

EASD 2022

Ce qu'il fallait retenir : la synthèse de nos experts

Dr Éric Marsaudon

Service de médecine interne
et diabétologie, Hôpital privé Océane, Vannes

Dr Bernadette Dijoux

Endocrinologue, Orléans ; Institut de diabé-
tologie et de nutrition du Centre, Mainvilliers

Éditorial

Cette année, c'est Stockholm qui accueillait le rendez-vous annuel de la diabétologie internationale : l'EASD 2022. La capitale suédoise avait bien fait les choses avec une organisation parfaite, des congressistes de tous les continents, des exposants nombreux, surtout, un programme de qualité varié et large, et en matière d'intervenants, la piste aux étoiles.

Tout était réuni pour des sessions scientifiques de haute volée et, pour vous relater le meilleur de ces communications, la rédaction de *Diabète & Obésité* avait mandaté les Drs Bernadette Dijoux et Éric Marsaudon qui, dans ce dossier en deux parties, vont vous faire vivre ou revivre le congrès.

Vous trouverez ainsi des "brèves cliniques", mais aussi des articles de fond sur la physiopathologie et, bien sûr, un point sur les recommandations ou les avancées thérapeutiques. L'excellent travail de synthèse et de pédagogie de nos deux auteurs, en un temps record, est à souligner et nous les remercions chaleureusement pour leur contribution.

Alors à tous ceux qui souhaitent, dans notre spécialité, se tenir à jour, voire anticiper ce que sera l'actualité de demain, ce dossier est pour vous. Très bonne lecture.

Dr Saïd Bekka (*Institut de diabétologie
et nutrition du Centre, Chartres*)

SOMMAIRE

- | | |
|--|--|
| 1/ Le consensus ADA/EASD 2022 sur la gestion de l'hyperglycémie dans le DT2..... p. 248 | 3/ La fonction hépatique p. 261 |
| 2/ Les fonctions cardiovasculaire et rénale p. 251 | 4/ Les autres complications p. 267 |
| | 5/ Les dispositifs d'autosurveillance..... p. 269 |

DANS UN PROCHAIN NUMÉRO

- Les inhibiteurs du SGLT2
- Les spécificités féminines et le diabète gestationnel
- Les neuropathies
- L'insulinorésistance

* Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en rapport avec ce dossier.

1/ Le consensus ADA/EASD 2022 sur la gestion de l'hyperglycémie dans le DT2

Par rapport au consensus de 2018, celui-ci se concentre plus fortement sur les déterminants sociaux de la santé et les soins centrés sur la personne de façon holistique.

Dr Bernadette Dijoux

LES GRANDS PRINCIPES

- Reconnaître la nature chronique du diabète et son évolutivité.
- Constituer une équipe soignante multidisciplinaire.
- Connaître les ressources locales et savoir comment y accéder.
- Placer la personne au centre du soin, considérer le contexte spécifique à chaque personne, ses risques et ses préférences.
- Prendre en compte les besoins sociaux, surtout si les objectifs glycémiqes ne sont pas atteints.
- Incorporer les comorbidités dans le plan de soin.

Tout cela est aussi important que l'aspect pharmacologique.

- Placer la personne au centre du soin.

Ces facteurs vont déterminer le choix du traitement. Les décisions seront partagées. Il faut éduquer le patient à gérer son diabète.

- Convaincre le patient et l'équipe complète de l'importance de cette prise en charge personnelle. Refaire le point annuellement et tenir compte des changements dans la vie des patients.

Le focus est porté sur la nécessité

de perdre du poids pour améliorer la glycémie et diminuer les complications liées au poids ; donc faciliter la gestion du poids.

- Définir et expliquer les données collectées telles que la glycémie, l'HbA_{1c}, le poids, l'activité physique et les suivre lors des visites médicales pour que leur importance soit comprise.

- Rechercher les freins à ce changement de comportement, chez le patient et dans l'équipe.

- Lutter contre l'inertie du praticien. Ne pas être inerte plus de 6 mois.

IMPORTANCE DU MODE DE VIE ET DU COMPORTEMENT PHYSIQUE SUR LES 24 HEURES

La position assise

Se lever toutes les 30 minutes, pratiquer une marche lente ou des exercices contre faible résistance peuvent permettre d'améliorer le métabolisme glucidique (Fig. 1).

L'exercice physique

Cent cinquante minutes d'activité modérée par semaine ou au moins

75 minutes/semaine d'une activité intense sur 3 jours. Pas plus de 2 jours consécutifs sans activité.

La marche

L'augmentation du nombre de pas de 500 pas/jour diminue le risque cardiovasculaire de 2 à 9 %.

Le renforcement musculaire

Il doit être quotidien et doit travailler aussi souplesse et équilibre.

Le sommeil

Les problèmes de sommeil sont très fréquents chez le DT2. Plus de 8 heures de sommeil ou moins de 6 heures ont un effet négatif sur l'HbA_{1c}. La qualité du sommeil est perturbée par un SAOS et le

syndrome des jambes sans repos. Les chronotypes du soir sont plus susceptibles à l'inactivité et à des glycémies plus hautes que les sujets qui se lèvent tôt.

LE CHOIX DU TRAITEMENT

(Fig. 2)

- Bien connaître les traitements que nous utilisons et leurs effets secondaires.
- Identifier toutes les comorbidités du patient : obésité, maladies cardiovasculaires, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, NASH.
- Évaluer le profil patient : âge, fragilité, psychologie, social, troubles cognitifs.
- Prendre en compte les facteurs de risque pour les effets indésirables des traitements.
- Donner la priorité à l'utilisation de traitements protecteurs d'organes comme les ARGLP1, les iSGLT2, les thiazolidinediones chez ceux qui ont une pathologie cardiorénale ou une NASH ou qui sont à haut risque.

Choisir un traitement efficace pour atteindre l'objectif glycémique

Éviter les risques d'hypoglycémie ; plus l'approche thérapeutique est efficace et plus l'objectif est atteint.

- **Efficacité très élevée** : dulaglutide, sémaglutide, tirzépatide, insuline et combinaison insuline + ARGLP1.
- **Efficacité élevée** : les ARGLP1 autres que les précédents, metformine, iSGLT2, sulfonylurés, TZD.
- **Efficacité intermédiaire** : iDPP4.

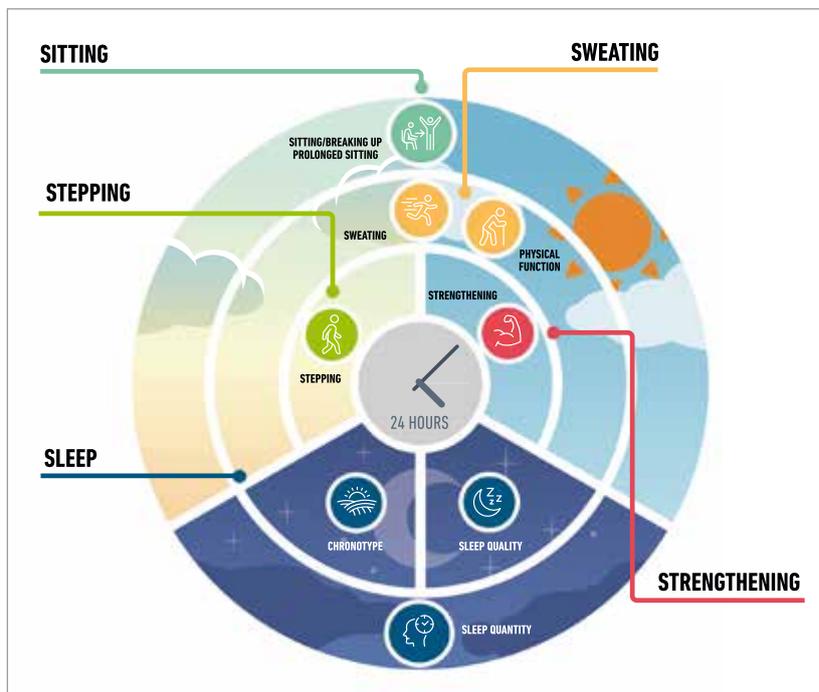


Figure 1 - Importance du comportement physique sur les 24 heures pour le diabète de type 2 (Davies MJ et al., *Diabetes Care* 2022 ; *Diabetologia* 2022. ©ADA/EASD 2022).

Choisir un traitement efficace sur le poids

Afin d'atteindre l'objectif et de maintenir la perte de poids de façon personnalisée.

- **Efficacité très élevée** : sémaglutide et tirzépatide.
- **Efficacité élevée** : dulaglutide et liraglutide.
- **Efficacité intermédiaire** : iSGLT2.
- **Efficacité neutre** : metformine et iDPP4.

Tenir compte des comorbidités

- **Patients à haut risque cardiovasculaire** : ARGLP1 et/ou iSGLT2 si l'HbA_{1c} reste supérieure à l'objectif, on ajoute l'autre produit.
- **Patients avec une maladie cardiovasculaire installée ou de multiples FdR** (âge > 55 ans, obésité, tabac, dyslipidémie, albuminémie) : utiliser un ARGLP1 pour diminuer

le MACE ou un iSGLT2 avec un bénéfice sur MACE, infarctus, rein. D'après la revue des méta-analyses, la metformine n'a pas amélioré le MACE.

Les recommandations du consensus sont : si le risque cardiovasculaire est très élevé ou s'il y a une insuffisance cardiaque ou une maladie cardiovasculaire, utiliser un ARGLP1 ou iSGLT2 sans utilisation de la metformine.

- **Si antécédent d'infarctus** : iSGLT2.
- **Patients en insuffisance rénale chronique** : iSGLT2, quelle que soit la clairance et jusqu'à la dialyse. Si non toléré, ARGLP1. Les iSGLT2 et ARGLP2 diminuent le MACE indépendamment de eGRF. Les iSGLT2 diminuent le risque d'infarctus et l'évolution rénale quel que soit le stade de l'insuffisance rénale.

