

Diabetes update 2020

L'ESSENTIEL DE LA SFD ET DE L'EASD

Dr Dominique-Jean Bouilliez

Maladie «épidémique», le diabète, qu'il soit de type 1 ou 2, fait l'objet d'une recherche pleine de vitalité dont deux récents congrès, tous deux virtuels, ont fait état. Leurs moments forts ont été résumés par le Pr Martin Buysschaert (UCL, président du comité scientifique du congrès de la Société Francophone du Diabète) pour la SFD et le Pr Chantal Mathieu (KU Leuven, Vice-présidente de l'*European Association for the Study of Diabetes*) pour l'EASD. Ils sont commentés par les Pr Régis Radermecker (ULg) et Christophe De Block (UZ Antwerpen) dans le cadre d'un webinar organisé par l'éditeur de *Medi-Sphere*. Que retenir?



Pr Martin Buysschaert
(UCL)



Pr Chantal Mathieu
(KU Leuven)



Pr Régis Radermecker
(ULg)



Pr Christophe De Block
(UZ Antwerpen)

LE MEILLEUR DE LA SFD

Guérir le diabète de type 1: entre espoir et illusion

Le diabète de type 1 (DT1), maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules bêta des îlots pancréatiques responsables de la sécrétion d'insuline, n'a pas encore livré tous les secrets de son étiologie. Mais il est communément admis qu'au-delà d'une prédisposition génétique, interviennent également des facteurs environnementaux complexes encore à préciser ou confirmer (**Figure 1**).

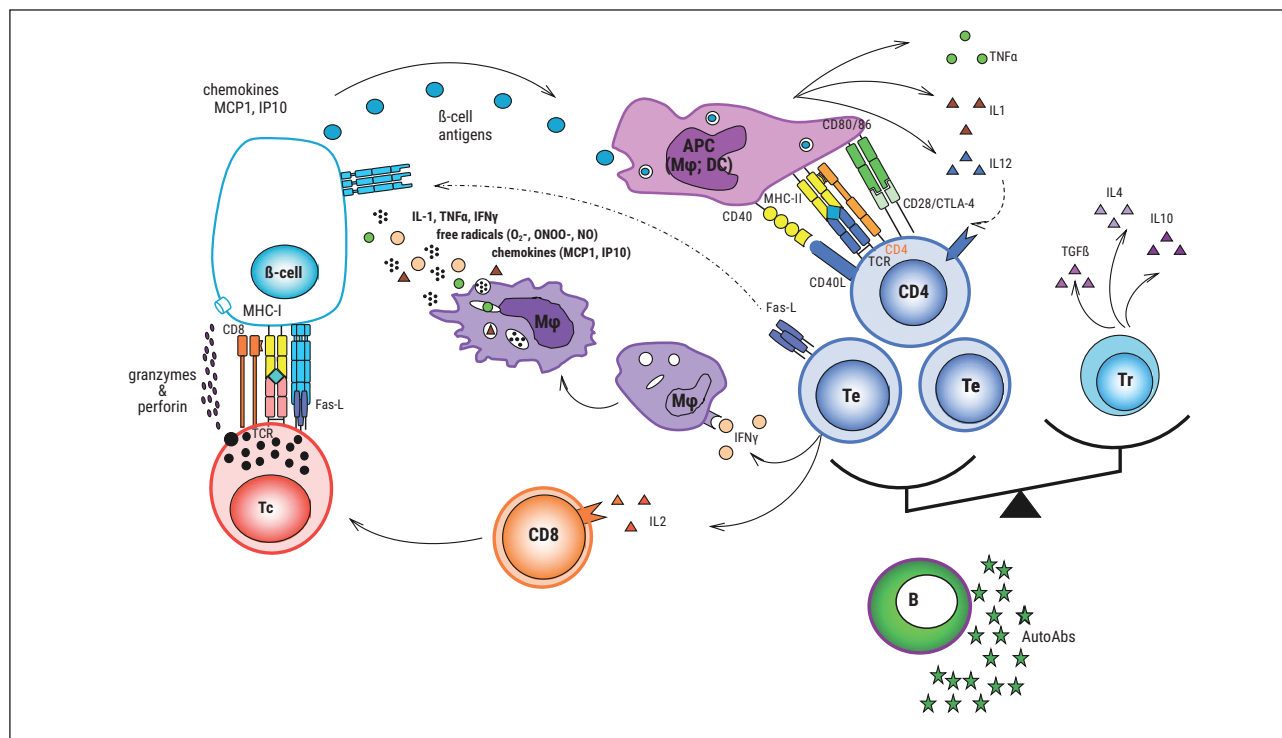
La cellule bêta est au centre de la recherche actuellement, avec pour objectif final la guérison du DT1, comme

