Premier ministre des « brigades » et comme les professionnels

de santé libéraux ne pouvaient à eux seuls assurer cette tâche, que pourtant ils revendiquaient, on la transforma en un simple appel téléphonique par des personnels de la Sécurité sociale. Comble de la bureaucratie centralisatrice, le contact tracking fut appliqué en Guyane comme en métropole par des appels téléphoniques des personnels des caisses, antillaises et métropolitaines, ne connaissant pas le contexte local. Renaud Piarroux note « Tous nos interlocuteurs, sur place, soulignent que ce traçage téléphonique n'est pas adapté à la Guyane » et il conclut « Derrière la problématique du contact tracking se profile celle de la situation économique et sociale des patients. C'était déjà important à Paris, ici, cela devient critique. »

Les carences de notre système de santé

Une pratique médicale centrée sur le traitement

Ce livre met en évidence les carences de notre système de santé construit pour la prise en charge des maladies aiguës, bénignes ou graves (1^{re} et 2^e médecines), où la pratique médicale est centrée sur le traitement et dont le paradigme rêvé par certains serait celui de « la médecine industrielle ». Les progrès technologiques permettent de transformer cette prétendue « médecine industrielle » en « médecine de précision » abusivement qualifiée de « personnalisée ». En revanche, notre système est inadapté au suivi des patients atteints de maladies chroniques centré sur la personne malade (la 3^e médecine). Nous le savions, mais j'ai découvert grâce à *La Vague* qu'il est aussi inadapté à la santé publique de terrain centrée sur la prévention et la protection des populations (la 4^e médecine). Et ce, en grande partie pour les mêmes raisons :

- le manque de coordination entre la ville et l'hôpital,
- l'insuffisance de prise en compte non seulement de la dimension biomédicale mais aussi sociale, culturelle et psychologique des personnes comme des populations pour les aider aux changements de comportement nécessaires pour se protéger et protéger les autres,
- la sous-estimation de l'importance de la relation de confiance facilitée par des « patients ressources » ou des médiateurs de santé qui permettent l'identification par les patients ou les communautés.

Une gestion bureaucratico-commerciale

Les réformes du système de santé mises en œuvre depuis près de 20 ans ont renforcé la gestion bureaucratico-commerciale réduisant la pratique médicale à l'application de procédures standardisées et le management à une gestion par les nombres, de haut et de loin. ■

À RETENIR

On peut penser qu'une gestion de la première phase de la crise sanitaire moins verticale, moins « militaire », moins centralisée, plus participative, plus territorialisée, plus communautaire (communautaire et non communautariste) aurait pu être plus efficace et susciter plus d'adhésion, notamment quand vint l'heure de la gestion de la deuxième phase inaugurée par la vaccination.

* L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en rapport avec cet article.

Mots-clés :

Covid-19, Pandémie, Stratégie tester-tracer-isoler, Équipes mobiles, Système de santé, Bureaucratie, Protection des populations



Définir des sous-groupes de prédiabète pour personnaliser la prévention : focus sur “le syndrome métabo-rénal”



Pr Ronan Roussel

Département de diabétologie, endocrinologie et nutrition, Hôpital Bichat, Fédération de diabétologie, AP-HP, Paris ; 2INEM, Inserm, Université de Paris

Article choisi : Wagner R, Heni M, Tabák AG et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med* 2021; 27 : 49-57.

Le prédiabète

Une notion reconnue

Le prédiabète est reconnu par les sociétés savantes, en particulier l'American Diabetes Association (ADA) y fait mention à de nombreuses reprises dans ses *Standards of Care* (1).

Une notion discutée

C'est pourtant une notion discutée en raison notamment de la variabilité d'un jour à l'autre du paramètre biologique principal sur lequel elle est définie, et donc de sa valeur pronostique très limitée dans le moyen terme (5-10 ans) vis-à-vis du risque de diabète authentique. Dit autrement, la plupart des individus avec prédiabète ne seront pas diabétiques dans les 10 ans, même si leur risque est augmenté par rapport à d'autres personnes de même âge. Il s'agit donc moins d'une maladie patente à un stade précoce que d'un risque statistique, latent par définition. Une nuance sémantique qui pourrait être favorisée par des industriels enclins à "créer

des maladies" là où il n'y en a pas vraiment, pour ouvrir un marché : c'est ce qui avait été dénoncé dans un éditorial cinglant de *Science* en 2019 (2) qui désignait l'ADA comme complice de cette manipulation.

