



50 ans de l'AE2BM

du 1^{er} au 3 Octobre 2025
Le Touquet



Conférence de prestige : Pr Laurent MEYER,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
« Innovations technologiques et thérapeutiques dans le diabète »

Liens d'intérêt du Pr Laurent Meyer

Laurent Meyer déclare être consultant, orateur et/ou avoir des partenariats scientifiques avec

Abbott, Astrazeneca, Boehringer-Ingelheim, Dexcom, Insulet, Lilly, Medtronic, MSD, Novonordisk, Orkyn, Sanofi, Isis Diabète, Servier, Tandem, GLOOKO-XT

Loi du 4 mars 2002 (article L 4113-13 du code de la santé publique) et décret du 28 mars 2007

Des chiffres récents sur l'épidémiologie du diabète dans le monde

| | 2024 | 2050 |
|--|-----------------|-----------------|
| Population mondiale | | |
| Total | 8,1 milliards | 9,7 milliards |
| Adultes (20-79 ans) | 5,3 milliards | 6,6 milliards |
| Diabète (20-79 ans) | | |
| Nombre de patients avec diabète | 588,7 millions | 825 millions |
| Prévalence (i) | 11,1% | 13,0% |
| Nombre de morts attribuables au diabète | 3,4 millions | - |
| Dépenses de santé totales liées au diabète (ii) (USD 2024) | 1,015 trillards | 1,043 trillards |
| Diabète de type 1 | | |
| Nombre de patients avec DT1 (tous âges) | 9,2 millions | |
| Nombre de patients avec DT1 (> 20 ans) | 1,8 millions | |
| Hyperglycémies intermédiaires | | |
| Intolérance au glucose (20 - 79 ans) | | |
| Nombre de patients | 634,8 millions | 846,5 millions |
| Prévalence (i) | 12,0% | 12,9% |
| Hyperglycémie à jeun (20 - 79 ans) | | |
| Nombre de patients | 487,7 millions | 647,5 millions |
| Prévalence (i) | 9,2% | 9,8% |

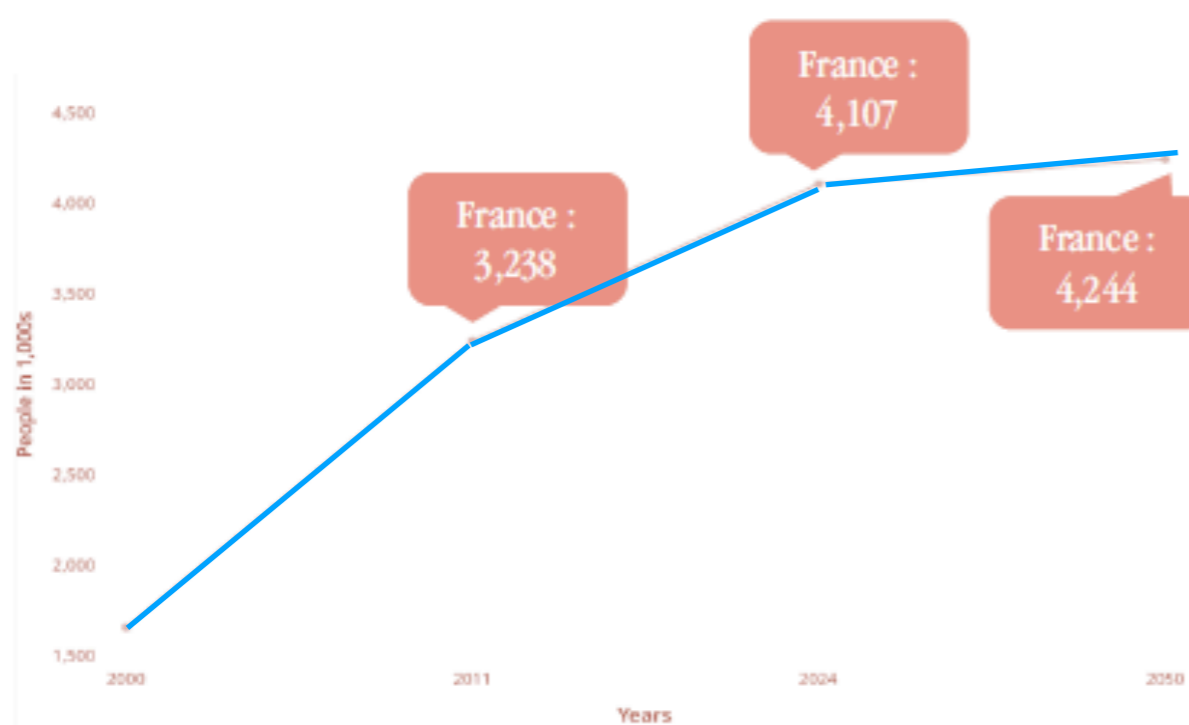
Plus de 3,4 millions de personnes sont décédées à cause du diabète en 2024, soit 9,3% des décès mondiaux toutes causes confondues.

Plus de 1 000 milliards de dollars ont été dépensés pour le diabète en 2024, représentant 12% des dépenses de santé mondiales.

i. National prevalence. Updated to reflect the country's current age, sex and urbanization structure.
ii. Health expenditure for people with diabetes is assumed to be on average two fold higher than people without
Source : IDF Diabetes Atlas 11th Edition - 2025

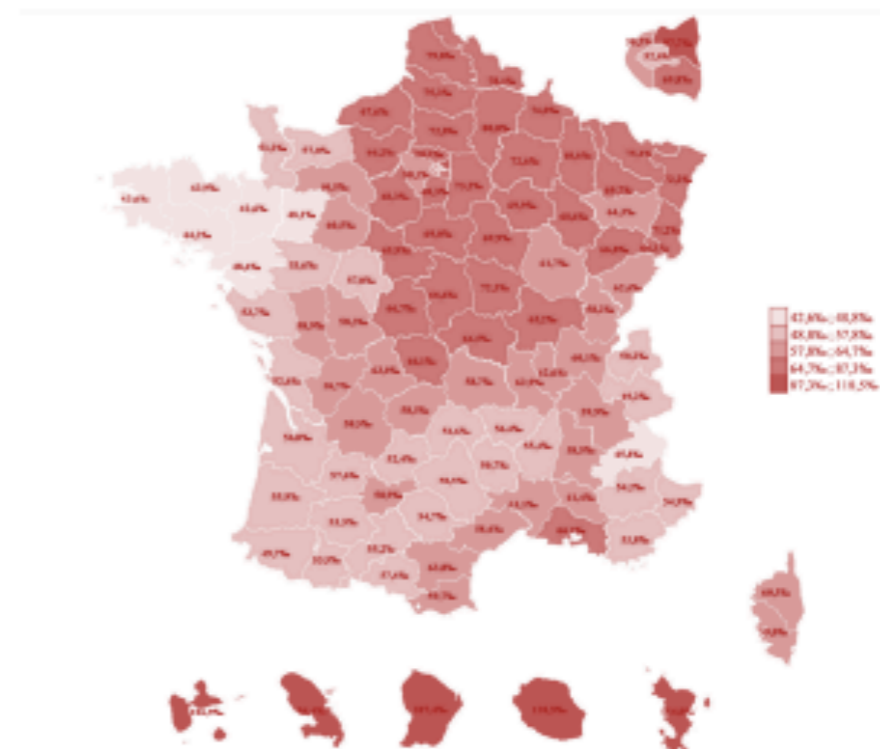
Epidémiologie du diabète en France

Personnes ayant un diabète, en milliers



Source : International Diabetes Federation

Prévalence standardisée des personnes prises en charge pour diabète par département en 2022