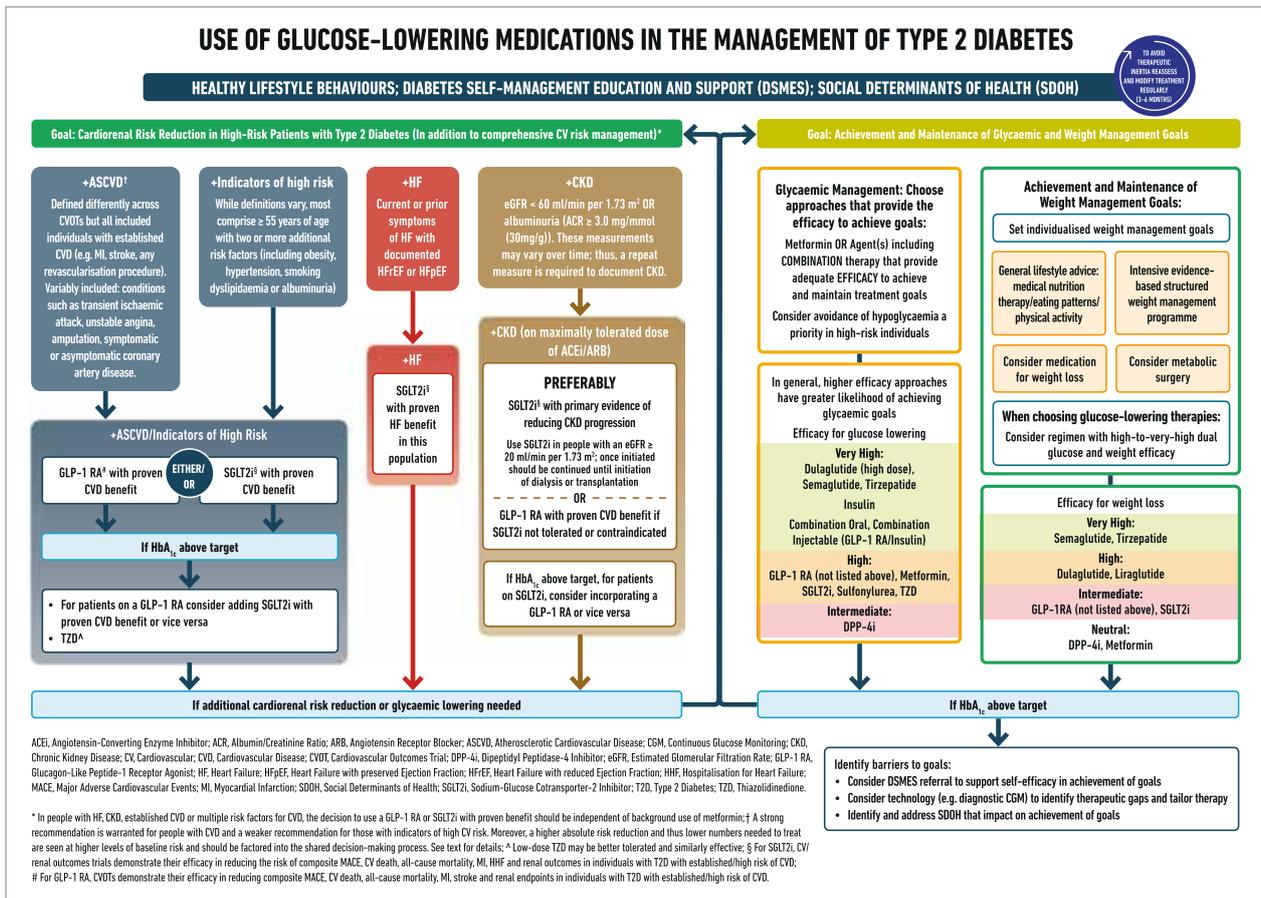


Figure 2 - Utilisation des hypoglycémisants dans la gestion du diabète de type 2 (Davies MJ et al., Diabetes Care 2022 ; Diabetologia 2022. ©ADA/EASD 2022).

Place de l'insuline

Considérer la place des ARGLP1 avant l'insulinothérapie.

Si on introduit l'insuline, on peut conserver les protecteurs d'organe et la metformine.

Place de la technologie

Elle est utile à condition d'une formation du patient et d'une adaptation à ses capacités. La mesure continue de glucose est utile à une meilleure prise en charge et

gestion du diabète par le patient (Fig. 2).

Mots-clés : EASD, Diabète de type 2, Hyperglycémie, Consensus ADA/EASD

RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE

ENQUÊTE

Connaissances et perception du pré-diabète et du diabète de type 2

Une enquête menée avec OpinionWay auprès de Français, patients et professionnels de santé de proximité (médecins généralistes et pharmaciens), évaluait le niveau de perception et de connaissance du diabète et du pré-diabète. Les résultats montrent que les Français estiment leur niveau de connaissance du diabète à 5,4/10 (5,6/10 en 2017). 77 % d'entre eux déclarent connaître l'existence de deux types, dont 44 % pensant en connaître les différences, alors que dans la réalité les différences ne sont pas maîtrisées. Le pré-diabète reste peu connu. Les principaux facteurs de

risque sont plutôt bien identifiés (obésité et surpoids, alimentation déséquilibrée, hérédité ou sédentarité). Mais certains facteurs de risque restent relativement méconnus du grand public et des patients tels que l'hypertension artérielle et le tabagisme chronique. Toujours selon l'étude, 43 % des Français ont déjà réalisé un test de dépistage du diabète, en particulier les personnes qui ont un proche atteint. Les premiers freins au dépistage identifiés par les professionnels de santé sont le sentiment de ne pas en avoir besoin (78 % des médecins généralistes, 64 % des pharmaciens), la peur du diagnostic (55 et 44 % respectivement), le manque de connaissance sur le diabète selon les pharmaciens (49 %). ●

→ MC d'après le communiqué de Roche d'octobre 2022.

2/ Les fonctions cardiovasculaire et rénale

Les inhibiteurs des SGLT2 ont été parmi les premiers antidiabétiques oraux à montrer une réduction de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques ou non. Leurs mécanismes d'action, encore débattus,

font l'objet de cette étude multicentrique allemande, suisse et égyptienne qui a étudié l'effet de l'empagliflozine sur certains biomarqueurs plasmatiques et paramètres de remodelage cardiaque chez des patients diabétiques insuffisants cardiaques.

Méthode

Les patients

Deux catégories de patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques ont été recrutées pour cette étude :

- des patients dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était $\leq 45\%$ regroupés dans un bras, dit EFFORT-1 ;
- des patients dont la FEVG était $> 45\%$ constituant un second bras, dit EFFORT-2.

Les patients ont reçu :

- soit 25 mg d'empagliflozine,
- soit un placebo

et ont été suivis pendant 48 semaines.

Les mesures

Les biomarqueurs plasmatiques proposés pour l'expertise et mesurés par méthode ELISA à S0 puis après 2, 12, 24 et 48 semaines de randomisation étaient les suivants :

- endothéline-1,
- galectine-3,

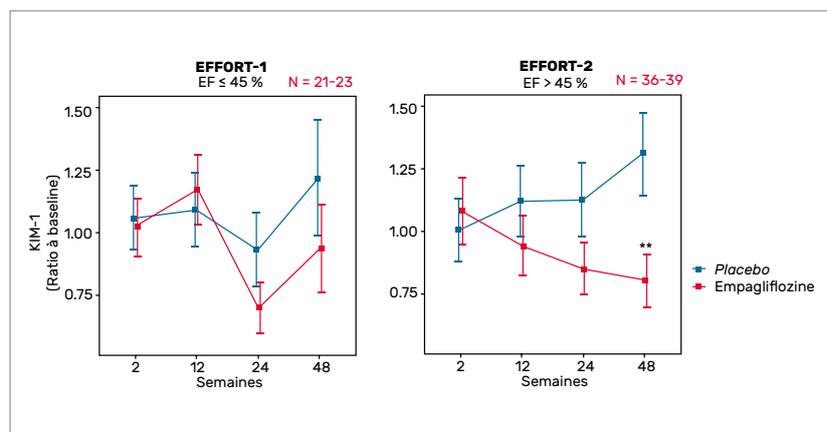


Figure 1 - Réduction des taux de KIM-1 sous empagliflozine.

- IGFBP-7 (insulin-like growth factor binding protein)
- KIM-1 (kidney injury molecule).

Le diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (LVEDD) et le diamètre de la paroi postérieure ont été évalués à S0, puis aux semaines 12, 24 et 48.

L'expression des protéines inflammatoires a été mesurée après hyperglycémie et stimulation par $\text{TNF}\alpha \pm$ empagliflozine.

Résultats

Ont été ainsi recrutés 63 diabétiques de type 2, dont :

- 24 d'entre eux ont été inclus dans EFFORT-1
- et 39 dans EFFORT-2.

Les résultats métaboliques

Sous empagliflozine, les résultats métaboliques mettent en évidence :

- une réduction significative des taux de KIM-1 de 38 % à la semaine

48 dans EFFORT-2 par rapport au placebo (IC 95 % : -57 % ; -13 %), sans aucune différence significative observée dans EFFORT-1 (Fig. 1) ;

- **une amélioration des paramètres de remodelage cardiaque** via la réduction du LVEDD à tous les points temporels dans EFFORT-1, atteignant la signification uniquement à la semaine 24 avec une différence de -7,88 (IC 95 % : -12,2 ; -3,61) par rapport au placebo (Fig. 2), alors que des différences non significatives ont été observées à la semaine 48 [-4,40 (IC 95 % : -8,84 ; 0,042)] ;
- **une réduction significative du diamètre de la paroi postérieure** à la semaine 48 [-2,29 (IC 95 % : -3,60, -0,99)] dans EFFORT-2.

Les biomarqueurs plasmatiques inflammatoires

Aucune corrélation significative n'a été observée entre les deux bras s'agissant des biomarqueurs

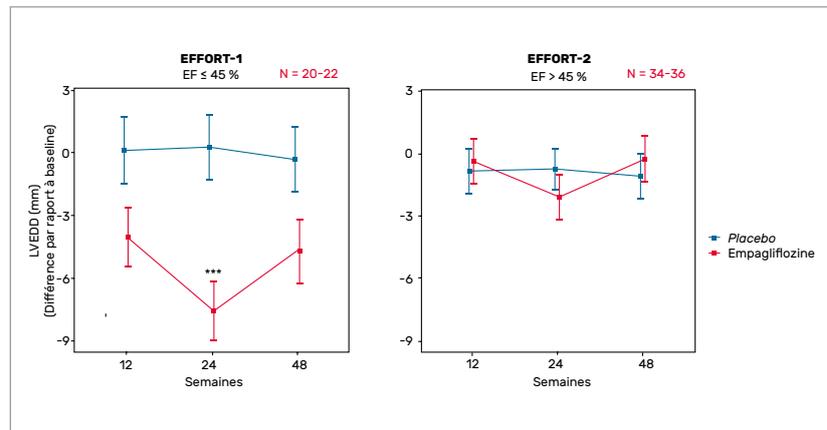


Figure 2 - Réduction du diamètre télédiastolique ventriculaire gauche sous empagliflozine.

plasmatiques inflammatoires. L'empagliflozine n'a pas eu d'effet significatif sur l'expression de ces marqueurs.

À retenir

La diminution du biomarqueur d'altération tubulaire rénal KIM-1 montre que l'empagliflozine a

un effet protecteur chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, tout en contribuant à la réduction du remodelage cardiaque indésirable. Toutefois, ces avantages cardiovasculaires de l'empagliflozine ne peuvent pas être expliqués par des actions anti-inflammatoires.

EFFETS DE LA SÉMAGLUTIDE SUR LES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DES DIABÉTIQUES DE TYPE 2

Dr Éric Marsaudon

Cette communication danoise soutenue par NovoNordisk est une analyse *a posteriori* des complications cardiovasculaires survenues dans les études SUSTAIN 6 et PIONEER 6 qui incluaient des patients diabétiques de type 2 en insuffisance rénale chronique. Dans des études préalables, le bon contrôle glycémique induit par la sémaglutide a montré une réduction significative des risques

cardiovasculaires et d'insuffisance rénale chez le diabétique de type 2 *versus placebo*. Cette présentation s'est donc intéressée à l'effet de cette molécule sur les risques de MACE (critère composite de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non léthal et accident vasculaire cérébral non léthal) en fonction de la clairance de la créatinine.