l'expliquait le Pr Chantal Mathieu dans le cadre de la séance plénière du congrès virtuel de la Société Francophone du Diabète. Elle semble jouer un rôle dans la pathophysiologie de sa disparition et posséder en son sein des anomalies qui la rendent plus vulnérable à certains agents. C'est ce que laisse supposer le faible volume pancréatique que l'on observe chez les parents d'un diabétique de type 1 et chez le diabétique de type 1, tandis que les patients qui développent un DT1 ont une population de cellules bêta inférieure à la normale dès le départ. Ensuite, après l'intervention d'agents déclencheurs, la perte de masse des cellules bêta se traduit par une succession de périodes de destruction et de régénération. Ceci explique que l'on

Figure 1:

Comment les cellules bêta sont-elles détruites en cas de diabète de type 1 ?

Gysmans C et al. Biochem Soc Trans 2008;36:328-33.



puisse diagnostiquer chez certains un DT1 très tôt dans la vie (dès l'âge d'un an) et très tardivement (après 40 ans par exemple) chez d'autres. On pense aujourd'hui que moduler l'immunité avec des anti-CTLA4, des anti-CD20, des globulines anti-thymocytes ou des anti-CD3 à court terme pourrait arrêter temporairement la perte de cellules bêta fonctionnelles. Les interventions les plus efficaces sur modèle murin l'ont été avec les 2 dernières classes. Elles le sont aussi chez l'homme, mais avec un effet transitoire. «Par ailleurs, plusieurs essais ont été mis sur pied pour tenter de rétablir la tolérance contre les cellules bêta de manière à assurer un effet de longue durée, sans grands résultats cependant chez l'homme, sauf peut-être avec la combinaison d'agents qui rendent la cellule bêta plus résistante et d'agents modulateurs immunitaires aspécifiques (liraglutide + anti-IL-21 par exemple), signale le Pr Buysschaert. Mais cette protection n'est toujours que temporaire».

In gut we trust...

Il existe à l'heure actuelle un grand nombre de publications qui font état de différences dans la composition du microbiote entre sujets sains et sujets souffrant de certaines pathologies, comme les maladies neurodégénératives, le diabète, l'insulinorésistance, les maladies inflammatoires de l'intestin, l'eczéma, l'arthrite, etc. Ces différences sont marquées par une plus faible diversité bactérienne. Alors, cause ou effet? Il n'existe pas de réponse claire à ce propos, mais certaines données laissent entendre l'implication d'*Akkermansia muciniphila*, une bactérie découverte en 2004 et dont la présence est réduite lorsque l'on administre un régime hyperlipidique à des animaux de laboratoire, y compris lorsque ces souris sont génétiquement obèses. Plus de 1.000 publications se sont penchées sur cette bactérie, la plupart du temps sur modèle animal ou *in vitro*. Malgré le fait qu'il soit difficile d'extrapoler à l'homme, notamment pour des raisons techniques, elles vont toutes dans le même sens. «La première étude pilote exploratoire effectuée chez l'homme destinée à évaluer la relation de cause à effet a débuté en 2017 à l'UCL auprès de volontaires présentant un syndrome métabolique», signale le Pr Buysschaert. Elle a montré que l'administration de la bactérie pasteurisée réduit l'augmentation de différents facteurs de risque cardiovasculaire par rapport au placebo. Mais d'autres bactéries pourraient intervenir, parmi lesquelles *Subdoligranulum*, dont la présence en quantités normales semble être un bon indice de santé métabolique. «Quoi qu'il en soit, même s'il est peu probable que le microbiome