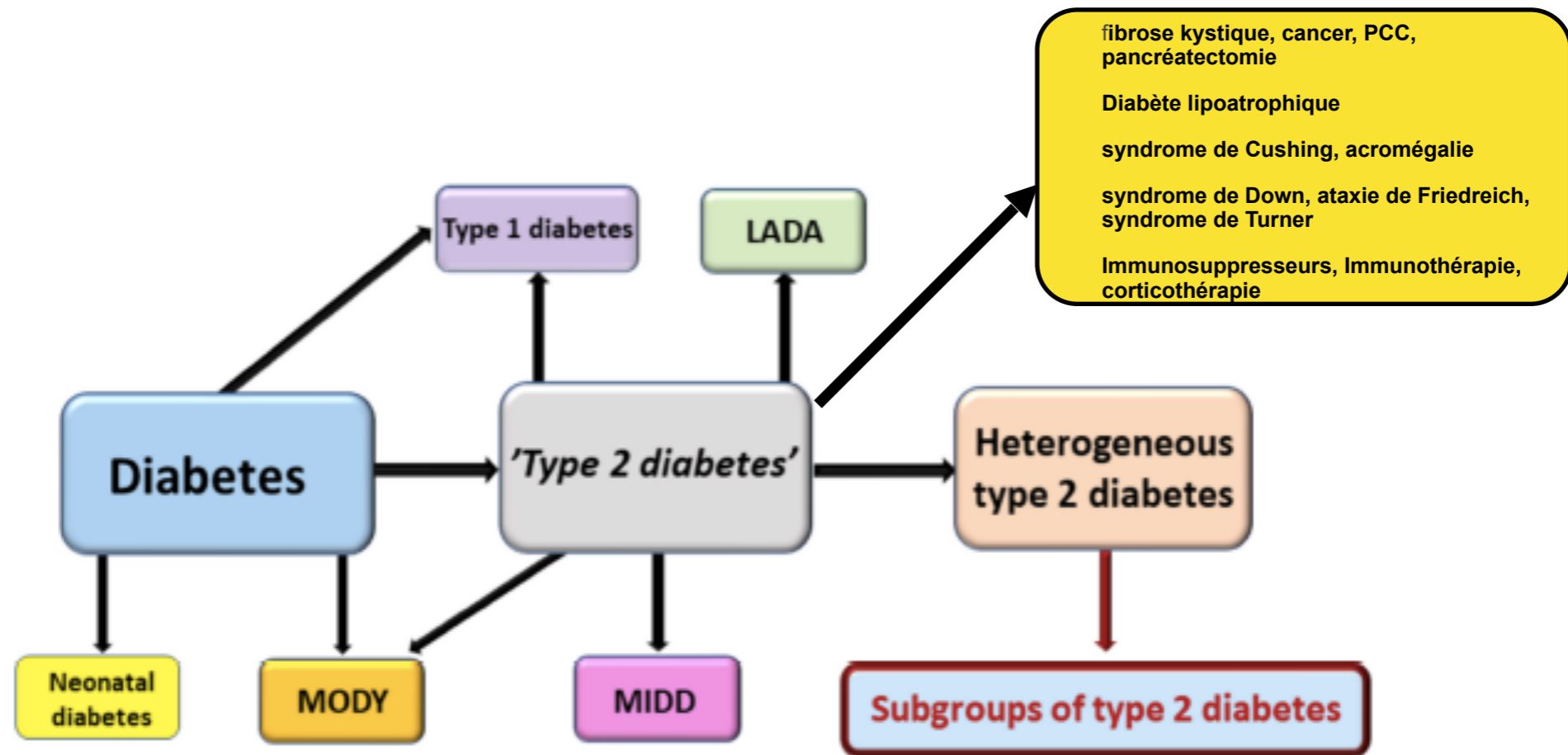


Champ : tous régimes, dépenses remboursées – France entière

Source : CNAM (cartographie version de Juillet 2025)

Méthode : standardization de la structure d'âge et de sexe de la population Insee

Les Diabètes

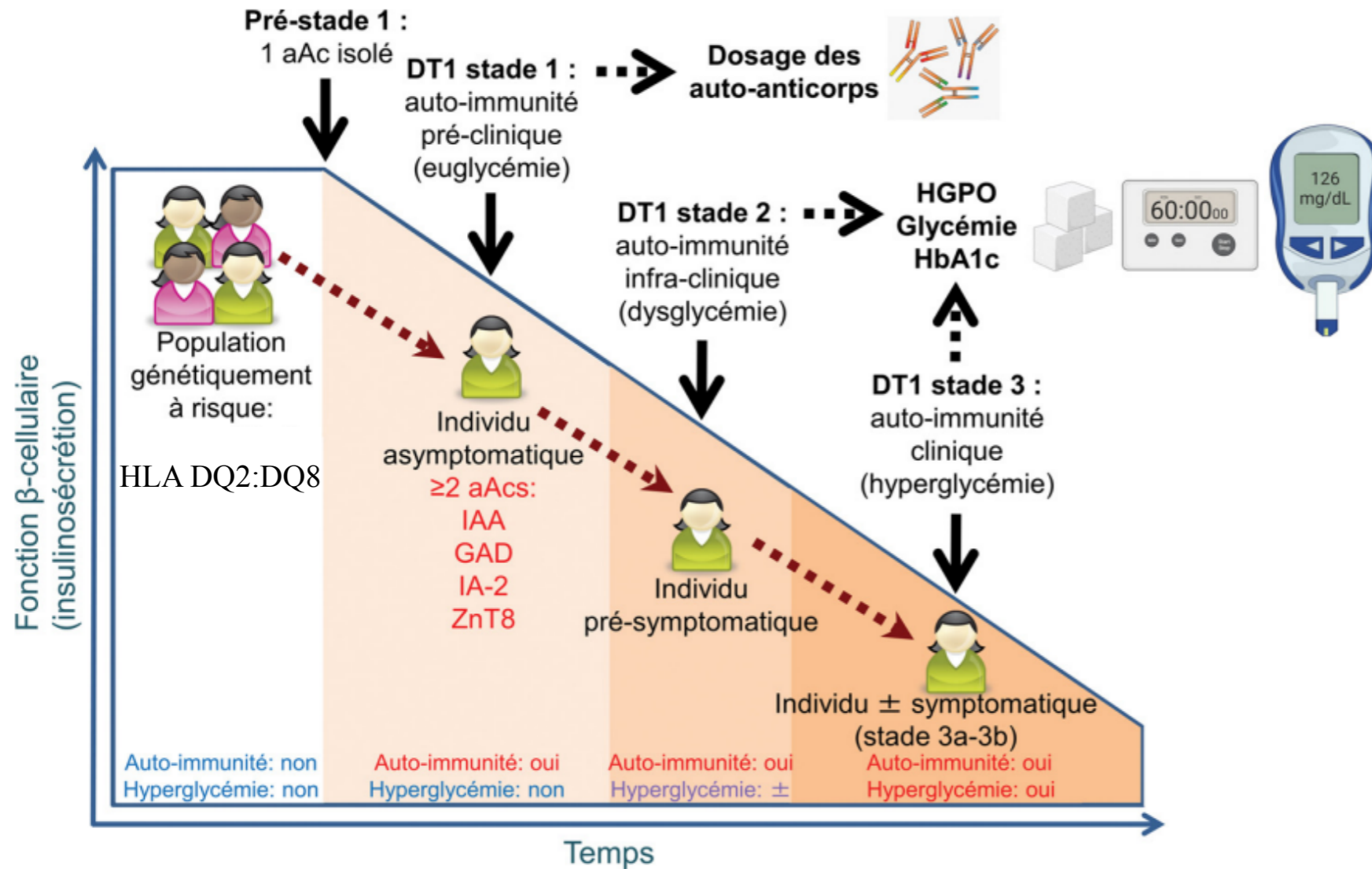


Pourquoi traiter (correctement) le (les) diabète(s) ?