La caractérisation du prédiabète

La messe n'est pas dite car si une méta-analyse récente confirme la valeur pronostique du prédiabète (3), les résultats de suivi à très long terme de l'intervention du DPP (*Diabetes Prevention Program*, l'intervention ayant lieu au stade de prédiabète) ne montrent pas de bénéfice sur la mortalité (4). Il faut donc progresser sur la caractérisation du prédiabète pour en faire un outil de prévention du diabète et surtout des atteintes d'organes cibles, le graal.

Les cinq sous-types de diabète 2 récent selon Ahlqvist

Cette approche rejoint la démarche initiée par Ahlqvist et al. en 2018

pour le diabète de type 2 (5). Par l'analyse dans une population de patients avec diabète de type 2 récent d'une liste restreinte de variables cliniques et biologiques, incluant tout de même le C-peptide, ont été isolés cinq sous-types (*clusters*) avec des profils bien distincts (Tab. 1). Ces profils correspondent à des présentations cliniques au moment de l'évaluation, mais aussi à des risques différents de complications. Ainsi, le groupe 3 était particulièrement exposé à des complications rénales. On imagine bien que cela incite à privilégier la classe des inhibiteurs de SGLT2 tôt dans l'escalade thérapeutique, en particulier. Un bémol a été émis par des investigateurs britanniques : l'analyse rétrospective d'essais thérapeutiques ne suggère pas que la réponse aux interventions testées diffère selon l'appartenance à tel ou tel groupe défini "selon Ahlqvist" (6). Cela n'est peut-être pas une généralité, notamment concernant les classes thérapeutiques les plus récentes. Quoi qu'il en soit, si l'utilité clinique en termes de choix



stratégiques de prise en charge d'un individu donné, précocement dans sa trajectoire de diabète de type 2, reste à être définie, la perspective d'accéder à une véritable personnalisation semble accessible.

Les six sous-groupes de prédiabète selon Wagner

Selon une analyse similaire des données clinico-biologiques de participants à des études de la population générale incluant les résultats d'une HGPO, un score génétique agrégant des variants à risque de diabète et des mesures de la graisse abdominale et intra-hépatique, **six sous-groupes sont isolés** (*Tab. 1*).

Les sous-groupes à risque faible de développer un diabète

Trois sous-groupes de ces populations d'étude (clusters 1, 2 et 4 dans l'article) ont un risque faible de développer un diabète.

- Les membres des groupes 1 et 2 avaient peu de problèmes de santé de façon générale, le groupe 2 ayant un indice de masse corporelle (IMC) optimal en moyenne (23 kg/m^2) et un risque de complication à long terme très faible.
- Le groupe 4 avait en moyenne un IMC de 32 kg/m^2 , mais très peu de marqueurs pathologiques : une obésité "saine", observée dans 20 % de la population.

Les sous-groupes à risque augmenté de développer un diabète

Les trois autres sous-groupes sont à risque augmenté de diabète.

- Le groupe 3 est constitué de personnes minces, relativement insulinopéniques.
- Le groupe 5 est très insulinorésistant et exposé à une hépatopathie stéatosique et un diabète sévère.

Tableau 1 - Profils de risque selon Wagner (2021) et Ahlqvist (2018).

Sous-groupes de la population selon le risque de prédiabète selon Wagner		Sous-types de diabète selon Ahlqvist	
1	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de diabète bas • Surpoids 	1	SAID <ul style="list-style-type: none"> • Diabète auto-immun sévère • Début précoce • IMC bas • Insulinosécrétion défaillante • Mauvais contrôle métabolique • Présence d'anti-GAD
2	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de diabète très bas • Minceur • Faible mortalité 	2	SIDD <ul style="list-style-type: none"> • Diabète sévèrement insulinopénique • Début précoce, • IMC bas • Insulinosécrétion défaillante • Mauvais contrôle métabolique • Pas d'anti-GAD
3	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de diabète élevé • Insulinosécrétion défaillante • Surpoids • Risque génétique de diabète 	3	SIRD <ul style="list-style-type: none"> • Diabète sévèrement insulinorésistant • Surpoids/obésité • Haut risque cardiovasculaire et rénal
4	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de diabète bas • Obésité 	4	MOD <ul style="list-style-type: none"> • Obésité sans insulinorésistance
5	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de diabète élevé • Insulinorésistance • Stéatose hépatique • Obésité • Risque génétique de diabète • Insulinosécrétion défaillante • Intolérance au glucose plus qu'hyperglycémie modérée de jeûne 	5	MARD <ul style="list-style-type: none"> • Diabète du sujet âgé • Désordre métabolique mineur
6	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de diabète modérément élevé • Insulinorésistance • Insulinosécrétion modérément défaillante • Peu de risque génétique de diabète • Obésité très androïde • Hyperglycémie modérée de jeûne • Risque de néphropathie 		