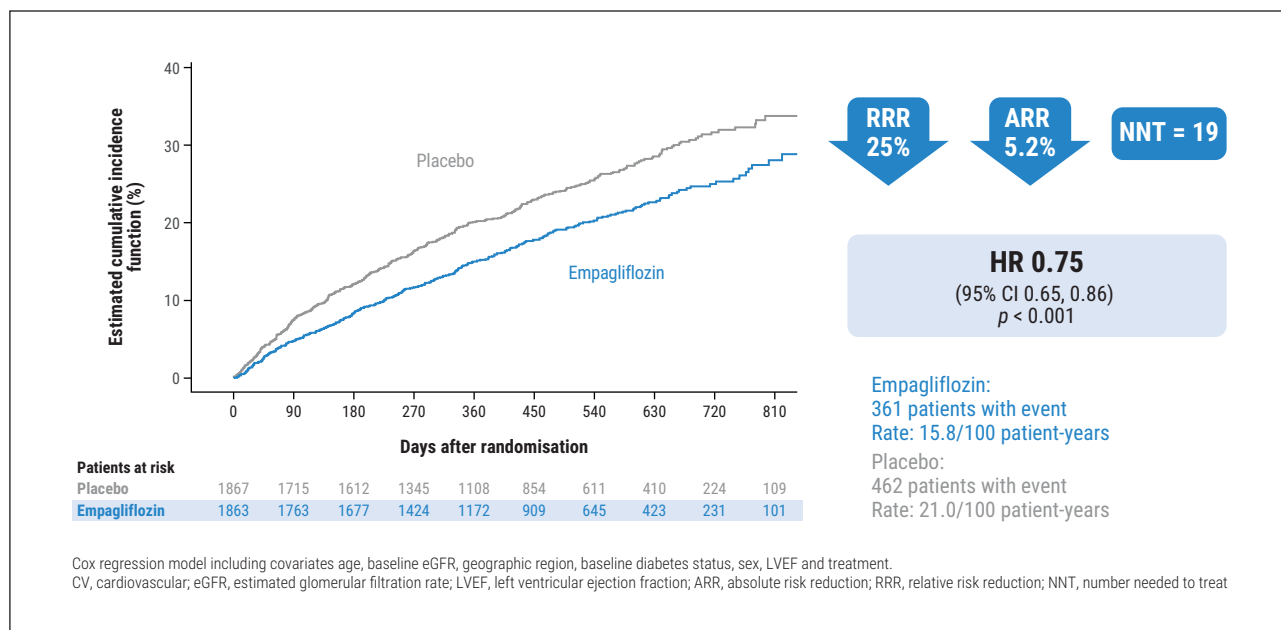
«S'il est de plus en plus clair que l'immunomodulation est un facteur majeur dans la physiopathologie du diabète de type 1, il reste encore beaucoup d'inconnues en ce qui concerne les facteurs déclenchants: viraux (coxsackie, rubéole)? Alimentaires (absence d'alimentation maternelle)? Environnementaux (microbiote)? Etc.»

Pr Régis Radermecker

Figure 2:

Risque de décès ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

EASD virtual meeting 2020 - session: 'Empagliflozin for the chronic heart failure and a reduced ejection fraction in patients with and without diabetes: primary results of the EMPEROR-Reduced trial'



«On peut rappeler que le Pr Patrice Cani insiste sur le fait que corrélation ne signifie pas nécessairement causalité. En d'autres termes, même si les résultats sont encourageants, ils ont leurs limites et ne doivent pas (encore) nous conduire à penser qu'agir sur le microbiote va modifier le cours de la maladie.»

Pr Régis Radermecker

«Que la glycémie ne soit pas un facteur prépondérant dans la sévérité de la maladie ne signifie pas pour autant qu'elle ne doit pas être équilibrée.»

Pr Régis Radermecker

puisse guérir un diabète, il nous faut mieux le connaître, car il pourrait contribuer à améliorer l'efficacité des médicaments existants dans certaines situations spécifiques. L'histoire est donc loin d'être terminée...», concluait le Pr Patrice Cani (UCL).