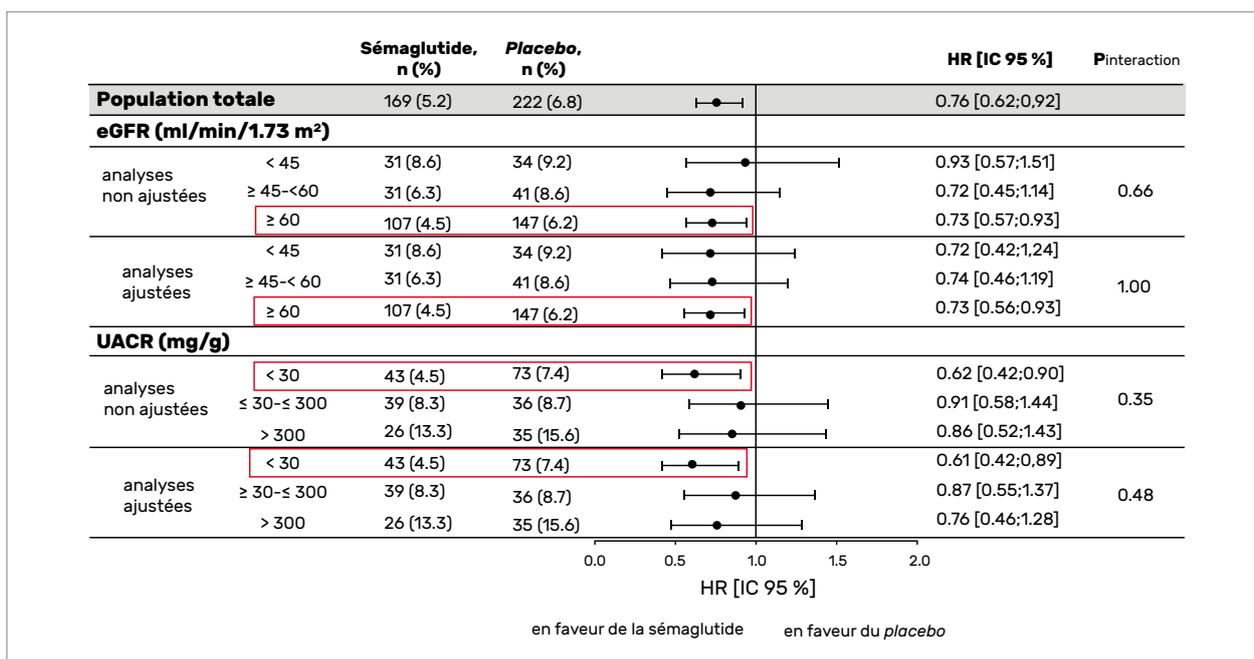


Figure 3 - Effet de la sémaglutide sur le risque de MACE versus placebo.

Méthode

Les patients

Issus de SUSTAIN 6 et PIONEER 6, les patients analysés étaient des diabétiques (n = 6 480) à risque cardiovasculaire (âge : 64 ans, 65 % d'hommes, IMC : 91 kg/m², HbA_{1c} : 8,5 %, ancienneté du diabète : 13,6 ans) ayant reçu :

- soit de la sémaglutide (0,5 ou 1,0 mg en sous-cutané ou 14 mg oral),
- soit un placebo.

Ils ont été catégorisés en fonction de leur filtration glomérulaire :

- eGFR < 45 ml/min (insuffisance rénale de grade 3b ou pire),
- eGFR ≥ 45 < 60 ml/min (insuffisance rénale de grade 3a),
- eGFR ≥ 60 ml/min (insuffisance rénale de grade 1 ou 2) ;

et de leur protéinurie :

- ratio albumine/créatinine (UACR) < 30,
- UACR ≥ 30 ≤ 300,
- UACR > 300 mg/g.

Les mesures

Le risque de MACE selon la fonction rénale a été analysé par un modèle à risques proportionnels de Cox.

Résultats

Les patients

La plupart des participants inclus dans les essais SUSTAIN 6 et PIONEER 6 avaient **une fonction rénale normale ou légèrement diminuée** (eGFR < 45 : n = 731 ; eGFR ≥ 45 < 60 : n = 968 et eGFR ≥ 60 ml/min : n = 4 762) et étaient **normo-albuminuriques** (UACR < 30 : n = 1 934 ; UACR ≥ 30 ≤ 300 : n = 884 et UACR > 300 mg/g : n = 420).

Le risque de MACE

- Quel que soit le traitement, le risque de MACE était plus élevé **chez les participants avec un eGFR < 45 ml/min** (HR = 1,52 ; p = 0,0026) et **un eGFR entre 45 et**

60 ml/min (HR = 1,36 ; p = 0,022) comparés à ceux ayant une eGFR ≥ 60 ml/min.

- De même, le risque MACE était plus élevé **chez les participants ayant un UACR entre 30 et 300 mg/g** (HR = 1,53 ; p = 0,0043) et **un UACR > 300 mg/g** (HR = 2,52 ; p < 0,0001) comparés à ceux dont l'UACR < 30 mg/g (Fig. 3).

La sémaglutide a réduit le risque de MACE dans les sous-groupes à fonction rénale normale en analyses non ajustées et ajustées par rapport au placebo.

À retenir

Le risque de MACE est plus élevé chez les diabétiques aux fonctions rénales altérées comparativement à ceux ayant une fonction rénale normale. La sémaglutide a montré une réduction du risque MACE dans ce dernier sous-groupe sans montrer de protection significative dans les autres groupes.

LIENS ENTRE MICROANGIOPATHIE ET FONCTION CARDIAQUE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 ASYMPTOMATIQUES.

Dr Éric Marsaudon

Cette communication de l'équipe française du Pr Valensi s'est intéressée à la complexe et plurifactorielle physiopathologie de la car-

diomyopathie diabétique, sur la base d'études antérieures ayant montré un lien entre rétinopathie et risque d'insuffisance cardiaque.

Méthode

Les patients

Ont donc été inclus pour cette analyse 699 diabétiques (54 % d'hommes) sans antécédent cardiaque, mais souffrant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire : rétinopathie, néphropathie et neuropathie périphérique. Ils ont été regroupés en quatre groupes (G0 à G3) selon leur nombre de complications microangiopathiques.

Les mesures

La maladie coronarienne a été évaluée par une **scintigraphie myocardique d'effort** pour détecter une ischémie myocardique silencieuse (SMI) complétée par une **angiographie coronarienne** chez les patients atteints de SMI. Le NT-proBNP a été dosé chez 243 d'entre eux.

Résultats

Les complications microangiopathiques

Un nombre plus élevé de complications microangiopathiques a été associé au sexe masculin, à l'âge, à la durée du diabète, à l'hypertension et au SMI ($p < 0,005$ pour toutes les comparaisons).

Les altérations structurelles et fonctionnelles cardiaques

Un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche (fraction d'éjection $< 50\%$), une dilatation, une hypokinésie et une hypertrophie ont été respectivement détectés chez :

- 3,9 % du groupe G0 ;
- 8,4 % du groupe G1 ;
- 7,6 % du groupe G2
- et 34,1 % du groupe G3.

La prévalence de l'hypokinésie ($p = 0,02$) et de l'hypertrophie

($p = 0,03$) a augmenté de G0 à G3 de même que l'épaisseur de la paroi interventriculaire septale et postérieure et que les niveaux de NT-proBNP ($p < 0,0001$ pour toutes les comparaisons).

Des analyses multivariées ont montré que l'hypertrophie, l'épaisseur septale et le NT-proBNP étaient **significativement associés au nombre de complications microangiopathiques**, indépendamment du sexe, de la durée du diabète, de l'hypertension et du SMI.

À retenir

L'association entre les complications microangiopathiques et les altérations structurelles et fonctionnelles du ventricule gauche, indépendamment de la maladie coronarienne silencieuse, évoque le rôle de la microangiopathie dans le développement d'une cardiomyopathie diabétique.

RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE

INSULINOTHÉRAPIE

Abbott et Novo Nordisk créent une alliance

Abbott et Novo Nordisk s'engagent conjointement afin de franchir une nouvelle étape dans la prise en charge du diabète, en connectant les données de glucose fournies par l'écosystème FreeStyle Libre® et les doses d'insuline transmises par les stylos à insuline connectés récemment mis à disposition en France. Cette interopérabilité permet de transférer automatiquement, par un simple scan, les données relatives aux injections d'insuline enregistrées par les stylos à

insuline connectés vers l'application FreeStyle Libre Link®. En visualisant côte à côte les données de glucose et d'insuline sur l'application, les patients peuvent comprendre de façon plus fine l'effet de leur traitement sur le taux de glucose. Les données de glucose et d'insuline sont automatiquement téléchargées dans LibreView, pour une analyse complète du profil en consultation ou à distance après recueil du consentement du patient. ●

→ MC d'après le communiqué de Abbott et NovoNordisk du 10 novembre 2022.

CRP, C-PEPTIDE ET RISQUE D'ÉVÉNEMENT CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE DIABÉTIQUE DE TYPE 2

Dr *Éric Marsaudon*

Cette étude multicentrique danoise de morbi-mortalité s'est intéressée à la potentielle relation entre un marqueur inflammatoire bien connu, la protéine C-réactive de haute sensi-

bilité (hsCRP), et un marqueur d'insulinorésistance, le peptide C, explorant le risque d'événements cardiovasculaires (ECV) et de mortalité de patients diabétiques de type 2 récents.

Méthode

Dans cette cohorte observée sur 5 ans ont été ainsi mesurées chez des patients diabétiques de type 2 d'apparition récente, la hsCRP sérique (n = 7 301) et le peptide C (n = 5 765) dans le cadre d'un suivi jusqu'au premier événement cardiaque : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, revascularisation coronarienne, décès d'origine cardiovasculaire et décès quelle qu'en soit la cause.

Résultats

Quatre niveaux de risque cardiovasculaire ont ainsi pu être repérés durant cette période :

- une **hsCRP élevée** (> 3 mg/l ; courbes rouge et jaune sur les figures 4 et 5) était associée à un risque accru d'ECV pendant un suivi médian de 4,8 ans (risque relatif ajusté : 1,45), avec une mortalité toutes causes confondues fortement augmentée (2,49), principalement liée à la mortalité par cancer ;
- une **hsCRP basse** (\leq 3 mg/l) et un **taux de peptide C bas** (< 1 470 pmol/l ; courbe verte) étaient associés à un risque cardiovasculaire ou de mortalité toutes causes, les plus faibles ;
- une **hsCRP élevée et un taux de peptide C élevé** (courbe rouge) étaient associés avec un risque

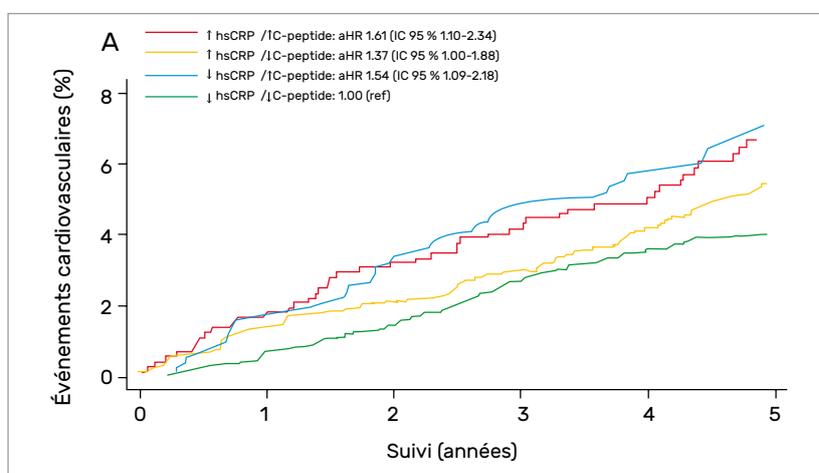


Figure 4 - Événements cardiovasculaires sur 5 années de suivi.