• Le groupe 6 est plus inattendu : si le risque de diabète est élevé, celui-ci est plutôt plus tardif que la survenue de "complications" rénales. On peut donc plutôt dire qu'il y a un risque parallèle de diabète et de néphropathie, ou un syndrome "métabo-rénal", par analogie avec le syndrome cardio-rénal. La mortalité est particulièrement élevée dans ce groupe.

Connexion entre les deux classifications

Bien sûr, il est tentant de vouloir connecter ces deux sous-typages entre eux, celui du prédiabète de Wagner et celui du diabète de type 2 récent d'Ahlqvist. On aimerait que des séquences univoques se dessinent, légitimant une unification fondée sur la physiopathologie. On n'en est pas encore tout à fait là : l'analyse sur une population suivie longtemps et phénotypée itérativement en détail montre que si des successions sont bien privilégiées (par exemple du sous-groupe 3 de Wagner, très insulinorésistant, au sous-type de diabète SIRD (*Severely Insulin-Resistant Diabetes*) de la classification d'Ahlqvist), les passages d'un sous-groupe de prédiabète à un sous-type de diabète apparemment de physiopathologie distincte sont fréquents (Fig.1). Imprécisions du phénotypage, combinaisons de traits physiopathologiques dont l'un ou l'autre peut prendre le dessus à des temps différents de la vie ? Les réplications, analyses agrégées, compléments de phénotypage dans des études cibles, etc. permettront d'affiner les périmètres de définition et de leur base physiopathologique. Surtout, elles valideront leur valeur pronostique, préalable à des interventions de prévention précoce cibles.



Figure 1

Transitions vers les classes de diabète définies par Ahlqvist pour les sujets qui ont été affectés à des sous-groupes de prédiabète selon Wagner dans l'étude Whitehall II et qui ont développé un diabète pendant le suivi.

Le syndrome métabo-rénal

Le sous-groupe 6 semble cerner un nouveau concept, celui de "syndrome métabo-rénal".

Risque de diabète modéré

Le risque de diabète est modéré, et en quelque sorte **en compétition morbide avec la sévérité de l'atteinte rénale** et, probablement en lien étroit avec celle-ci, avec la survenue d'événements cardiovasculaires et du décès.

Surpoids/obésité

Ces patients sont en surpoids, voire obèses, mais **avec un excès de graisse essentiellement de distribution abdominale ainsi que péri-rénale**. L'accumulation de graisse en ces deux dépôts a été associée avec une atteinte glomérulaire, de présentation histologique superposable à la néphropathie diabétique même sans hyperglycémie, avec une hyperfiltration témoignant d'une hypertension intra-glomérulaire et avec un déclin accéléré de la filtration lorsque l'insuffisance

rénale est installée, même lorsque les facteurs de risque sont contrôlés : équilibre glycémique, pression artérielle notamment.

Insulinosécrétion relativement préservée

Dans le sous-groupe 6, l'insulinosécrétion est relativement préservée dans un contexte d'insulinorésistance : l'organisme est donc exposé à une hyperinsulinémie qui pourrait directement contribuer à une souffrance glomérulaire par des mécanismes à la fois hémodynamiques et de toxicité métabolique.

Interventions bénéfiques ?