- Eviter les complications aiguës sévères: Hypoglycémie, cétose, acidocétose, décompensation hypersosmolaire
- **L'hyperglycémie chronique est la cause de la micro-angiopathie (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) diabétique**
- **Un contrôle équilibre glycémique optimal permet de réduire le risque de complications rétinienne, neurologiques et rénales**
- **Pour la macro-angiopathie, le rôle de l'hyperglycémie est démontré par les études épidémiologiques**
 - avec toutefois une variation importante selon le territoire vasculaire
 - rôle associé du vieillissement, du tabagisme, de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie...

Innovations conceptuelles, technologiques et thérapeutiques dans le diabète de type 1

DT1: Définition des stades de la maladie

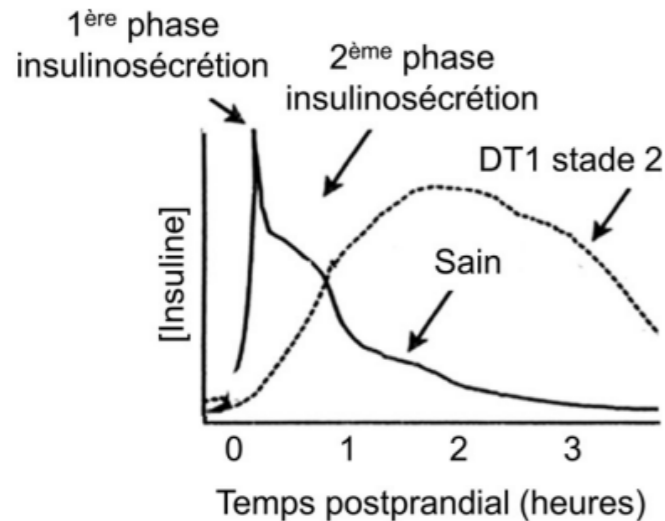


HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

• Le déclin de l'insulinosécrétion n'est pas toujours linéaire.

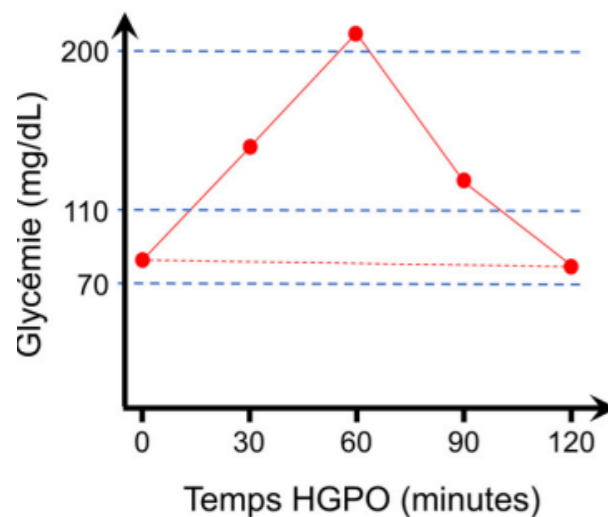
• Il suit des rythmes variables, avec des phases plus ou moins actives.

• Une accélération est probable entre les stades de la maladie.



Perte de la phase précoce d'insulinosécrétion :

- Réponse altérée des cellules β *en réponse à une charge intraveineuse de glucose*)
- Marque une atteinte fonctionnelle précoce



Insulinosécrétion retardée :

- Pics transitoires d'hyperglycémie (≥ 200 mg/dL) en début d'HGPO.
- Hypoglycémies postprandiales possibles dues à une désynchronisation entre la montée de la glycémie et la réponse insulinique.

Stade 2 : évolution inéluctable

- Améliorations possibles, mais souvent transitoires
- → Progression vers un DT1 clinique (stade 3) à court ou moyen terme

Critères diagnostics stade 2 et 3

| Stade 1 | Stade 2 | | | | | Stade 3 |
|---------------|--|---------------------------|---|--------------|--|--|
| ≥2 aAc | ≥2 aAc (Mais la présence d'un seul aAc ne remet pas en cause le diagnostic) | | | | | |
| normoglycémie | Glycémie à jeun | Glycémie aléatoire | HGPO | HbA1c | MCG | Diabète clinique : GAJ ≥126mg/dL) 2 reprises ou glycémie ≥ 200mg/dL + symptômes |
| | 100-125mg/dL | 140-199mg/dL | -1.75g/kg (max 75g) -T0, 30, 60, 90, 120min -T 30-90min ≥200mg/dL -T 120min 140-199mg/dL | -5,7-6,4% | -10-14jours -TATR (> 140mg/dL) ≥10% | |

- Présence concomitante de 2 critères ou présence du même critère à 2 reprises
- MCG doit obligatoirement être confirmée par un autre critère

aAc : auto-anticorps
GAJ : glycémie à jeun
MCG : mesure en continue du glucose
TATR : Time above tight range

Pourquoi dépister le DT1 ?

- Pour éviter l'acide-cétose inaugurale
- Pour limiter la perte de l'insulinosécrétion endogène en mettant en place une insulinothérapie précocement
- Pour proposer un traitement immuno-modulateur

Actualités dans la prévention du diabète de type 1

Les immunothérapies pour ralentir ou prévenir la maladie : TEPLIZUMAB

Objectif

- Retarder l'apparition du **diabète de type 1 (DT1)** chez les personnes à haut risque.

Mécanisme d'action

- Anticorps anti-CD3 ciblant les **lymphocytes T autoréactifs**.
- Permet de **préserver les cellules β** sans suppression globale de l'immunité.

Administration

- Perfusion intraveineuse pendant **14 jours consécutifs**.

! Approuvé par la FDA (nov. 2022) – nom commercial : Tziel.

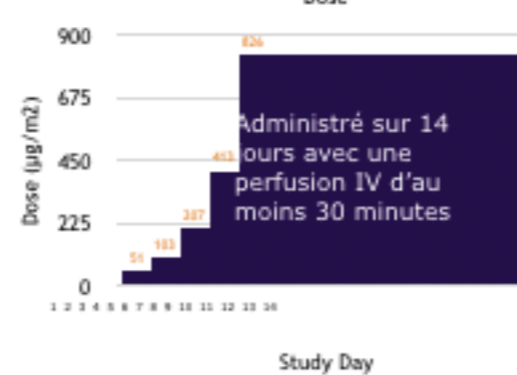
TEPLIZUMAB: Etude de phase 2 randomisée, contrôlée

Étude de phase 2 randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, portant sur le teplizumab pour retarder l'apparition du DT1 de stade 3 chez des patients atteints de DT1^{1,2}

PARTICIPANTS (N = 76)

- Apparenté d'un patient atteint de DT1
- Âge ≥ 8 ans
- **DT1 de stade 2** défini comme
 - ≥ 2 auto-anticorps liés au DT1
 - Preuve de dysglycémie pendant l'HGPO définie comme
 - o GAJ 110-125 mg/dl
 - o GPI > 200 mg/dl à 30, 60 ou 90 minutes à 2 reprises
 - o GPP sur 2 heures ≥ 140 à < 200 mg/dl

TEPLIZUMAB (N = 44)



R
1:1

PLACEBO (N = 32)