CORONADO ou l'impact du Covid-19 sur les diabétiques

Étude de cohorte rétrospective et prospective, multicentrique et nationale française, CORONADO a regroupé des adultes hospitalisés pour Covid-19 et avec diabète connu et/ou HbA1c $\geq 6,5\%$ entre le 10 mars et le 10 avril 2020 afin de savoir s'il existait un risque infectieux spécifique aux patients diabétiques et si, en cas d'infection, sa gravité était différente. La question était également posée de savoir si, en cas de forme sévère, il existait des facteurs de risque particulièrement péjoratifs chez les personnes diabétiques. Ce sont les résultats à 28 jours qui ont été présentés à la SFD. Ils montrent que 50% des patients hospitalisés sont rentrés à domicile, tandis que 20% sont décédés et 12% toujours hospitalisés. Les facteurs

de risque péjoratifs communs au décès et au retour à domicile sont proches de ceux de la population générale, à savoir l'âge et la présence d'une dyspnée, d'une altération des tests hépatiques, d'un taux élevé de leucocytes et de CRP et, plus spécifique aux diabétiques, d'une microangiopathie. Les facteurs d'amélioration communs au décès et au retour à domicile sont le traitement par metformine et l'ancienneté des symptômes. Il n'y a par ailleurs pas eu de rôle pronostique marqué du taux d'HbA1c.

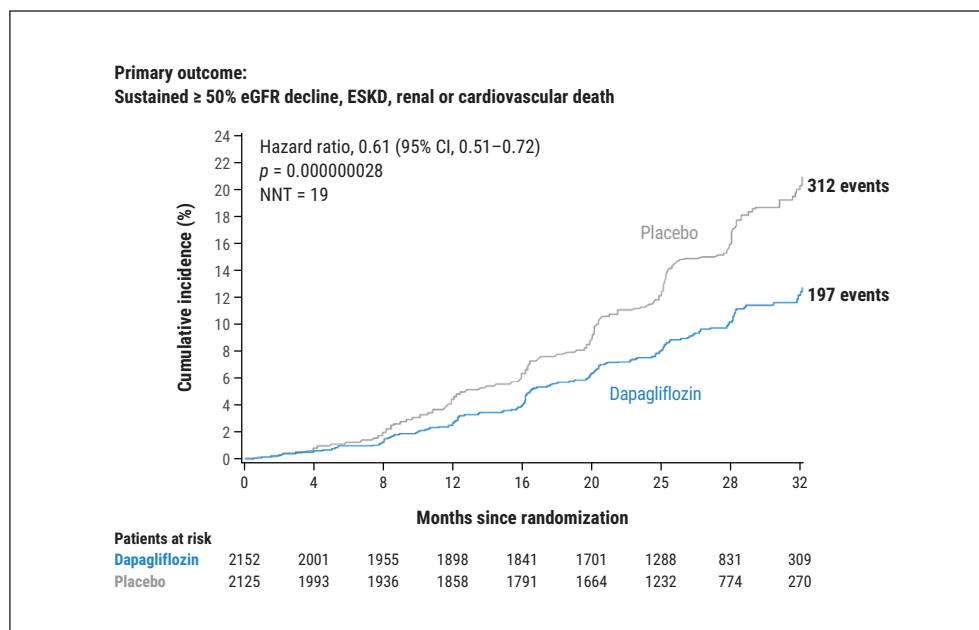
Insuffisance cardiaque et diabète

Le diabète est un facteur de risque d'insuffisance cardiaque et un facteur de mauvais pronostic en cas d'insuffisance cardiaque, dont la physiopathologie chez le diabétique est complexe. Son risque et son pronostic sont par ailleurs souvent, voire systématiquement, sous-évalués chez le diabétique. En effet, le diabète confère un risque plus élevé de présenter une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ET préservée, et il confère un mauvais pronostic à la phase aiguë et à long terme. Dans ces conditions, l'enjeu majeur sera, d'une part, la détection précoce d'une insuffisance cardiaque préclinique à l'aide

Figure 3:

Critère de jugement principal (dégradation de la fonction rénale ou insuffisance rénale terminale ou décès d'origine cardiovasculaire ou rénal).

Heerspink HJL, et al. Presented at ESC 2020.