Ces patients pourraient tirer un bénéfice métabolique, mais aussi rénal, et *in fine* cardiovasculaire d'interventions visant à réduire cette double agression :

- activité physique (cf. le bénéfice rénal dans LOOK-AHEAD (7)),
- réduction pondérale y compris avec de la chirurgie bariatrique à visée de réduction modérée de l'excès pondéral,
- metformine,



À RETENIR

- Une hyperglycémie modérée constitue un état de "pré-diabète", une situation cependant d'une grande hétérogénéité pronostique : quelle trajectoire métabolique vraiment ensuite, et en premier lieu quel risque de diabète avéré ? Et dans ce cas, quel risque de complications plus tard ?
- Les anomalies physiologiques qui ont conduit à cette hyperglycémie sont aussi variées : plutôt insulinopénie ou insulinorésistance ?
- Wagner et al. ont utilisé des données clinico-biologiques classiques, mais aussi plus fines issues d'HGPO et de mesures de la graisse abdominale ou intra-hépatique et d'un score génétique pour définir des groupes plus homogènes de personnes avec prédiabète.
- Cela rappelle bien sûr l'analyse d'Ahlqvist (4) qui avait procédé de même en balayant les classiques "type 1, type 2, etc." pour redéfinir des sous-types de diabète basés sur le phénotype des individus. Ici, ce sont six sous-types de prédiabète qui sont identifiés sur une cohorte bien phénotypée, puis répliqués.
- Le risque de diabète à court terme est très élevé pour deux sous-types, tandis qu'il est modéré pour les individus d'un troisième groupe qui sont en revanche à très haut risque rénal.
- Si d'autres cohortes confirment que ces sous-types sont robustes dans leur périmètre, leur valeur pronostique et potentiellement leurs bases physiopathologiques, ce sera révolutionnaire : fini le diabète de type 2 défini par élimination des autres causes, et la voie est ouverte à des choix thérapeutiques personnalisés, fondés sur les anomalies physiopathologiques et le risque clinique les plus probables.

- ligands de PPAR-gamma,
- agoniste du récepteur du GLP-1
- et inhibiteurs de SGLT2.

* L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en rapport avec cet article.

Mots-clés :

Prédiabète, Syndrome métabo-rénal, Phénotypage, Classification, Diabète de type 2



Bibliographie

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2022 Diabetes Care 2022 ; 45: S185-94.
- Piller C. The war on prediabetes could be a boon for pharma - but is it good medicine? Science 2019.
- Schlesinger S, Neunschwander M, Barbaresko J et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. Diabetologia 2022 ; 65 : 275-285.
- Lee CG, Heckman-Stoddard B et al. Effect of metformin and lifestyle interventions on mortality in the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. Diabetes Care 2021 ; 44 : 2775-82.
- Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol 2018 ; 6 : 361-369.
- Dennis JM, Shields BM, Henley WE et al. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. Lancet Diabetes Endocrinol 2019 ; 7 : 442-51.
- Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014 ; 2 : 801-9.

Rendez-vous de l'industrie

DIABÈTE DE TYPE 1

Vers un traitement physiologique ?

Les autorités françaises valident le démarrage de l'essai permettant d'évaluer la sécurité du dispositif ExOlin® au bénéfice de patients DT1 mal contrôlé avec de fortes fluctuations glycémiques et enclins à des hypoglycémies sévères. L'étude pilote ouverte monocentrique, estimée sur une durée de 18 mois, doit démarrer au premier trimestre 2022. Le nombre de patients implantés est fixé à huit, selon un recrutement échelonné. Les patients seront inclus et suivis au sein des Hôpitaux universitaires de Strasbourg. ExOlin® est implanté dans le site extrapéritonéal du patient permettant le passage de l'insuline au niveau du foie. Invisible, il est connecté, à travers la peau, à une pompe à insuline externe permettant une amélioration significative de l'équilibre glycémique (comme démontré déjà en phases précliniques). Les premiers résultats sont attendus pour fin 2022. Cette étude pilote sera

suivie d'une étude pivot multicentrique (en Europe) sur un plus grand nombre de patients, avec pour objectif d'obtenir le marquage CE et la commercialisation d'ici à 2025.

→ MC d'après le communiqué de Defimed de janvier 2022.

MALADIE RÉNALE

Avis positif pour la finéronone

Le CHMP a donné un avis positif pour la finéronone, un antagoniste sélectif non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes, en tant que nouveau traitement pour les patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique associée au diabète de type 2 (10 ou 20 mg). Cet avis repose sur les résultats de l'étude de phase III FIDELIO-DKD portant sur l'efficacité et l'innocuité de la finéronone sur les résultats rénaux et cardiovasculaires chez les patients atteints d'IRC associée au DT2. La décision finale de la Commission européenne est attendue prochainement.

→ MC d'après le communiqué de Bayer du 17 décembre 2021.



La finérénone réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques de type 2 avec maladie rénale chronique : données de l'étude FIGARO-DKD



Pr Kamel Mohammedi

Service d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac

Article choisi : Pitt B, Filippatos G, Agarwal R et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 2252-63.