SUIVI

- HGPO à 3 et 6 mois après la perfusion puis tous les 6 mois
- Glycémie aléatoire tous les 3 mois entre les HGPO

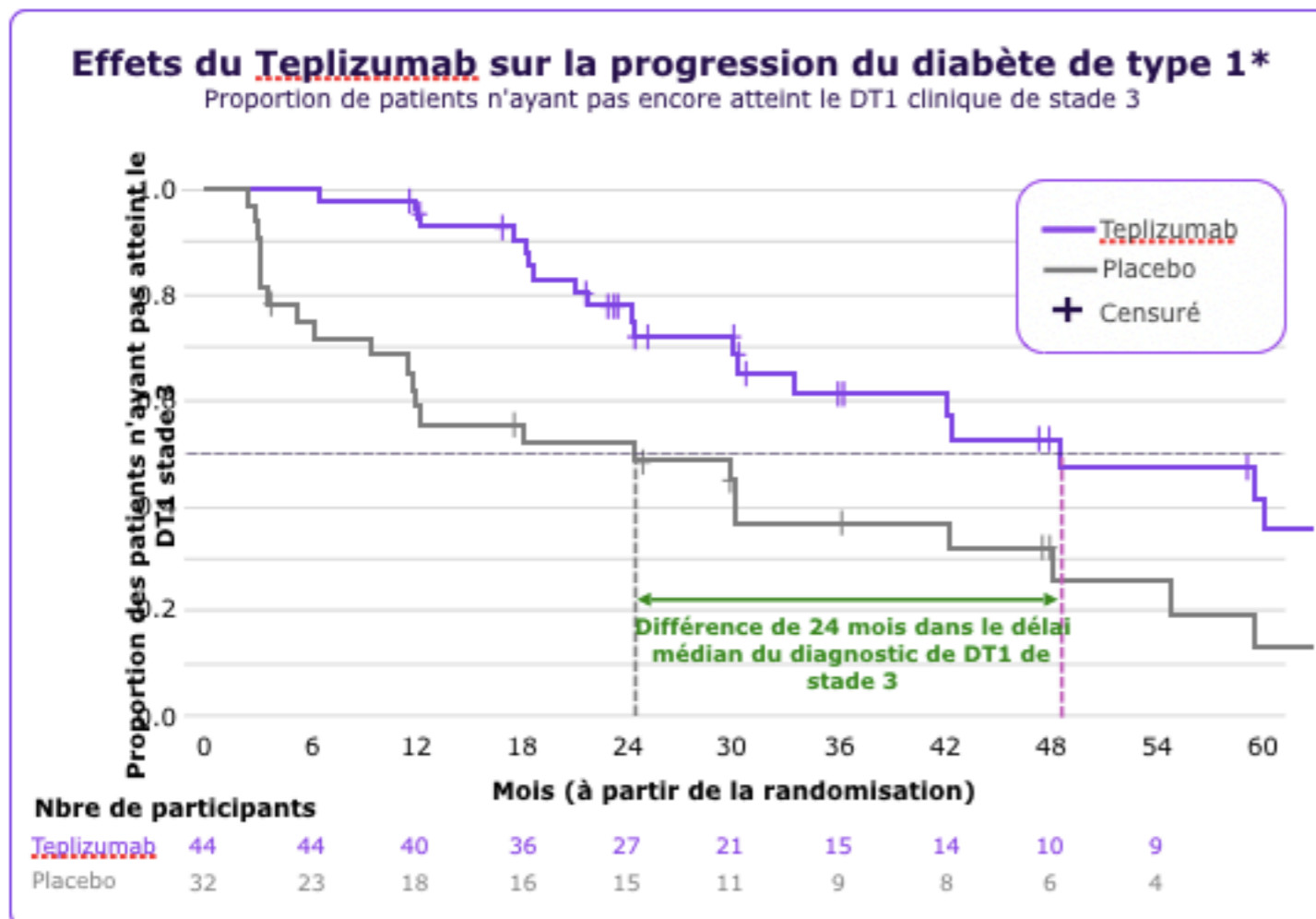
Critère principal

Temps écoulé jusqu'au diagnostic du stade 3 du DT1
Analyse principale terminée lorsqu'au moins 40 participants ont reçu un diagnostic de DT1 de stade 3

Critère secondaire

Nombre de patients présentant des événements indésirables survenus entre la visite de référence et le diagnostic de DT1 de stade 3

TEPLIZUMAB: Etude de phase 2 randomisée, contrôlée

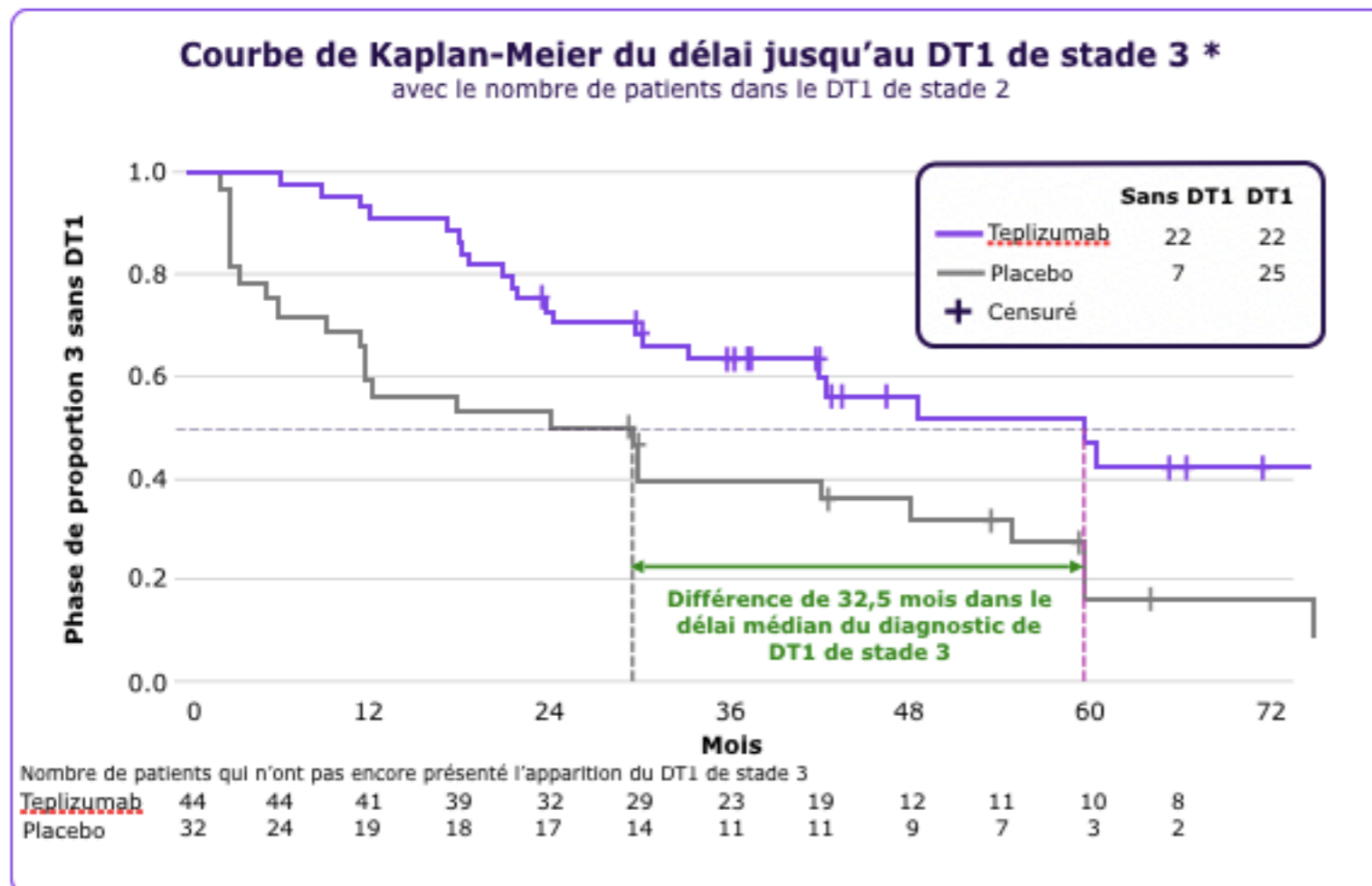


| | Teplizumab (N = 44) | Placebo (N = 32) |
|--|---|---------------------|
| Délai médian entre la randomisation et le diagnostic de DT1 de stade 3 | 48,4 mois | 24,4 mois |
| | Risque relatif 0,41 (IC à 95 % : 0,22 à 0,78) (P = 0,006 ⁺) | |