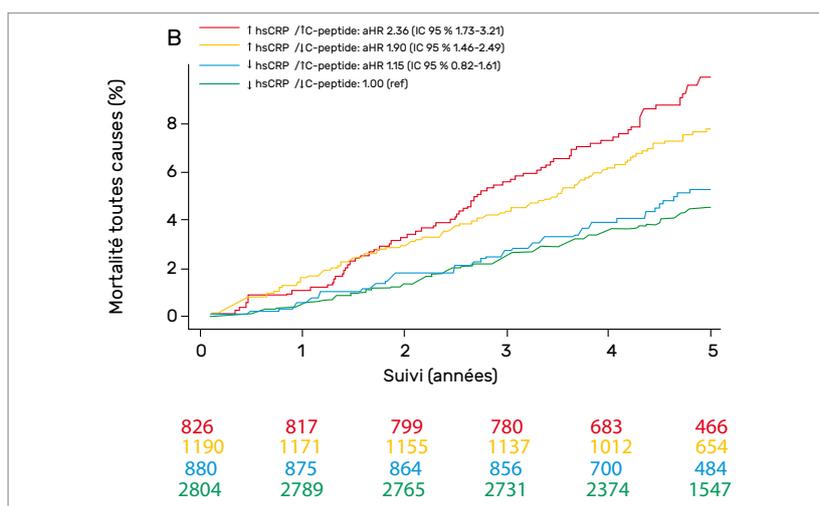


Figure 5 - Mortalité toutes causes sur 5 années de suivi.

maximal d'ECV (1,62) et de toutes causes de mortalité (2,42) ;

- un **peptide C élevé seul** (courbe

bleue) majorait le risque de ECV davantage (1,54) qu'une hsCRP élevée seule (1,37 ; courbe jaune) ;

Le risque de mortalité toutes causes augmente beaucoup plus avec hsCRP élevée seule (1,90) qu'avec le peptide C élevé seul (1,15).

À retenir

Une CRP élevée est un facteur prédictif de mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de DT2 précoce. En revanche, en matière cardiovasculaire, c'est un médiocre facteur

prédictif de futur événement comparé au peptide C qui semble plus précis dans l'estimation des risques cardiovasculaires, soulignant l'importance de cibler l'insulinorésistance dans ce type de prévention.

UNE FAIBLE SATURATION SANGUINE EN OXYGÈNE EST ASSOCIÉE AUX COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 1

Dr Éric Marsaudon

La saturation sanguine en oxygène (SpO₂) est plus faible chez les diabétiques de type 1 et de type 2 comparée à celle des patients non diabétiques. L'hypoxie jouant probablement un

rôle dans la progression des complications du diabète, cette étude danoise s'est intéressée à la potentielle association d'une faible SpO₂ aux complications microvasculaires diabétiques.

Méthode

Cette étude transversale, conduite chez des patients diabétiques de type 1 (DT1) et diabétiques de type 2 (DT2), a mesuré la SpO₂ en oxymétrie de pouls et en décubitus dorsal. Les patients ont ensuite été subdivisés :

- en SpO₂ faible (< 96 %) proposée comme seuil
- et en SpO₂ élevée (≥ 96 %).

Les critères de jugement

Les critères de jugement étaient :

- **l'albuminurie** (deux mesures consécutives sur trois ≥ 30 mg/g),
- **la rétinopathie** (photographie du fond d'œil),
- **la neuropathie** (seuil de perception des vibrations symétriques ≥ 25 V)
- **et les maladies cardiovasculaires** (MACE¹).

1. Critère composite de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non léthal et accident vasculaire cérébral non léthal, artérite.

Les odds ratio (OR) ont été ajustés en fonction de la durée du diabète, du sexe, du tabagisme, de l'exercice, de l'indice de masse corporelle et de l'hémoglobine sanguine.

Résultats

L'âge et l'ancienneté du diabète

Ont été inclus :

- 663 patients DT1 dont 23 avaient une SpO₂ basse et 640 une SpO₂ élevée
- puis 425 DT2 dont 43 avaient une SpO₂ basse et 382 une SpO₂ élevée. Les diabétiques de type 1 à SpO₂ basse avaient un âge moyen de 65 ± 14 ans et une ancienneté de diabète de 37 ans. Ceux à SpO₂ élevée étaient plus jeunes (53 ± 16 ans) et leur diabète était plus récent (27 ans).

La pression artérielle et la filtration glomérulaire

D'autres différences significatives entre ces deux populations, sélectionnées pour leur saturation en oxygène, ont pu être relevées :

- la pression artérielle (137 de TA max chez les sujets SpO₂ basse versus 129 de TA max chez les sujets SpO₂ élevée ; p = 0,02)
- et de la filtration glomérulaire (sujets SpO₂ basse : 87 ± 18 versus sujets SpO₂ élevée : 96 ± 20 ml/min ; p = 0,02).

Le sexe, l'IMC et l'HbA_{1c}

En revanche, aucune différence significative n'était constatée pour le sexe (61 versus 41 % ; p = 0,09), l'IMC (28 versus 26 kg/m² ; p = 0,08) et l'HbA_{1c} (7,8 versus 7,6 % ; p = 0,32).

Les complications microvasculaires

Les complications microvasculaires sont également majoritairement retrouvées chez les patients à faible taux de saturation

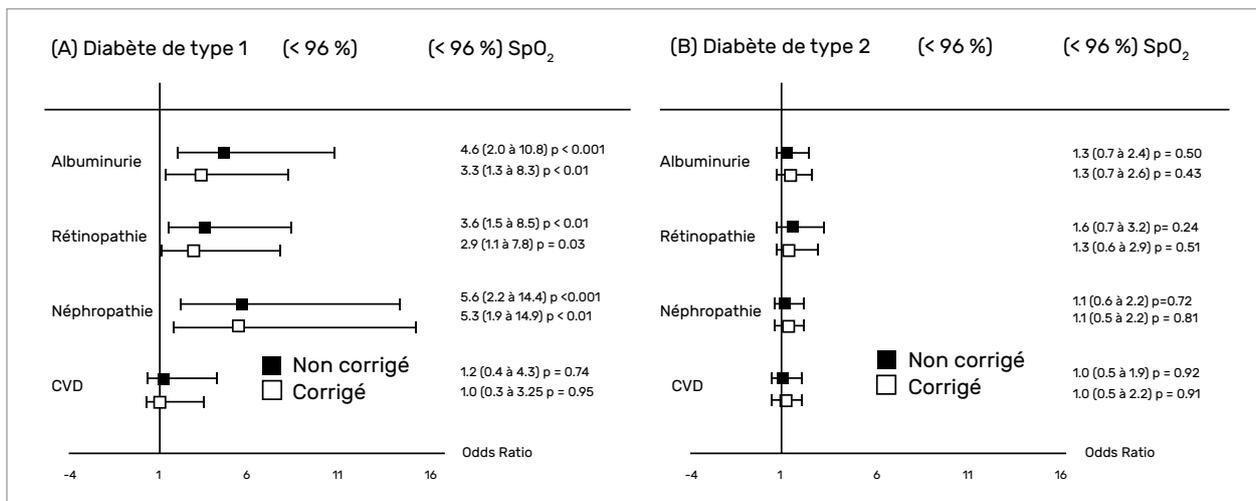


Figure 6 - Odds ratio des complications microvasculaires selon la saturation en oxygène des patients DT1 et DT2.

en oxygène, comme le montre le [tableau 1](#).

Cette prévalence des complications se traduit par un OR (IC 95 %) en net défaveur des patients souffrant d'une SpO₂ faible pour :

- l'albuminurie de 3,3 (1,3-8,3 ; p < 0,01) ;
- la rétinopathie de 2,9 (1,1-7,8 ; p = 0,03) ;
- la neuropathie de 5,3 (1,9-14,9 ; p < 0,01).

En revanche, il ne semble pas que la saturation en oxygène intervienne dans la prévalence des maladies cardiovasculaires dont l'OR est non significatif (1,0 ; 0,3-3,5 ; p = 0,95).

Dans le DT2

Chez les patients DT2, il n'y avait pas de différences significatives entre une SpO₂ faible et élevée en

Tableau 1 - Complications microvasculaires selon la saturation en oxygène des patients DT1.

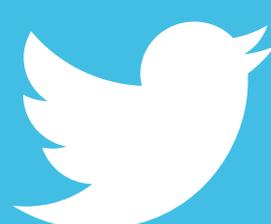
	Total	SpO ₂ ≥ 96 %	SpO ₂ < 96 %	p
n	659	636	23	-
Albuminurie	151 (23 %)	138 (22 %)	13 (57 %)	< 0,001
Rétinopathie	233 (36 %)	218 (35 %)	15 (65 %)	0,003
Neuropathie	188 (29 %)	171 (27 %)	17 (74 %)	< 0,001
Maladies cardiovasculaires	72 (11 %)	69 (11 %)	3 (13 %)	0,79

matière de risques d'albuminurie, de rétinopathie, de neuropathie ou de maladies cardiovasculaires ([Fig. 6](#)).

À retenir

Une saturation sanguine en oxygène inférieure à 96 % est significativement associée aux

complications microvasculaires du DT1 (albuminurie, rétinopathie et neuropathie) probablement en raison de l'hypoxie organique, mais il n'a pas été identifié de relations avec les complications cardiovasculaires macrovasculaires. Aucune association n'a été observée dans le DT2.



Suivez-nous sur Twitter !

@DiabeteObesite



LA SOTAGLIFLOZINE RÉDUIT LE RISQUE DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET RÉNALES CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 1 : ÉVALUATION PAR STENO RISK ENGINES

Dr Éric Marsaudon

L'efficacité de la sotagliflozine (SOTA), double inhibiteur du SGLT1 et du SGLT2, a été analysée par une équipe danoise et américaine grâce au moteur *Steno Risk*, un calculateur de risque pour patients DT1 qui tente de prédire le risque de maladies cardiovasculaires mortelles ou non (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, maladie vasculaire périphérique) à 5 et 10 ans, et de risque rénal à 5 ans.

- Chez les DT2 adultes à haut risque, ce traitement confère des bénéfices cardiovasculaires et rénaux (étude SCORED).
- Chez les DT1, la SOTA, en complément de

l'insulinothérapie, améliore le contrôle glycémique, sans risque accru d'hypoglycémie, tout en réduisant le poids et la pression artérielle et en majorant le temps dans la cible.

Elle est toutefois associée à un risque accru d'acidocétose diabétique. Ces atouts cardio-rénaux et cardio-métaboliques sont alors à mettre en balance avec le risque d'acidocétose. La présente étude s'est donc intéressée aux risques cardiovasculaire et d'insuffisance rénale terminale (ESKD) chez les adultes atteints de DT1 traités par SOTA.

Méthode

Les patients

Les données utilisées sont issues des essais de phase III Tandem évaluant 2 977 diabétiques de type 1 (âge moyen : 44 ans, 50 % d'hommes, ancienneté du diabète : 19 ans, HbA_{1c} : 7,9 %, eGFR : 90 ml/min, UACR : 7 mg/g, 2 % avec des antécédents cardiovasculaires) randomisés pour recevoir :

- soit un *placebo* une fois par jour,
- soit de la SOTA à 200 mg,
- soit de la SOTA à 400 mg.