Maladie rénale et diabète

La maladie rénale est un déterminant pronostique majeur chez les patients diabétiques. Elle est associée à un risque élevé d'insuffisance rénale terminale (IRT), de maladie cardiovasculaire (MCV) et de décès. La pharmacopée du diabète de type 2 a évolué récemment, particulièrement marquée par l'avènement des inhibiteurs du SGLT2, qui ont montré leur intérêt en matière de protection rénale et cardiovasculaire (1, 2). Néanmoins, le risque de maladie rénale et de MCV reste encore élevé chez les patients diabétiques, comparés aux sujets non diabétiques, incitant ainsi la poursuite du progrès thérapeutique.

La finérénone

La finérénone est un antagoniste sélectif des récepteurs minéralo-corticoïdes non stéroïdiens. Elle a amélioré les marqueurs de la fonction rénale et de MCV dans des études précliniques et cliniques (3, 4). Dans l'étude FIDELIO-DKD (*Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease*), le traitement

par finérénone était associé à une réduction du risque d'événements rénaux et cardiovasculaires majeurs chez des patients diabétiques de type 2 avec maladie rénale chronique (MRC) évoluée, stades 3 et 4 (4). En revanche, le bénéfice de la finérénone chez les patients atteints de diabète de type 2 avec MRC précoce n'est pas encore établi.

L'étude FIGARO-DKD

Objectifs

L'étude FIGARO-DKD (*Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease*) avait comme objectif d'évaluer l'intérêt de la finérénone en termes de réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs et de décès de causes cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec MRC de différents stades (5), notamment ceux qui ont été exclus (ou peu représentés) dans l'étude FIDELIO-DKD.

Design

FIGARO-DKD est une étude prospective internationale où les

participants étaient randomisés en double aveugle pour recevoir la finérénone ou un placebo. Cette étude a inclus des patients diabétiques de type 2 :

- avec un rapport albumine sur créatinine urinaire (RAC) entre 30 et 300 mg/g et un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) entre 25 et 90 ml/min/1,73 m² (MRC stades 2 à 4)
- ou un RAC entre 300 et 5 000 mg/g et un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² (MRC stades 1 ou 2).

Les patients devaient être traités par un bloqueur du système rénine-angiotensine à la plus forte dose tolérée.

Le critère de jugement principal était un composite de décès de causes cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde (IDM) non fatal, d'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, quel que soit celui qui arrive en premier. Le critère de jugement secondaire était un composite d'insuffisance rénale (baisse persistante du DFGe de 40 % ou plus par rapport aux taux à l'inclusion) ou décès de causes rénales.



Les patients

Entre septembre 2015 et octobre 2018, 7 437 participants ont été randomisés à travers 48 pays. Parmi les 7 352 patients inclus dans les analyses, 69 % étaient des hommes et 45 % avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire à l'inclusion. L'âge moyen des participants était $64,1 \pm 9,8$ années et l'HbA_{1c} moyenne, $7,7 \pm 1,4$ %. Une minorité de patients était traitée par inhibiteur du SGLT2 (8,4 %) ou agoniste du récepteur au GLP-1 (7,5 %) à l'inclusion, et quasiment tous (99,9 %) étaient traités par un inhibiteur du système rénine-angiotensine. La dose quotidienne moyenne de finérénone était de 17,5 mg.

Résultats

L'incidence du critère de jugement principal était plus faible chez les patients traités par finérénone, en comparaison à ceux traités par placebo (12,4 versus 14,2 % ; hazard ratio = 0,87 ; IC 95 % = 0,76-0,98 ; p = 0,03) pendant un suivi médian de 3,4 années. La différence entre les deux groupes en termes de risque absolu du critère de jugement principal était estimée à 2,1 % (IC 95 % = 0,4-3,8). Le nombre nécessaire de patients à traiter pour éviter un événement était estimé à 47 (IC 95 % = 26-226) pendant 3,5 années. Cette protection cardiovasculaire était particulièrement marquée par une réduction de l'incidence de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (0,71 ; 0,56-0,90). Le traitement par finérénone était également associé à une baisse du risque d'événements rénaux (critère de jugement secondaire), mais statistiquement non significative (0,87 ; 0,76-1,01). La réduction de l'incidence de l'IRT (0,64 ; 0,41-0,99) et du RAC (0,68 ; 0,65-0,70) était significativement plus importante

dans le groupe finérénone versus placebo.