Durée médiane de suivi: 745 jours

À la fin de l'étude, un DT1 de stade 3 a été diagnostiqué chez 19 (43 %) des patients traités par teplizumab et chez 23 (72 %) des patients traités par placebo

TEPLIZUMAB: Etude de phase 2 randomisée, contrôlée



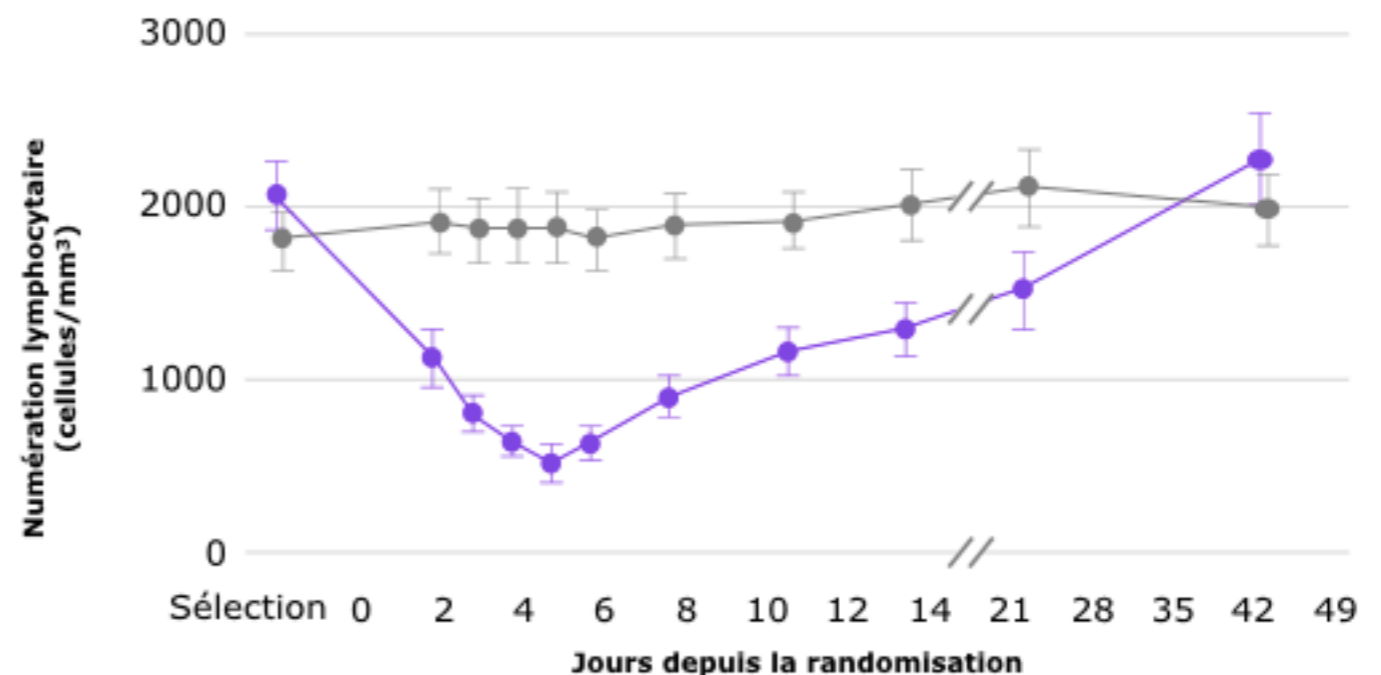
| | Teplizumab (N = 44) | Placebo (N = 32) |
|---|---|---------------------|
| Délai médian entre la randomisation et le diagnostic de DT1 de stade 3 | 59,6 mois | 27,1 mois |
| | Risque relatif 0,457 (p = 0,01*) | |
| Durée médiane du suivi* | 923 jours (intervalle : 74 à 3119 jours) | |

Au moment de l'analyse de suivi, 50 % (22/44) des patients traités par teplizumab n'avaient pas progressé jusqu'au DT1 de stade 3 au moment de l'analyse principale[†] contre 22 % (7/32) des patients traités par placebo.

TEPLIZUMAB: événements indésirables

- Lymphopénie rapportée chez 75 % des patients traités par teplizumab, contre 6 % des patients traités par placebo¹
 - 20 événements indésirables de grade 3 avec le teplizumab,
 - 75 % impliquaient une lymphopénie* au cours des 30 premiers jours suivant l'administration²
 - La lymphopénie s'est résolue au J45 chez tous les patients sauf 1
 - Le nadir moyen de numération lymphocytaire est survenu au J5 du traitement, avec retour à la baseline à la semaine 6²