L'étude a été menée sur 24 semaines. Les analyses ont porté sur trois cohortes (1. SOTA 200 mg ; 2. SOTA 400 mg ; 3. SOTA sous-groupe avec IMC ≥ 27 kg/m²).

Le *Steno Risk*

Pour chaque patient, les risques cumulés de développer une maladie cardiovasculaire et une ESKD ont été estimés à l'aide de *Steno Risk*. L'estimation du risque cardiovasculaire a porté sur les seuls patients sans antécédent de maladie cardiovasculaire (98 % de la cohorte globale) à l'entrée dans l'étude. Les antécédents de tabagisme et d'exercice n'ont pas été recueillis. Le risque estimé a été calculé au départ et à la semaine 24 dans les deux groupes de traitement.

Résultats

SOTA a réduit de manière significative les scores de risque cardiovasculaire à 5 et 10 ans d'environ 4 à 7 % par rapport au *placebo* à

24 semaines (Tab. 2).

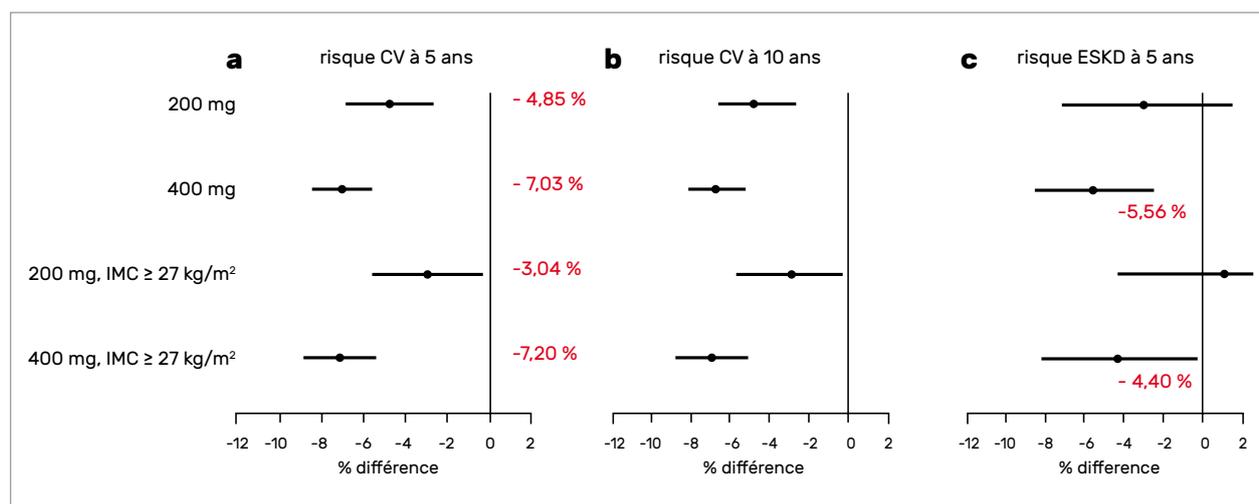
Le score de risque d'ESKD a été sensiblement réduit avec la SOTA à 200 mg et significativement réduit avec la SOTA à 400 mg par rapport au *placebo*. Des résultats similaires ont été observés avec la SOTA chez les patients avec un IMC initial ≥ 27 kg/m² (Fig. 7).

À retenir

À l'aide de *Steno Risk*, le risque estimé de maladies cardiovasculaires et d'insuffisance rénale a été significativement réduit par la sotagliflozine comparée au *placebo* chez les DT1. Cette analyse fournit des résultats cliniques supplémentaires améliorant l'évaluation bénéfice/risque de l'utilisation de cette molécule dans le DT1.

Tableau 2 - Effet de la sotagliflozine sur les risques cardiovasculaire (CVD) et rénal (ESKD) du diabétique de type 1.

	Sotagliflozine 200 mg N = 524		Placebo N = 526	
	Base (déviati standard)	% changement (déviati standard)	Base (déviati standard)	% changement (déviati standard)
5-yr CVD risk	7.5 % (6.6)	-3.5 (18.5)	6.8 % (6.4)	1.5 (17.3)
10-yr CVD risk	14.0 % (11.4)	-3.4 (17.7)	12.7 % (11.0)	1.4 (16.6)
5-yr ESKD risk	0.9 % (0.9)	6.2 (44.5)	0.9 % (0.9)	11.4 (66.7)
	Sotagliflozine 400 mg N = 1225		Placebo N = 1231	
5-yr CVD risk	7.6 % (7.2)	-6.3 (18.0)	7.0 % (6.7)	1.0 (20.2)
10-yr CVD risk	14.1 % (12.0)	-6.0 (17.3)	13.1 % (11.5)	0.9 (19.4)
5-yr ESKD risk	0.9 % (0.9)	5.0 (42.7)	1.0 % (1.2)	12.8 (62.8)

**Figure 7** - Effet de la sotagliflozine sur les risques cardiovasculaire (CV) et rénal (ESKD) du diabétique de type 1.

EFFETS DE LA SÉMAGLUTIDE, DE L'EMPAGLIFLOZINE ET DE LEUR ASSOCIATION SUR LA FONCTION RÉNALE DU DIABÉTIQUE DE TYPE 2

Dr Éric Marsaudon

Les analogues du GLP1 et les inhibiteurs du SGLT2 ont chacun montré des effets protecteurs rénaux dans de vastes études cliniques. Cet essai clinique danois focalisé sur la fonction rénale de diabétiques de type 2 s'est donc

intéressé à leurs mécanismes d'action, utilisant en monothérapie soit de la sémaglutide (SEMA), un analogue du GLP1, soit de l'empagliflozine (EMPA), un inhibiteur du SGLT2, soit leur combinaison (COMBI) (traitements en double aveugle).

Méthode

Les patients

Ont ainsi été randomisés 80 dia-

bétiques de type 2 (âge : 68,1 ans, hommes : 76 %, durée du diabète : 8 ans), recevant pendant 32 semaines :

- soit un placebo,
- soit de l'EMPA,
- soit de la SEMA,
- soit une COMBI.

Les mesures

La fonction d'excrétion rénale a été évaluée par le rapport albumine/créatinine urinaire (UACR) et le taux de filtration glomérulaire (DFG). L'imagerie par résonance magnétique a été utilisée pour évaluer **l'oxygénation rénale** avec $R2^*$ (Hz) dont la séquence est dépendante du niveau d'oxygène dans le sang (des valeurs plus élevées indiquant une oxygénation plus faible) et pour mesurer **la perfusion rénale** (marquage du spin artériel).

Résultats

Le rapport albumine/créatinine urinaire

L'UACR a été **significativement réduit** dans le groupe COMBI (-35 % ; $p = 0,01$), avec une même tendance pour chacun des bras de traitement distincts.

Le taux de filtration glomérulaire

Le DFG a **diminué significativement** comparativement à l'inclusion et par rapport au placebo dans les trois groupes de traitement :

- SEMA : -19 ml/min ; $p = 0,001$;
- EMPA : -18 ml/min ; $p < 0,001$;
- COMBI : -26 ml/min ; $p < 0,001$.

L'oxygénation rénale

L'oxygénation rénale médullaire a été **réduite** par rapport au placebo dans les deux groupes EMPA (0,91s-1 ; $p = 0,01$) et COMBI (0,91s-1 ; $p < 0,01$) (Fig. 8).

L'EMPA a réduit significativement l'oxygénation médullaire par rapport à la SEMA (1,03s-1 ; $p = 0,01$). Aucun changement significatif n'a été observé dans l'oxygénation corticale.

La perfusion rénale

Par rapport au placebo, la perfusion

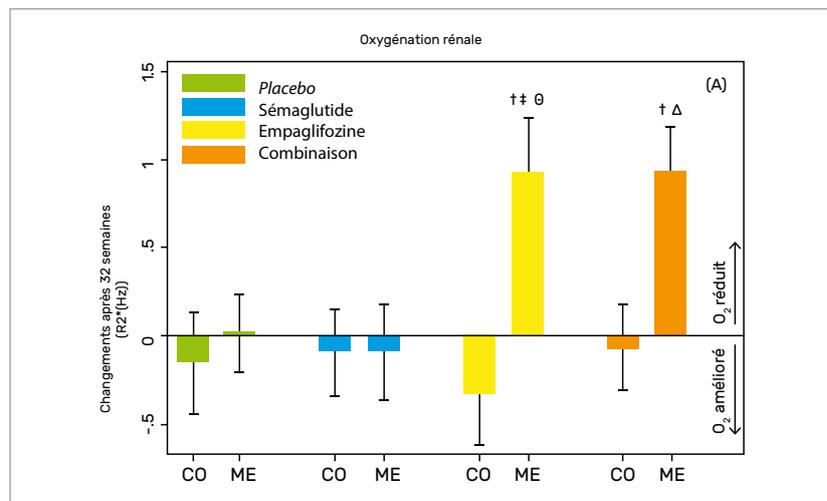


Figure 8 - Changements en oxygénation rénale après 32 semaines (valeurs positives indiquant une moindre oxygénation).

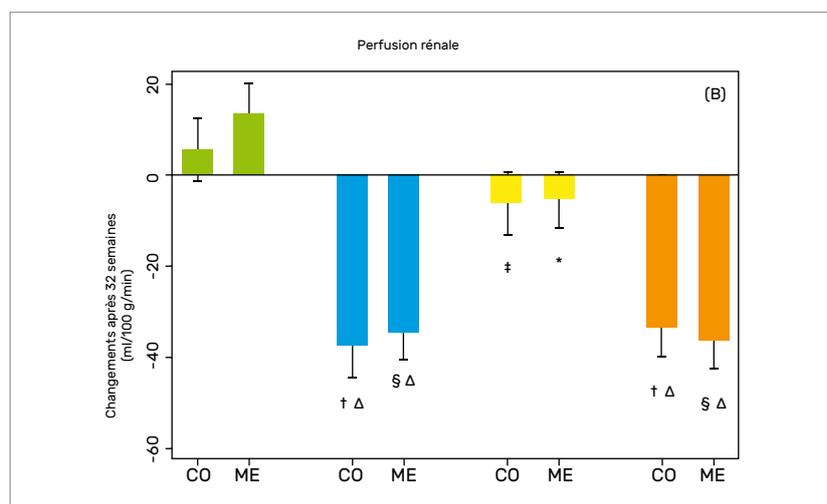


Figure 9 - Changements de la perfusion rénale après 32 semaines.

corticale a été réduite dans SEMA et COMBI, tandis que la perfusion médullaire a été réduite d'un traitement à l'autre (Fig. 9).

À retenir

Ces données montrent les effets conjoints de l'EMPA et de la SEMA sur la protéinurie et le débit de filtration glomérulaire. Le traitement EMPA pendant 32 semaines n'a pas été associé à une amélioration de l'oxygénation médullaire et l'a même légèrement réduite. Ceci est conforme aux études récentes

sur les rongeurs. Le traitement SEMA est associé à une réduction substantielle de la perfusion rénale, conduisant probablement à une hyperfiltration réduite.