Tolérance

La tolérance du traitement de l'étude était acceptable et assez comparable entre les deux groupes, hormis l'incidence de l'hyperkaliémie plus fréquente dans le groupe finérénone versus placebo (10,8 versus 5,3 %), mais aucun événement fatal n'a été rapporté. Les cas d'hyperkaliémie nécessitant l'arrêt du traitement de l'étude (1,2 versus 0,4 %) ou une hospitalisation (0,6 versus 0,1 %) étaient rares, mais plus fréquents dans le groupe finérénone versus placebo.

Conclusions

Au total, cette étude montre qu'un traitement par finérénone permettait une réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (décès de causes cardiovasculaires, IDM non fatal, AVC non fatal, ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) chez les patients atteints de diabète de type 2 et de MRC stade 2 à 4 (avec albuminurie modérément élevée) ou stade 1 à 2 (avec albuminurie fortement élevée). Cette protection cardiovasculaire s'explique principalement par une incidence plus faible d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Il est intéressant de noter que la finérénone permettait une protection cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 avec un spectre très large de MRC, qui avaient à l'inclusion un contrôle glycémique (HbA_{1c} 7,7%) et de l'hypertension artérielle (pression artérielle systolique 136 mmHg) satisfaisant, et tous les participants étaient déjà traités par un inhibiteur du système rénine-angiotensine à la dose maximale tolérée.

À RETENIR

L'étude FIGARO-DKD démontre que la finérénone améliore le pronostic cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 atteints d'une MRC moins avancée.

Limites

Cette étude a des limites à souligner. La protection rénale n'est pas équivoque dans cette étude, la courbe de l'évolution du DFGe pendant le suivi n'a pas été rapportée. À noter que dans l'étude FIDELIO-DKD, la pente du déclin du DFGe entre le début de l'étude et le mois 24 était plus rapide dans le groupe finérénone que dans le groupe placebo, ce qui est deux fois plus long que ce qui a été observé avec les inhibiteurs du SGT2 (1, 4). Enfin, ces résultats ne peuvent pas être généralisés à toutes les populations, car cette étude a recruté principalement des sujets caucasiens (72 %) et asiatiques (20 %). ■

* L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en rapport avec cet article.

Mots-clés :

Diabète de type 2, Risque cardiovasculaire, Maladie rénale, Finérénone



Bibliographie

1. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2019 ; 7 : 845-54.
2. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. JAMA Cardiol 2021 ; 6 : 148-58.
3. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. Eur Heart J 2021 ; 42 : 152-61.
4. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020 ; 383 : 2219-29.



Diabète de type 1 : tolérance et efficacité du système hybride de pancréas artificiel en boucle fermée Diabeloop Generation 1 en conditions réelles



Dr Marie-Françoise Jannot-Lamotte

Pôle ENDO, AP-HM, Marseille

Article choisi : Amadou C, Franc S, Benhamou PY et al. Diabeloop DBLG1 close-loop system enables patients with type 1 diabetes to significantly improve their glycemic control in real-life situations without serious adverse events: 6 months follow-up. *Diabetes Care* 2021; 44 : 844-6.

L'étude

L'objectif de cet article était d'analyser sécurité et efficacité de la boucle fermée hybride Diabeloop de première génération (DBLG1) chez des patients présentant un diabète de type 1 dans des conditions de "vraie vie".

Design

Après une semaine de *run in* durant laquelle les patients étaient traités avec leur ancienne pompe à insuline, 25 d'entre eux ont bénéficié du nouveau système.

Les résultats sont analysés en termes de temps dans la cible (TIR) et taux d'HbA_{1c} après 6 mois.

Résultats

La moyenne d'âge (SD, *range*) des patients était de 43 ans (13,8 ; 25-72 ans).

À l'inclusion :

- la moyenne d'HbA_{1c} était de 7,9 % (0,93 ; 5,6-8,5 %) (63 mmol/mol) (10 ; 38-69 mmol/mol)
- et le TIR moyen (70-180 mg/dl) était de 53 % (16,4 ; 21-85 %).

Un patient a arrêté l'usage de la boucle fermée après 2 mois.