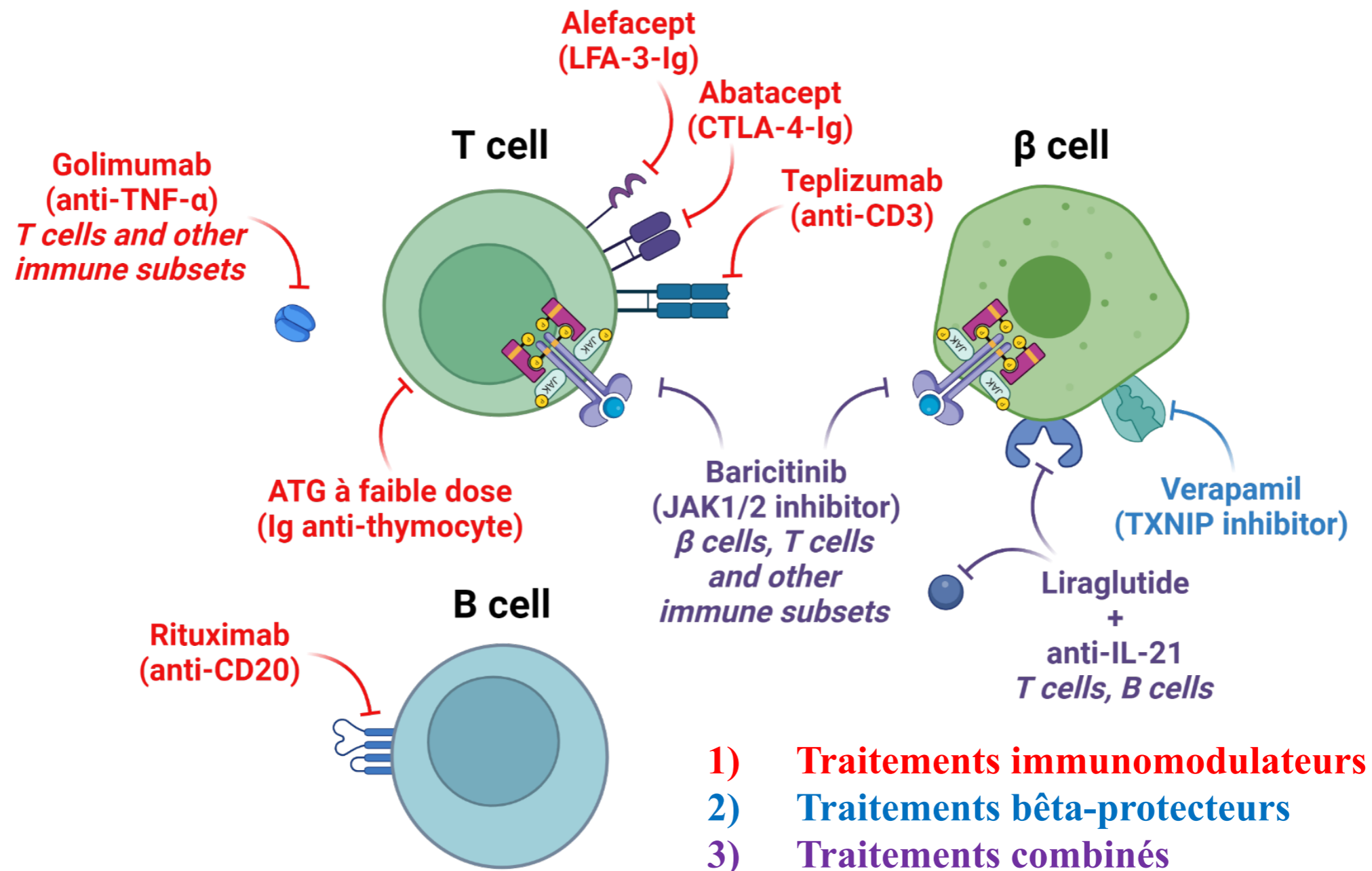
Numération absolue moyenne des lymphocytes dans les groupes de traitement au cours des 7 premières semaines après l'inclusion²



Nbre de patients

| | | | | | | | | | | |
|-------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|--|----|
| <u>Teplizumab</u> | 44 | 41 | 41 | 42 | 43 | 43 | 41 | 42 | | 42 |
| Placebo | 32 | 30 | 30 | 30 | 31 | 32 | 30 | 29 | | 31 |

Ciblage immunitaire et protection des cellules β dans le DT1 les options thérapeutiques émergentes



Le traitement de référence dans le diabète de type 1 en 2025

La boucle fermée hybride

La boucle fermée hybride (BFH)

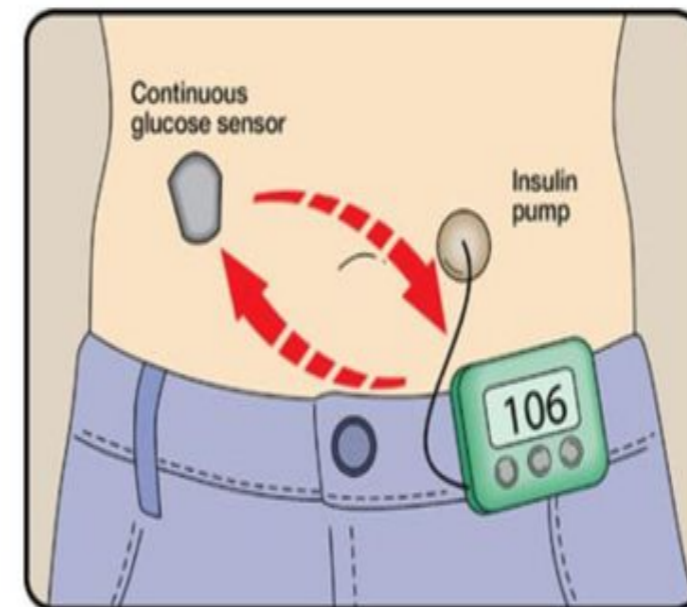
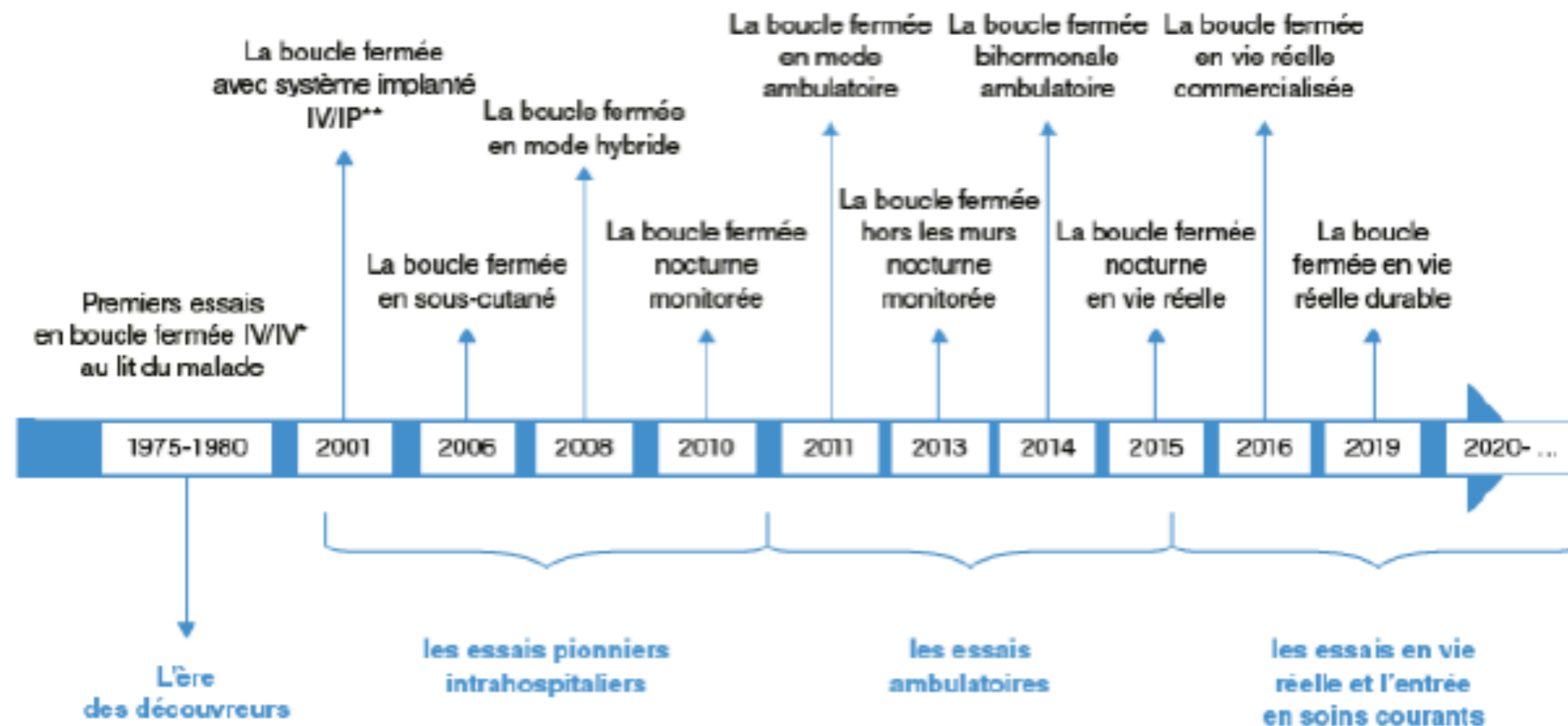


Image courtesy of Gregory P. Forlenza, MD.