«Un message fort avec les inhibiteurs de la SGLT2 est que l'on constate pour la première fois en diabétologie une réduction de la morbidité.»

Pr Régis Radermecker

«Les inhibiteurs de la SGLT2 ont clairement montré un bénéfice en prévention de l'insuffisance cardiaque et de la détérioration de l'insuffisance rénale, y compris chez les non-diabétiques.»

Nous devons donc être attentifs chez nos patients à risque ou avec des symptômes évoquant une insuffisance cardiaque à leur proposer le meilleur traitement possible.»

Pr Christophe De Block

de biomarqueurs – échographie, ECG, BNP et hsCRP, IRM... – et, d'autre part, la prévention du risque cardiovasculaire et du décès. Les inhibiteurs de la SGLT2 préviennent la survenue d'une insuffisance cardiaque chez le diabétique ayant déjà une maladie cardiovasculaire et améliorent le pronostic (et la mortalité totale et par insuffisance cardiaque) chez l'insuffisant cardiaque, qu'il soit diabétique ou pas.

EASD: QUELQUES MOMENTS FORTS

EMPEROR emporte l'adhésion en cas d'insuffisance cardiaque

«L'insuffisance cardiaque et les maladies rénales ont une incidence et une fréquence croissantes dans la population générale, en partie en raison de son vieillissement et de l'épidémie de diabète», rappelle le Pr Chantal Mathieu. Pour les patients avec insuffisance cardiaque associée à une réduction de la fraction d'éjection, l'approche thérapeutique ne reposait que sur le blocage du système rénine-angiotensine jusqu'à la publication de DAPA-HF. EMPEROR, avec l'empagliflozine, un inhibiteur du

co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), a confirmé, voire amplifié, ce constat. Dans cet essai où l'empagliflozine a été administrée versus placebo à 3.730 patients avec insuffisance cardiaque chronique et fraction d'éjection réduite ($\leq 40\%$), avec ou sans diabète, elle a montré une réduction significative de 25% de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour décompensation cardiaque (**Figure 2**). EMPEROR a également montré un ralentissement de la perte de fonction rénale et une réduction de l'incidence des insuffisances rénales terminales chez ces patients.

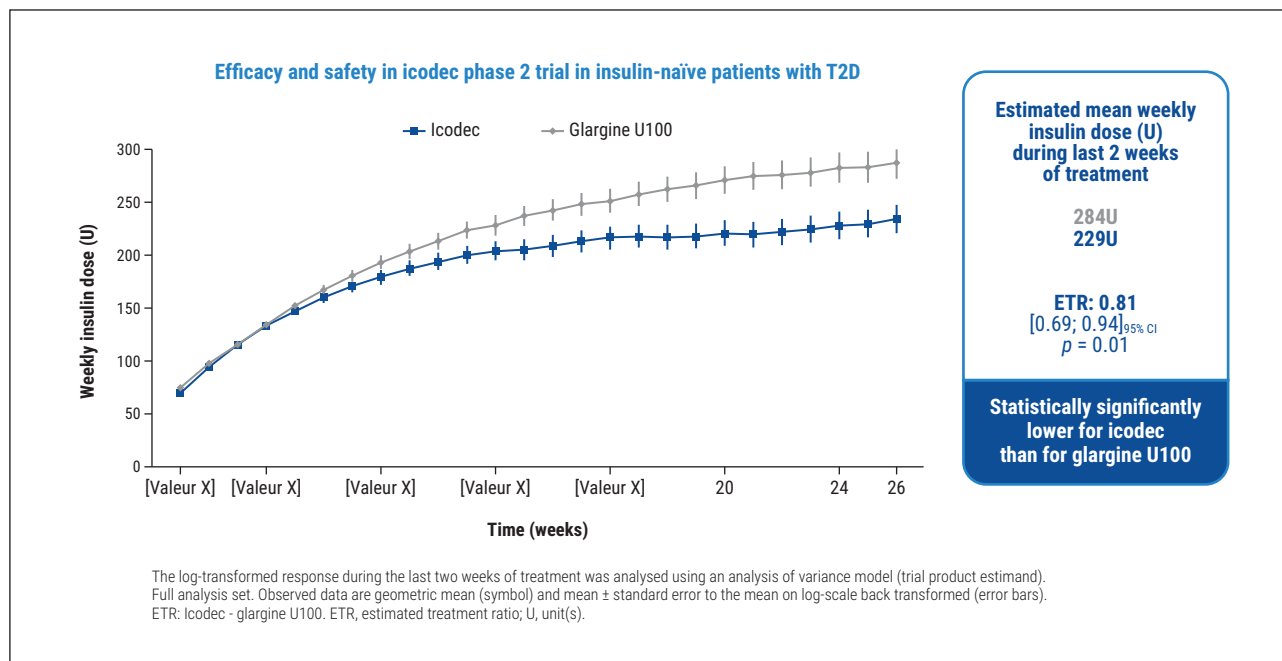
DAPA CKD: la dapagliflozine protège le rein