À 6 mois :

- la moyenne d'HbA_{1c} était descendue à 7,1 % (54 mmol/mol) ($p < 0,001$)
- et le TIR (70-180 mg/dl) était augmenté à 69,7 % ($p < 0,0001$).
- Le temps passé < 70 mg/dl avait diminué de 2,4 à 1,3 % ($p = 0,03$)
- et le temps passé en deçà de 54 mg/dl avait diminué de 0,32 à 0,24 % ($p = 0,42$).

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans l'étude.

Ainsi, cette étude de suivi a permis de confirmer que le système DBLG1 pouvait améliorer significativement le contrôle glycémique dans des conditions de vie réelle sans événement indésirable grave.

Les systèmes de boucles fermées

Un véritable coup de cœur

Comment ne pas citer le thème de la boucle fermée hybride dans les "coups de cœur" de l'année 2021 et revenir sur la position d'experts français SFD publiée fin 2020 (1) ?

Comment ne pas se sentir, patients et diabétologues, privilégiés de vivre ces évolutions techniques, nouvelle révolution de la prise en charge du diabète de type 1. Même si nous ne pouvons pas encore exaucer ce vœu de guérison du diabète, **est né le sentiment d'avoir enfin le pouvoir de soulager la charge mentale, d'améliorer la qualité de vie des patients tout en améliorant les résultats métaboliques.**

La mise à disposition des premiers systèmes de boucles fermées

Quarante ans après sa conceptualisation et plus de 10 ans après la première délivrance d'insuline automatisée en pratique clinique, nous assistons au premier remboursement du système DBLG1 (Diabeloop) et à la mise à disposition d'autres systèmes de boucles fermées. Les systèmes MiniMed 780G (Medtronic) et Control-IQ (Tandem Diabetes Care) sont disponibles, en attente de remboursement, et le système OmniPod 5 (Insulet) reste à venir. L'application CamAPS FX, développée par l'équipe de Roman



Hovorka (Université de Cambridge), est annoncée comme interopérable avec différents systèmes et l'abonnement est à la charge du patient. Enfin, certains patients, passionnés d'informatique, ont "craqué" les codes d'accès à des dispositifs de mesure continue du glucose (MCG), et à certaines pompes pour les coupler à un algorithme disponible en *open source*, hors réglementation.

Principe et spécificités des systèmes de boucles fermées

Ces systèmes de boucles fermées sont constitués d'une pompe à infusion sous-cutanée d'insuline, associée à une MCG, contrôlés par un algorithme intégré dans la pompe ou dans un smartphone. Tous fonctionnent sur le **mode hybride** (bolus obligatoirement validé manuellement par le patient aux repas) et sont **mono-hormonaux** (insuline seule). Chaque système a des spécificités en termes de pompe (taille du réservoir, pompe tubulaire ou patch...), capteurs (bientôt tous sans calibration) et algorithmes (*Model Predictive Control* (MPC), technologie de prédiction, *self learning*, cibles de glucose, gestion de l'activité physique ou des repas, éventuel mode "sommeil" ou "zen").

Les résultats des études pivot

Les résultats de toutes les études pivot convergent pour montrer une efficacité en termes d'effet métabolique, et de sécurité (aucune décompensation aiguë imputable à l'algorithme). En découlent les indications proposées par la SFD en 2020 : objectifs métaboliques (HbA_{1c}, temps dans la cible, en hyperglycémie, ou en hypoglycémie) des recommandations non atteints et/ou qualité de vie altérée (par les contraintes de la gestion du diabète au quotidien et/ou la charge mentale

du diabète). L'étude choisie ci-dessus est une ébauche de confirmation des résultats dans la vraie vie.

Des indications restreintes

Malheureusement, l'indication de remboursement de DBLG1 est restreinte au seul critère d'HbA_{1c} ≥ 8 %.

Les indications devraient évoluer au fil des évaluations médico-économiques, et certains systèmes, bientôt remboursés, auront des indications plus larges, plus proches de celles de la SFD.

Les espoirs et les attentes

Les diabétologues

En tant que diabétologues, **nous sommes enthousiastes**. Nous voudrions croire que cette solution technique conduira la plupart des patients vers ces fameux objectifs métaboliques tant attendus. Notre principale motivation est le BIEN des patients. Nous espérons tellement soulager leur charge mentale en transférant l'adaptation des doses d'insuline à l'intelligence artificielle.