La BFH au quotidien : l'aboutissement d'un long parcours



*IV/IV : mesure du glucose et insuline en intraveineux

**IV/IP : mesure du glucose intraveineux et insuline intrapéritonéale

Systemes de BFH actuellement disponibles en France

Systemes monohormonaux avec marquage CE

- 2018 : Diabeloop DBLG1



- 2019 : CamAPS FX - Tandem Control IQ



- 2020 : Minimed 780G Smartguard



- 2022 : OmniPod 5



La boucle fermée hybride (BFH)

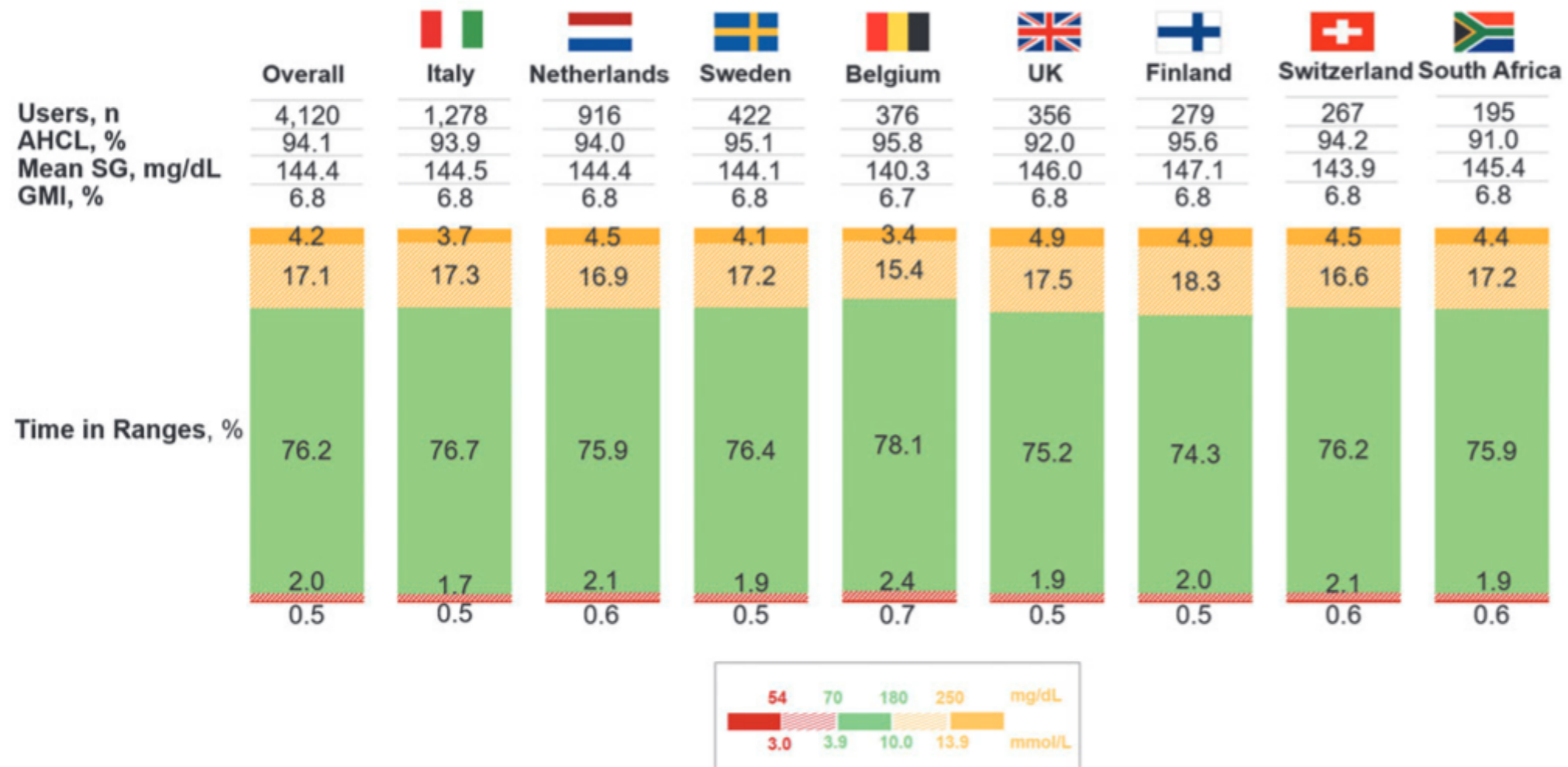


La BFH mono-hormonale a fait ses preuves dans les études académiques

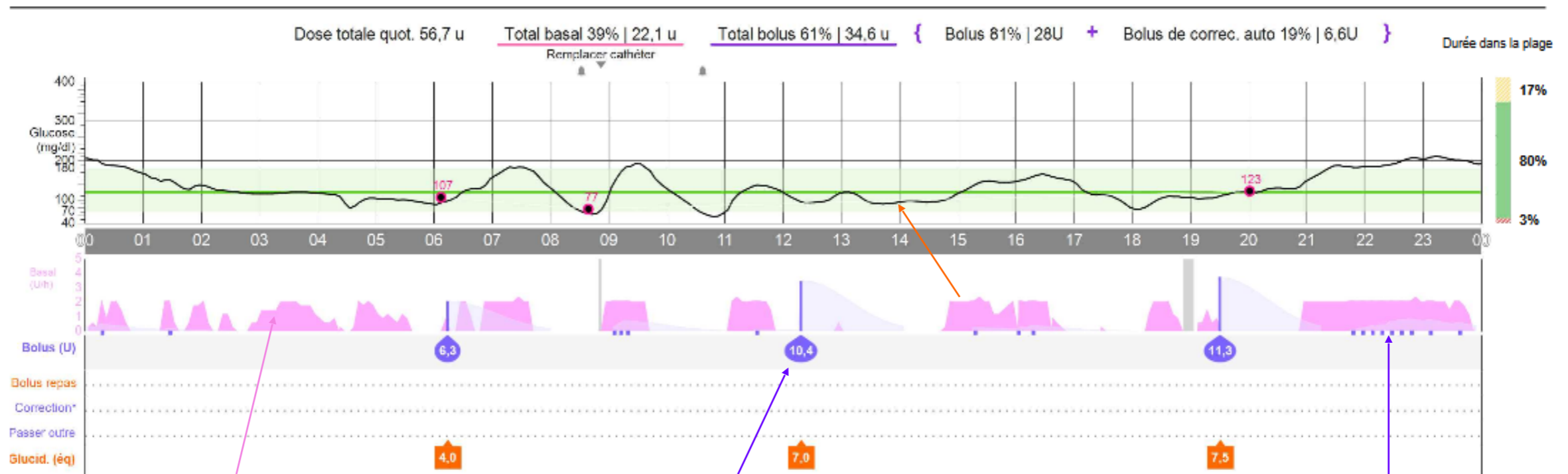
| System | A _{1c} Base line (%) | A _{1c} delta (%) | TIR 3.9-10 mmol OL (%) | TIR 3.9-10 mmol CL (%) | TIR 3.9-10 mmol delta (%) | TBR < 3.9 mmol OL (%) | TBR < 3.9 mmol CL (%) | TBR < 3.9 mmol delta (%) |
|------------|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| CamDia | 8.3 | -0.36 | 54.0 | 65.0 | +10.8 | 3.9 | 2.6 | -0.8 |
| DBLG1 | 7.6 | -0.15 | 59.4 | 68.5 | +9.2 | 4.3 | 2.0 | -2.4 |
| Control-IQ | 7.4 | -0.33 | 59.1 | 71.0 | +11 | 2.2 | 1.6 | -0.9 |
| 780G* | 7.6 | ND | 57.9 | 70.4 | +11.9 | 2.5 | 2.1 | -0.1 |

TIR: time in range; TBR: time below range; OL: open-loop; CL: closed-loop * vs. PLGS

Et dans la vie réelle ?