Mots-clés : EASD, Diabète de type 2, Empagliflozine, Insuffisance cardiaque, Mortalité cardiovasculaire, Sémaglutide, MACE, Fonction rénale, Microangiopathie, CRP, C-petitde, Saturation sanguine en oxygène, Diabète de type 1, Sotagliflozine

3/ La fonction hépatique

ÉTUDE ESSENTIAL : UN ESSAI CONTRÔLÉ RANDOMISÉ DE L'ASSOCIATION ÉZÉTIMIBE/STATINE SUR LA STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE

Dr Éric Marsaudon

L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols. Sa cible moléculaire est le transporteur de stérols, *Niemann-Pick C1-Like 1*, responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des stérols,

mais son effet sur la graisse hépatique n'est pas clairement élucidé. Une étude coréenne s'est donc intéressée à l'efficacité de l'association ézétimibe/rosuvastatine comparée à la rosuvastatine seule sur la stéatose hépatique.

Méthode

Les patients

Cet essai randomisé et contrôlé a inclus 70 patients (âge moyen : 50,3 ans, 35 % de femmes, IMC : 27,7 kg/m², 72 % de diabétiques) atteints de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) confirmée par échographie.

Un bras recevait quotidiennement de l'ézétimibe à 10 mg et de la rosuvastatine à 5 mg, l'autre bras de la rosuvastatine à 5 mg par jour. La période d'observation fut de 24 semaines.

Les mesures

Le **taux de graisse hépatique** a été mesuré dans chacun des neuf segments du foie (par densité de protons dans la fraction graisseuse) en imagerie par résonance magnétique (IRM-PDFF). L'élastographie par résonance magnétique (EMR) a été utilisée pour mesurer l'évolution de la fibrose hépatique.

Résultats

L'IMC

Après 24 semaines, la thérapie a efficacement contrôlé l'IMC :

- dans le groupe combiné (avant essai : 26,6 kg/m² versus après essai : 26,2 kg/m² ; p = 0,002)
- comme dans le groupe monothérapie (avant : 28,3 kg/m² versus après : 27,9 kg/m² ; p = 0,001), mais il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes thérapeutiques (p = 0,67).

Le tour de taille

Mêmes résultats concernant le tour de taille :

- groupe thérapie combinée (avant : 94,0 cm versus après : 91,0 cm ; p < 0,001)
- et groupe monothérapie (avant : 96,0 cm versus après : 93,5 cm ; p < 0,001), sans différence significative entre les deux bras thérapeutiques (p = 0,91).

Les paramètres biologiques

Au plan biologique il n'a pas été constaté de différence entre les deux groupes de patients

traités s'agissant des transaminases (p = 0,46), des gamma-GT (p = 0,86), de la phosphatase alcaline (p = 0,51), de la glycémie (p = 0,34), de l'insulinémie (p = 0,86), de l'HbA_{1c} (p = 0,44). En revanche, bien sûr, ces thérapies ont eu des effets bénéfiques sur **les taux de triglycérides et de LDL-cholestérol**, même si aucune différence significative n'a pu être observée entre les deux formes de traitement (Tab. 1).

La stéatose hépatique

L'analyse en IRM-PDFF a permis de constater que la thérapie combinée a significativement réduit la stéatose hépatique, comparative-ment à la monothérapie (différence moyenne : 3,2 % ; p = 0,02) (Fig. 1).

En fin d'étude, cette diminution de la stéatose hépatique induite par l'association ézétimibe/rosuvastatine fut plus marquée que celle observée par la monothérapie puisque la première diminuait la concentration tissulaire de 18,1 à 12,3 % (p < 0,001) tandis que la seconde n'induisait qu'une réduction

Tableau 1 - Effet biologique des thérapies, combinées ou monothérapeutiques.

	Ézétimibe + Rosuvastatine (n = 34)			Rosuvastatine (n = 36)			Différence entre groupes
	Baseline	Post- traitement	P-value	Baseline	Post- traitement	P-value	P-value
Glucose, mg/dl	116.0 (29.0)	116.0 (40.0)	0.378	115.0 (33.5)	120.0 (25.0)	0.957	0.345
Insuline, uU/ml	12.5 (9.3)	12.7 (6.9)	0.931	15.0 (8.0)	15.5 (12.1)	0.993	0.911
HbA _{1c} , %	6.4 (0.6)	6.5 (0.8)	0.167	6.4 (1.1)	6.5 (1.4)	0.055	0.445
HOMA-IR	3.6 (3.7)	3.5 (3.0)	0.814	4.0 (3.5)	4.7 (3.3)	0.925	0.691
Triglycérides, mg/dl	177.0 (139.0)	138.0 (77.0)	< 0.001	217.0 (157.0)	135.0 (71.0)	< 0.001	0.175
LDL, mg/dl	116.0 (66.4)	55.0 (37.2)	< 0.001	109.8 (42.9)	66.4 (28.3)	< 0.001	0.111
CRP, mg/l	1.4 (1.7)	0.8 (1.2)	0.036	1.5 (1.4)	0.8 (1.6)	0.008	0.805
IL-18, pg/ml	163.6 (73.8)	146.2 (52.0)	0.003	168.2 (73.8)	162.6 (76.8)	0.042	0.210

de 15,0 à 12,4 % (p = 0,003) (Fig. 2).

La fibrose hépatique

Les patients obèses, diabétiques de type 2, insulino-résistants et présentant une fibrose hépatique sévère ont mieux répondu à l'ézétimibe.

La modification de la fibrose hépatique en IRM n'était pas significativement différente entre les deux groupes (p > 0,05). Les paramètres d'atténuation mesurés par élastographie ont été significativement réduits dans le groupe combinaison (321 à 287 dB/m ; p = 0,018), alors qu'ils ne le furent pas dans le groupe monothérapie (323 à 311 dB/m ; p = 0,104).

À retenir

L'association ézétimibe/rosuvastatine réduit significativement la stéatose hépatique chez des patients atteints de NAFLD sans effets adverses constatés sur 24 semaines.

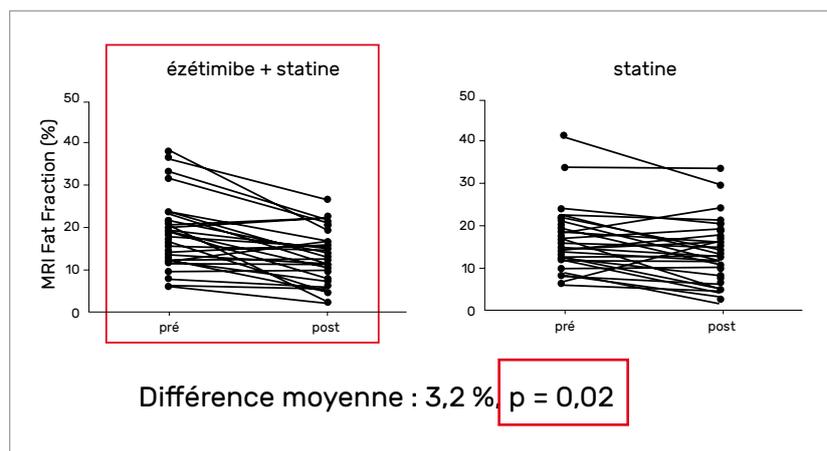


Figure 1 - Réduction de la graisse hépatique après traitement combiné.

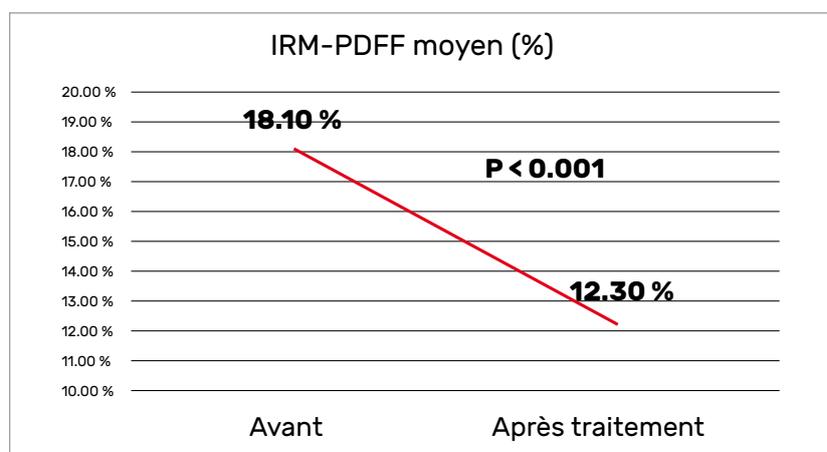


Figure 2 - Changement de la stéatose et de la fibrose après traitement combiné.

BÉNÉFICES THÉRAPEUTIQUES DU 17 α -ESTRADIOL SUR LA FIBROSE HÉPATIQUE

Dr Éric Marsaudon

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) induite par le diabète est la principale cause de transplantation hépatique dans le monde, la fibrose hépatique étant un déterminant majeur de la mortalité de la NASH. Les hommes tout comme les femmes ménopausées ayant un risque plus élevé de développer une fibrose

hépatique que les femmes préménopausées, la question du rôle des œstrogènes dans le contrôle de cette atteinte hépatique mérite d'être explorée. Cette étude américaine a donc cherché à déterminer si la 17 α -E2 pouvait avoir un effet bénéfique sur la fibrose hépatique induite par CCl4 dans un modèle murin.

Méthode

Des souris C57BL/6J mâles, âgées de 12 à 14 semaines, ont été randomisées en cinq groupes.

(a) **Groupe véhicule** (n = 15) : les souris ont reçu une injection d'huile d'olive par voie intrapéritonéale deux fois par semaine pendant 8 semaines.

(b) **Groupe CCl4** (n = 15) : les souris ont reçu une injection de CCl4 à 40 % (dose de 1 μ l/g de masse corporelle) deux fois par semaine pendant 8 semaines. Les souris ont été nourries au Chow Test Diet 58YP.

(c) **CCl4-17 α -E2-Groupe préventif** : Chow +17 α -E2 en même temps qu'une injection de CCl4 à 40 % (1 μ l/g de masse corporelle) hebdomadaire deux fois pendant 8 semaines.

(d) **CCl4-17 α -E2-Groupe thérapeutique** : Chow + 17 α -E2 débuté le jour 29 (après la semaine 4) des injections de CCl4 (1 μ l/g de masse corporelle) pour observer l'effet du 17 α -E2 dans le traitement du foie fibrotique déjà développé.

(e) **Groupe CCl4-Baseline** (n = 18) avec des lésions hépatiques à court terme induites par 40 % de CCl4

injecté deux fois par semaine à une dose de 1 μ l/g de masse corporelle pendant 4 semaines pour vérifier le développement initial du foie fibrosé.

Les mesures

Les effets préventifs et thérapeutiques du traitement 17 α -E2 sur les taux de renouvellement du collagène ont été évalués à l'aide de techniques de marquage aux isotopes stables (D2O).

Résultats

Le CCl4

Comparées aux contrôles, les souris recevant CCl4 ont développé :

- une importante synthèse hépatique du collagène (p < 0,0001),
- une diminution de la dégradation du collagène (p < 0,0001),
- une élévation significative du TGF β 1 (p < 0,0001)
- et de la lysyl oxydase like-2 protein (LOXL2) (p < 0,0001) (ces deux derniers paramètres sont responsables de l'activation des cellules hépatiques et de la réticulation du collagène).