Les patients

Pourtant, les études de satisfaction, certes globalement positives, sont **assez hétérogènes** et les niveaux de confiance dans les systèmes signalés varient également selon les études. Les bénéfices associés à la boucle fermée dépendent de la durée d'utilisation, des représentations que s'en font les patients et des contraintes techniques, soulignant l'importance des indicateurs psychosociaux.

Les frustrations

Avec l'amélioration généralement

rapide des résultats, il faudra prendre garde au rêve de perfection exprimé par un objectif de TIR de 100 %. **Cet objectif illusoire non atteint** risque d'engendrer frustration et sensation d'échec, d'autant plus que les "dérives glycémiques" sont liées aux interventions du patient, en particulier lors du comptage des glucides.

Le système, lui, apprend et maîtrise au mieux les glycémies, générant parfois pour le patient un **sentiement de perte de contrôle** sur sa propre maladie, après des années passées à tenter de l'appriover. Certains ne pourront d'ailleurs pas lâcher prise, et tenteront d'influencer les décisions de l'algorithme, parfois en manuel, parfois par des mésusages.

Accompagner les patients

L'attitude des cliniciens à l'égard des systèmes et la relation soignant/soigné sont primordiales pour favoriser le succès du traitement (résultats métaboliques et qualité de vie). Bien plus qu'une simple télésurveillance, il s'agit d'accompagner les patients pour **mobiliser leurs capacités de décider et d'agir**.

Au travers de cette épopée technologique se joue une aventure humaine. Le succès de ces systèmes, défini bien au-delà de pourcentages de temps dans la cible, dépendra de l'importance donnée aux représentations, croyances et attentes du patient, de sa capacité à lâcher prise en ayant confiance dans le système bien sûr, mais aussi confiance en ses propres capacités "d'administrateur". Le patient ne doit pas se sentir dépossédé du contrôle sur sa maladie, mais **prendre conscience d'un nouveau pouvoir d'agir**, d'une nouvelle autonomie favorisée par une relation de soins adaptée.

Les défis

Les défis à relever concerteront, entre autres, les populations dont l'éducation pour la gestion des doses d'insuline est compliquée, le diabète instable ou à haut risque d'hypoglycémies, le patient sportif et la grossesse, avec la question d'adaptabilité des systèmes dans un contexte de variations importantes de l'insulinosensibilité,

particulièrement brutales lors de l'accouchement et en post-partum.

Et... je formule le vœu que dans quelques années, avec l'optimisation des algorithmes, le rêve de pancréas artificiel devienne réalité. ■

* L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en rapport avec cet article.

Mots-clés :

Diabète de type 1, Boucle fermée, Pancréas artificiel



Bibliographie

1. Franc S, Schaepelynck P, Tubiana-Rufi N et al. Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français. *Med Mal Met* 2020 ; 14 : 5S1.

Agenda

16th European diabetes and endocrinology congress

21 et 22 mars 2022 - Londres (Royaume-Uni)

- Renseignements et inscriptions :
globaldiabetes.conferenceseries.com



Congrès annuel SFD - Société francophone du diabète

22 au 25 mars 2022 - Nice (France)

- Renseignements et inscriptions :
www.congres-sfd.com

5th International conference on nutrition, food science and technology

24 et 25 mars 2022 - Paris (France)

- Renseignements et inscriptions :
foodtechnology.nutritionalconference.com

15th ATTD - International conference on advanced technologies & treatments for diabetes

27 au 30 avril 2022 - Barcelone (Espagne)

- Renseignements et inscriptions :
www.attd.kenes.com



7th World congress on diabetes and obesity Advancements in diabetes and obesity treatments and procedures

28 et 29 avril 2022 - Londres (Royaume-Uni)

- Renseignements et inscriptions :
diabetesconference.euroscicon.com

ECE 2022 - European congress of endocrinology

21 au 24 mai 2022 - Milan (Italie)

- Renseignements et inscriptions :
www.ese-hormones.org/events-deadlines/european-congress-of-endocrinology/ece-2022



European Society of Endocrinology
The voice for endocrinology



Les 23^{es} entretiens de nutrition de l'Institut Pasteur de Lille

2 et 3 juin 2022 - Lille (France)

- Renseignements et inscriptions :
nutrition.pasteur-lille.fr

82nd ADA - American Diabetes Association scientific sessions

3 au 7 juin 2022 - Nouvelle-Orléans (États-Unis)

- Renseignements et inscriptions :
professional.diabetes.org/scientific-sessions