Autre étude majeure, DAPA CKD a évalué la dapagliflozine 10mg versus placebo chez 4.304 patients insuffisants rénaux ($\text{DFG} \geq 25$ et $\leq 75 \text{ mL/mn/1,73m}^2$), dont le ratio albuminurie/créatininurie était $\geq 200 \text{ mg/g}$ et $\leq 5.000 \text{ mg/g}$ et qui recevaient un IEC ou un sartan à dose maximum tolérée depuis au moins 4 semaines. Cette étude a été

Figure 4:

Dose d'insuline délivrée par semaine.

Rosenstock J et al. 2020 ADA Scientific Sessions 238-OR.



«L'étude DAPA CKD, avec d'autres, nous permet à présent de considérer la prise en charge du diabète de type 2 de manière holistique plutôt que glucocentrique, ce qui est quelque peu révolutionnaire...»

Pr Christophe De Block

«S'il est encore difficile de dire quels sont les patients diabétiques de type 1 qui en bénéficieront le plus, on peut imaginer cependant que les patients jeunes, avec une vie professionnelle et sociale très active, seront beaucoup plus tentés par cette nouvelle formulation, d'autant que le risque d'hypoglycémie ne semble pas plus élevé qu'avec les autres insulines basales.»

Pr Christophe De Block

arrêtée après un suivi médian de 2,4 ans en raison de la supériorité de la dapagliflozine pour le critère de jugement principal, un critère composite associant une dégradation de la fonction rénale (définie comme une diminution de $\geq 50\%$ du DFG confirmée après ≥ 28 jours), une insuffisance rénale terminale (DFG $< 15\text{mL/mn}/1,73\text{m}^2$, nécessité de dialyse ou de transplantation confirmée après ≥ 28 jours) ou le décès d'origine cardiovasculaire ou rénal (**Figure 3**). «DAPA CKD a également montré une réduction du risque de décès de cause cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour décompensation cardiaque et a prolongé la survie», constate le Pr Mathieu.

Icodec: une insuline hebdomadaire

Julio Rosenstock a présenté les résultats de l'étude pivot de phase II concernant l'insuline icodec, une insuline à injection hebdomadaire dont l'efficacité en réduction du taux d'HbA_{1c} a été au moins équivalente à celle de l'insuline glargine (*p* = 0,08) après 26 semaines de suivi, mais avec une dose d'insuline significativement moindre (*p* = 0,01) sur 1 semaine (**Figure 4**) et sans augmenter la fréquence des hypoglycémies de grade 3 ou leur durée.

EVOLVE rassure en cas de traitement par insuline detemir durant la grossesse

Dans cette étude prospective, non interventionnelle et multinationale conduite sur 92 sites à travers 17 pays, qui regroupait 1.457 femmes diabétiques enceintes (dont 727 sous insuline detemir), les auteurs n'ont constaté aucune augmentation du risque de malformations congénitales majeures ou de décès péri- ou néonataux sous insuline detemir par rapport aux autres insulines. ■

«Ces données devraient inciter la 1^{ère} ligne à référer plus rapidement chez l'endocrinologue les patientes diabétiques, qu'elles soient de type 1 ou 2, qui débutent une grossesse, de manière à les maintenir aussi longtemps que possible avec une glycémie comprise entre 60mg et 150mg/dL.»

Pr Christophe De Block