Le 17 α -E2

À l'inverse, les souris recevant 17 α -E2 ont bénéficié :

- d'une réduction significative de la synthèse de collagène (p < 0,0001)
- et d'une majoration de la dégradation du collagène (p < 0,001), reflétée par une baisse du TGF β 1 (p < 0,05) et de la protéine LOXL2 (p < 0,05), surtout dans le groupe thérapeutique.

Ces améliorations ont été associées à une augmentation de l'activité des métalloprotéinases matricielles-2 (p < 0,05) et à des niveaux élevés de PPAR γ (p < 0,05) dans les groupes préventifs et thérapeutiques, deux mécanismes liés à la régression de la fibrose hépatique.

À retenir

Ces résultats indiquent que le 17 α -E2 peut réduire la fibrose hépatique dont il faudra ultérieurement déterminer les mécanismes spécifiques s'agissant du dépôt et de la dégradation du collagène dans le foie.

EFFET DE LA DIÉTÉTIQUE ET DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LA STÉATOSE HÉPATIQUE DES DIABÉTIQUES DE TYPE 2

Dr Éric Marsaudon

Le régime alimentaire et l'exercice physique dans l'objectif de perdre du poids sont les traitements proposés pour contrôler la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) qui ne bénéficie pas de thérapie pharmacologique approuvée. L'exercice permet en effet d'infléchir

la résistance hépatique à l'insuline et de diminuer sa teneur grasseuse. Une équipe danoise a présenté une intéressante étude combinant exercice physique et régime à faible teneur énergétique, pour mesurer son bénéfice hépatique.

Méthode

Les patients

Cet essai contrôlé randomisé en aveugle possédait quatre bras en groupes parallèles sur une durée de 16 semaines. Il s'agissait de diabétiques de type 2 sans comorbidités sévères à leur inclusion (âge moyen : 58,3 ans, IMC : 32,8 kg/m², 34 % de femmes, ancienneté de diabète de 3,8 ans, HbA_{1c} : 6,5 %).

La randomisation les répartissait en quatre groupes :

- 1) aucun contrôle d'intervention (CON),
- 2) intervention diététique (DIET) induisant une réduction calorique

de 25 % (45 à 60 % de glucides, 15 à 20 % de protéines, 20 à 35 % de lipides),

3) DIET + exercice à intensité modérée (MVE) de 140 minutes par semaine,

4) DIET + exercice à haute intensité (HVE) de 280 minutes par semaine.

Les mesures

La teneur en graisse hépatique a été quantifiée par IRM (signal minimisé en T1) et la fraction adipo-cytaire a été évaluée dans chaque segment hépatique (huit repérés), mais une fraction moyenne de graisse pour le foie entier a été retenue. Les différentes moyennes

ont été présentées sous forme de pourcentages avec des intervalles de confiance à 95 % associés.

Résultats

Le poids et l'équilibre glycémique

Après 16 semaines, comparée au groupe contrôle, la réduction pondérale fut significative pour chacun des groupes (Fig. 3) de même que l'amélioration de l'équilibre glycémique visualisé par l'HbA_{1c} (Fig. 4).

La teneur en graisse hépatique

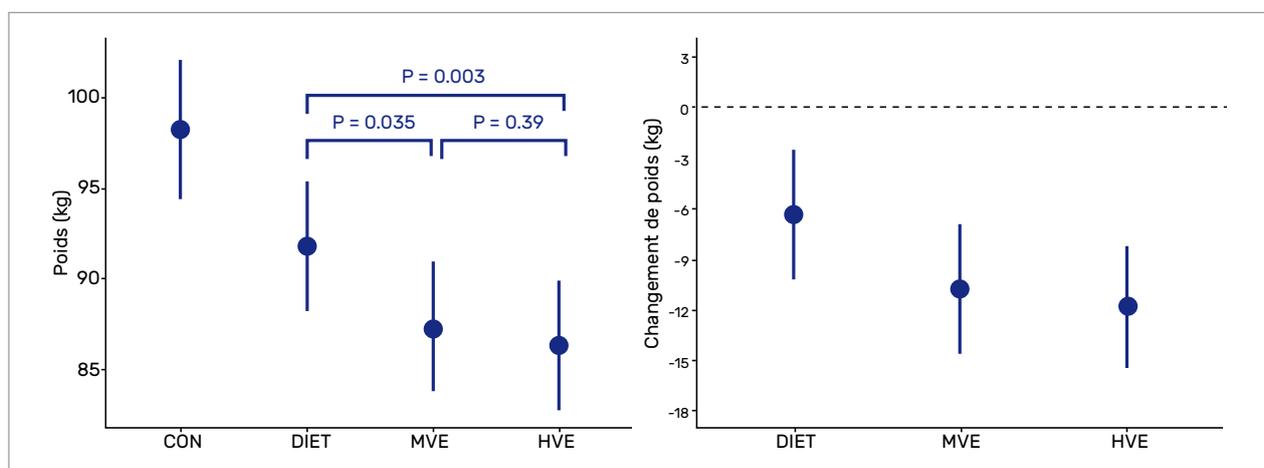


Figure 3 - Réductions pondérales constatées dans les groupes interventions.

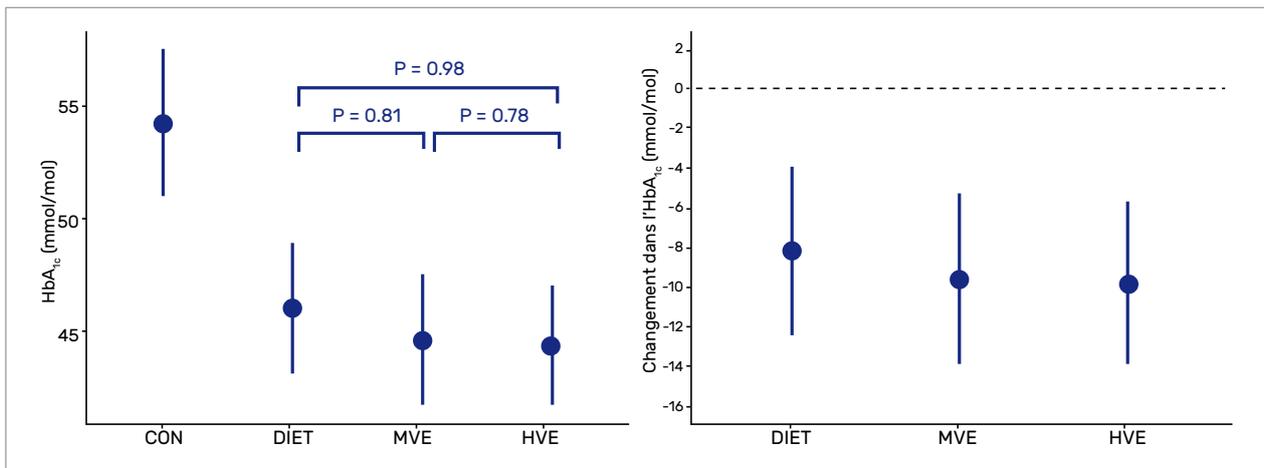


Figure 4 - Amélioration de l'HbA_{1c} constatée dans les groupes interventions.

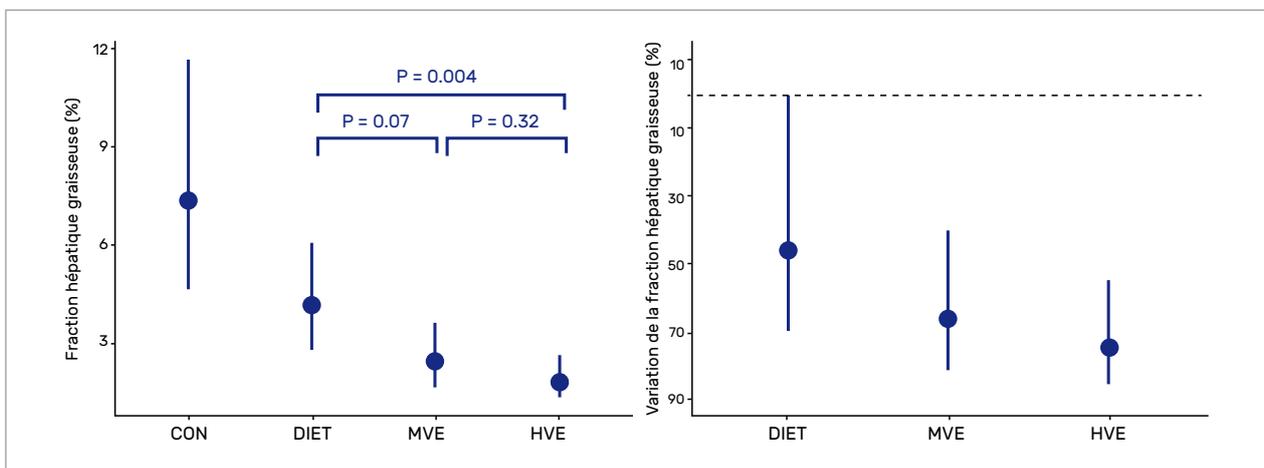


Figure 5 - Réductions de graisse hépatique constatées dans les groupes interventions.

Les réductions en graisse hépatique (Fig. 5) constatées dans les groupes interventions furent également satisfaisantes comme le montrent les données suivantes :

- groupe DIET : -53 % (IC 95 % : -75 ; -10) ; $p = 0,022$;
- groupe MVE : -72 % (IC 95 % : -85 ; -47) ; $p < 0,001$
- groupe HVE : - 83% (IC 95 % : -91 ; -68) ; $p < 0,001$.

La réduction la plus importante de graisse hépatique fut observée

dans le groupe HVE comparé au groupe DIET (-63 % ; IC 95 % : -79 ; -35 ; $p = 0,001$). En revanche, il n'y a pas été constaté de réduction significative de graisse hépatique entre les groupes DIET et MVE ou entre les groupes MVE et HVE.

À retenir

Une réduction calorique de 25 % pendant 16 semaines réduit la teneur en graisse hépatique des diabétiques de type 2. Mais l'effet

bénéfique supplémentaire d'une activité physique ne se constate que pour un entraînement physique de haute intensité.

Mots-clés :

EASD, Diabète de type 2, Fonction hépatique, Stéatose hépatique non alcoolique, Ézétimibe, Rosumastatine, Fibrose hépatique, Nutrition, Exercice physique

4/ Les autres complications

DIABÈTE DE TYPE 2 ET DÉPRESSION

Dr Éric Marsaudon

Le diabète de type 2 est associé à des risques accrus de développer des troubles dépressifs majeurs (TDM) et des symptômes dépressifs. Les facteurs modulant ces risques ne sont pas

bien connus, justifiant cette étude hollandaise focalisée sur des diabétiques de type 2 souffrant de symptômes dépressifs comparés à des témoins non diabétiques.

Méthode

La UK Biobank

Les données prospectives provenaient de la UK Biobank qui théaurisait 77 786 patients (DT2 = 9 047 ; témoins = 68 739) inclus de 2006 à 2010 et suivis pour leur TDM jusqu'en février 2022. Le diagnostic de symptôme dépressif a été établi après questionnaire de santé du patient (PHQ-9) dont le score devait être supérieur à 10 et déterminé en moyenne jusqu'à 7 ans après l'inclusion.

La Maastricht Study

L'analyse a été reproduite à l'aide des données de la Maastricht Study, une cohorte avec suréchantillonnage de DT2 où l'incidence des symptômes dépressifs (PHQ-9 \geq 10) a été évaluée chaque année jusqu'en 2017.

Les facteurs de risque

Les DT2 ont été classés en quatre sous-groupes associant de façon croissante le nombre de facteurs de risque des sept qui ont été retenus :

- non fumeur,
- taux d'HbA_{1c} recommandés,
- tension artérielle,
- IMC,

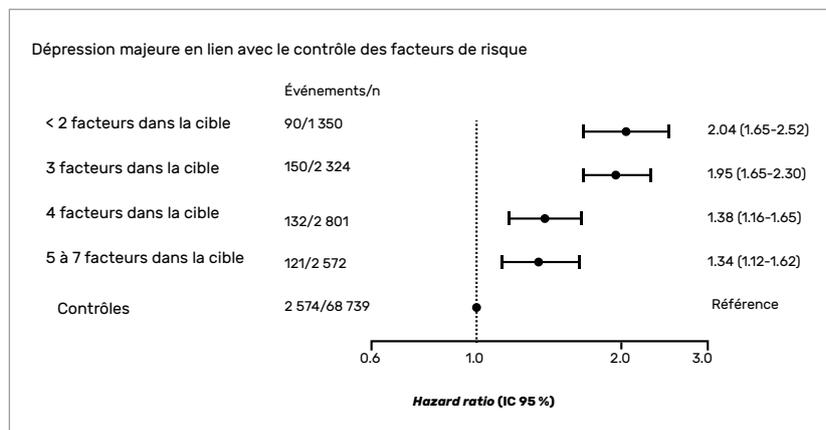


Figure 1 - Dépression majeure et contrôle des facteurs de risque métaboliques du diabète.

- albuminurie,
- activité physique
- et alimentation.

Résultats

La UK Biobank

Après un suivi moyen de 12 ans de cette UK Biobank, 493 (5,5 %) personnes atteintes de DT2 et 2 574 (3,7 %) témoins ont souffert d'un TDM. Comparativement aux témoins, les DT2 avaient un risque plus élevé de TDM (HR = 1,61 ; IC 95 % : 1,46-1,77).

Chez les diabétiques, le risque de

TDM diminuait progressivement à mesure que leurs facteurs de risque étaient contrôlés et dans la cible exigée (Fig. 1). Il en est de même s'agissant du risque de symptômes dépressifs (Fig. 2).

Au final, les DT2 qui avaient cinq à sept facteurs de risque contrôlés ne présentaient plus de risque exacerbé de symptômes dépressifs (OR pour les symptômes dépressifs : 1,12 ; 0,76-1,66).

La Maastricht Study

Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude de Maastricht dans laquelle, comparés aux témoins,

5/ Les dispositifs d'auto-surveillance

EFFET DU FREESTYLE LIBRE® SUR LES HOSPITALISATIONS POUR COMPLICATIONS AIGÜES DES DIABÉTIQUES DE TYPE 2 SOUS INSULINOTHÉRAPIE BASALE EN FRANCE

Dr Éric Marsaudon

Le contrôle glycémique des diabétiques de type 2 (DT2) est d'importance, notamment lorsqu'un traitement à l'insuline doit être initié pour atteindre les objectifs glycémiques. L'introduction d'une insulinothérapie basale empirique peut parfois être accompagnée d'événements aigus délétères tels qu'une hypoglycémie sévère ou une acidocétose dia-

bétique (ACD). Cette étude française soutenue par Abbott a évalué l'effet du système de surveillance de la glycémie FreeStyle Libre® (FSL), comparé à l'autosurveillance de la glycémie capillaire, sur les hospitalisations pour événements diabétiques aigus chez les DT2 sous insulinothérapie basale associée ou non à d'autres agents hypoglycémifiants.

Méthode

Les patients

Cette étude rétrospective française a été menée chez tous les DT2 sous insulinothérapie basale ayant bénéficié d'un premier remboursement du système FreeStyle Libre® entre le 01/08/2017 et le 31/12/2018.

Les analyses

L'analyse a examiné les problématiques des 12 mois précédents et jusqu'à 24 mois après le début du FLS. Les hospitalisations pour des événements aigus liés au diabète ont été identifiées, en utilisant les codes CMI-10 comme diagnostic principal ou connexe :

- hypoglycémie sévère (E16.0, E16.1, E16.2 et T38.3) ;
- acidocétose (E10.1 et E11.1),
- comas (E10.0, E11.0 et E14.0)
- et hyperglycémie (R739).

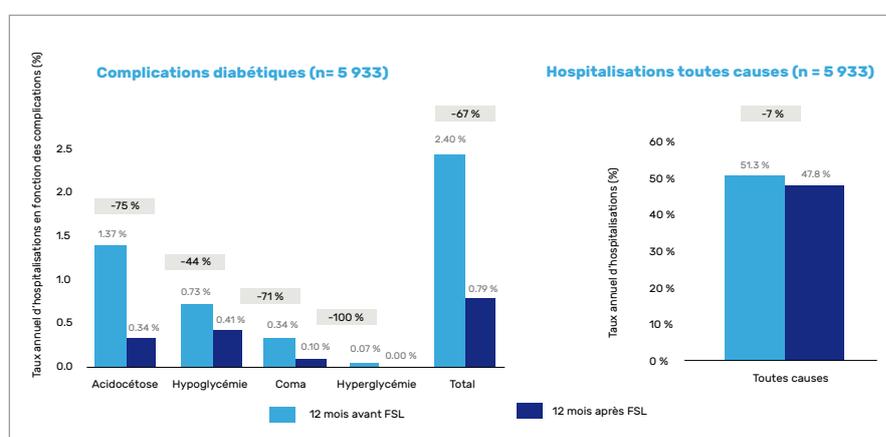


Figure 1 - Pourcentage d'hospitalisations évitées avant et après utilisation d'un FreeStyle Libre® chez des DT2 sous insulinothérapie basale.

Résultats

L'enquête a permis d'identifier 5 933 DT2 sous insulinothérapie basale ayant bénéficié d'un FSL pendant la période de sélection.

La majorité des patients (78,9 %)

recevait à la fois de l'insuline basale et d'autres agents hypoglycémifiants, dont 39,7 % des sulfamides.

Les hospitalisations

Parmi les DT2 sous insulinothérapie

basale, 2,01 % ont dû être hospitalisés au moins une fois pour une complication dans l'année précédant l'initiation du FSL contre 0,75 % 1 an après et 0,60 % 2 ans après. À 1 an, la réduction des hospitalisations avant et après utilisation du capteur de glycémie sous-cutané est de 7 % quelle qu'en soit la cause et de 67 % s'agissant de causes purement diabétiques (Fig. 1). Ces résultats sont similaires indépendamment de l'utilisation ou non des sulfamides.

La nature des complications

S'agissant de la nature de ces événements, leur réduction était principalement portée par une diminution de 68 % des acidocétoses, de 58 % des hypoglycémies et de 40 % des comas. Après 2 ans, une réduction supplémentaire de 43 % a pu être constatée pour les acidocétoses et de 40 % pour les comas (Fig. 2).

Les autocontrôles glycémiques

Parmi les DT2 inclus dans l'étude, près de 50 % d'entre eux n'avaient jamais fait d'autocontrôles glycémiques capillaires pour se surveiller et un tiers réalisait au moins un contrôle par jour (Fig. 3).

L'effet bénéfique de cette nouvelle surveillance interstitielle s'est toutefois manifesté quelle que soit la fréquence des autocontrôles antérieurement pratiqués, y compris chez les patients déjà habitués à se surveiller fréquemment (-83 %), c'est-à-dire 5 fois par jour (Fig. 4).

À retenir

Cette analyse en sous-groupes

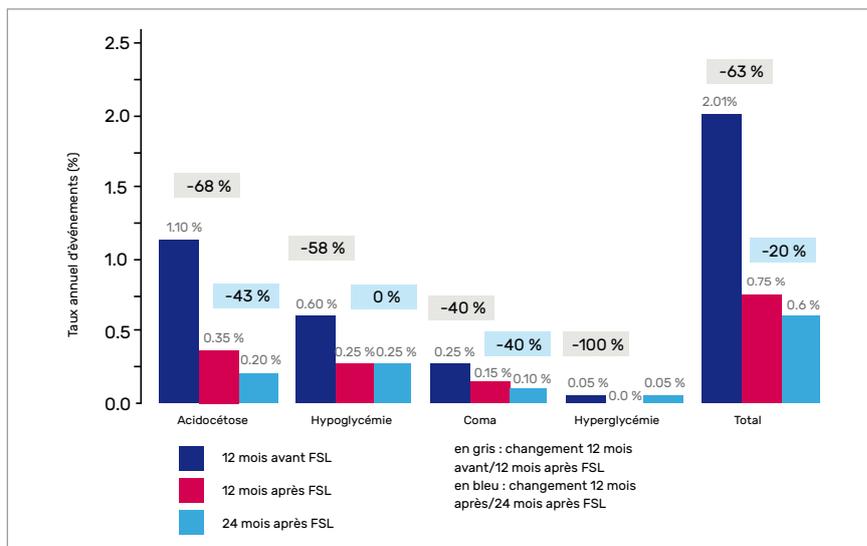


Figure 2 - Pourcentage d'événements annuels évités avant et après utilisation d'un FreeStyle Libre® chez des DT2 sous insulinothérapie basale.

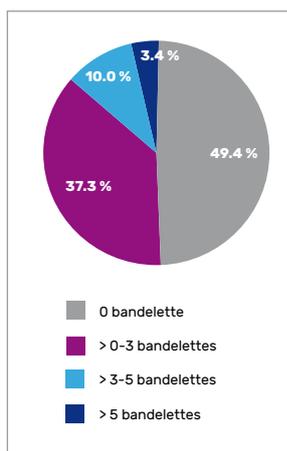


Figure 3 - Nombre d'autocontrôles glycémiques capillaires réalisés avant l'utilisation du FreeStyle Libre®.

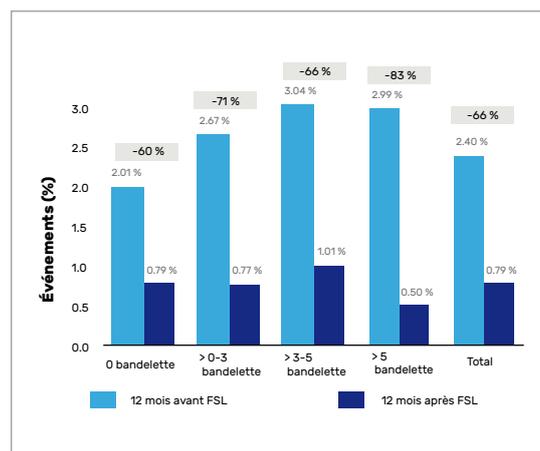


Figure 4 - Réduction des complications et nombre d'autocontrôles glycémiques capillaires réalisés avant l'utilisation du FreeStyle Libre®.

d'une précédente étude RELIEF révèle la valeur du système FSL dans une population de DT2 traitée par une insulinothérapie basale pour réduire les événements aigus liés au diabète et leurs

conséquences à long terme.

Mots-clés :

EASD, Diabète de type 2, Autosurveillance glycémique, FreeStyle Libre®