La Boucle Fermée : Comment ça marche ?



Débit basal s'ajuste automatiquement toutes les 5 minutes

Bolus/repas selon les glucides annoncés et la mesure du glucose (non automatiques)

Bolus de correction automatiques

Mise en place et suivi d'une BFH en France



Actualisation de la prise de position des experts français sur l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée

Renard E, Tubiana-Rufi N, Chaillous L, Bonnemaïson E, Hanaire H, Bismuth E, Joubert M, Coutant R, Schaepelynck P, Beltrand J, Reznik Y, Authier F, Borot S, Brunot S, Calvez C, Charpentier G, Dalla-Vale F, Delawoevre A, Delemer B, Desserprix A, Durain D, Fendri S, Franc S, Godot C, Gouet D, Guenego A, Guerci B, Guilhem I, Jeandidier N, Lablanche S, Le Tallec C, Malwe M, Meyer L, Morin C, Penfornis A, Picard S, Riveline JP, Rossignol V, Smati-Grangeon S, Sola-Gazagnes A, Thivolet C, Villard O, Benhamou PY.

Au nom de : SFD (Groupe de travail Télémédecine et Technologies Innovantes de la SFD), SFD paramédical, SFE, SFEDP, AJD, FFD, FENAREDIAM, CNP-EDDM

Modalités d'initiation

- Adaptées à l'organisation de chaque centre et au patient :
 - **Hospitalisation complète**
 - **Hospitalisation de jour (HDJ)**
 - **Ambulatoire complet**

Suivi initial personnalisé

- Selon les **besoins cliniques** et **niveau d'autonomie** du patient
- Importance de l'**éducation thérapeutique préalable**

Télésurveillance

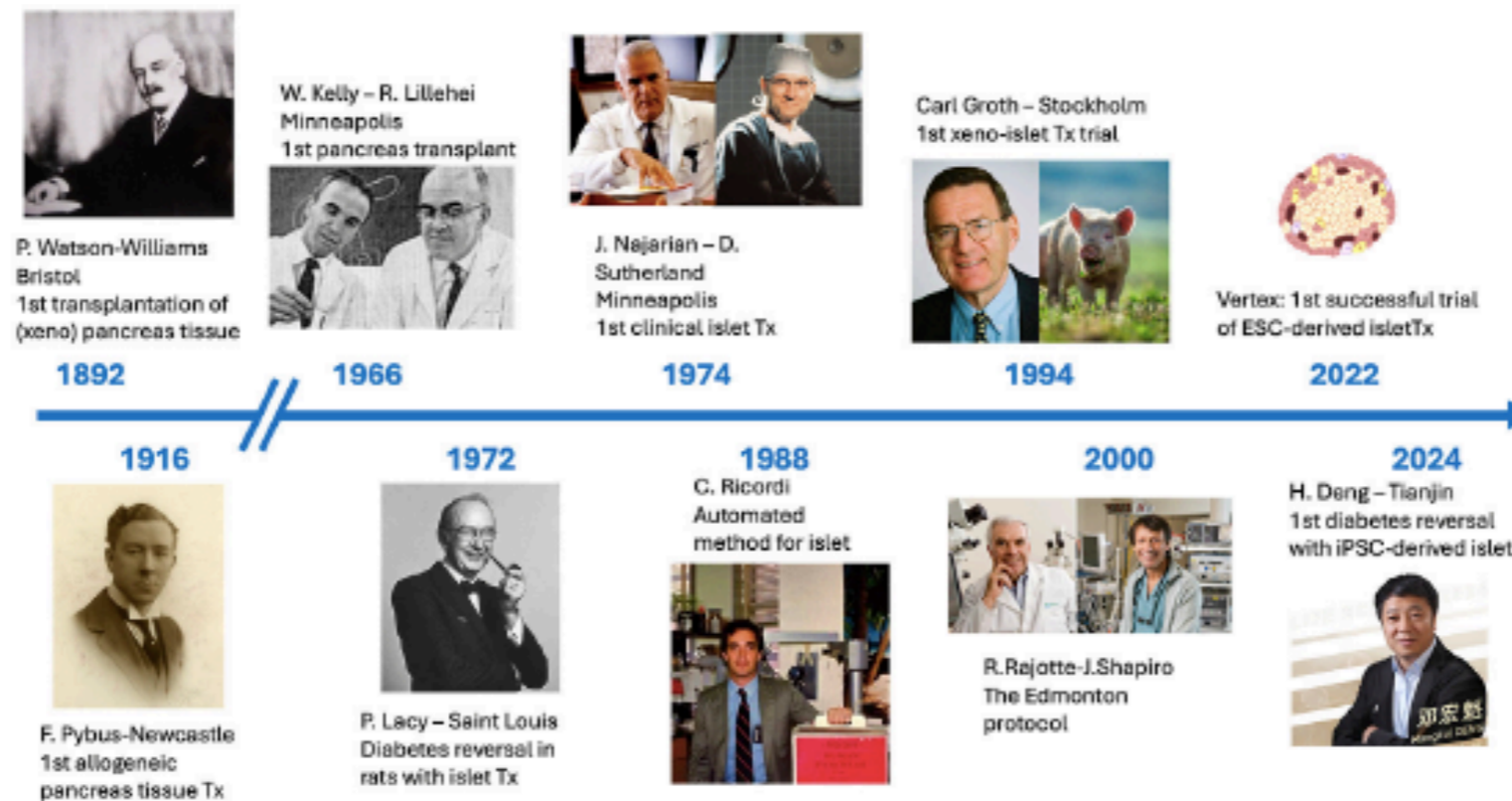
- Désormais **reconnue dans le droit commun**
- Permet un **accompagnement sécurisé à distance**

Rythme recommandé du suivi

- **J7 et J15** en téléconsultation ou en présentiel
- Adaptation ultérieure en fonction de la **réponse clinique initiale**

Thérapie cellulaire dans le diabète de type 1

Evolution des thérapies de remplacement des cellules bêta



Progrès majeurs en thérapies de remplacement des cellules bêta (1892–2024)

- **1892** : 1^{re} transplantation de tissu pancréatique (xénogreffe) – *Watson-Williams*
- **1916** : 1^{re} greffe allogénique de tissu pancréatique – *Pybus*
- **1966** : 1^{re} greffe complète de pancréas – *Kelly & Lillehei*
- **1974** : 1^{re} transplantation clinique d'îlots – *Najarian & Sutherland*
- **1988** : Isolement automatisé des îlots – *Ricordi*
- **2000** : Protocole d'Edmonton – *Rajotte & Shapiro*
- **2022** : 1^{er} essai réussi d'îlots issus de cellules souches embryonnaires (ESC) – *Vertex*
- **2024** : 1^{re} réversion du diabète avec des îlots dérivés de cellules iPSC – *H. Deng*

Essai clinique : Vertex's VX-880 (zimislecel) résultats à 12 mois

Participants

- 12 personnes incluses
- Tous avaient une absence de C-peptide (marqueur de sécrétion d'insuline) au départ.

Résultats après infusion de zimislecel

- Engraftement réussi et fonction des îlots restaurée chez tous les participants.
- C-peptide détecté → preuve de production endogène d'insuline.

Effets indésirables

- **Neutropénie** : effet secondaire grave le plus fréquent (3 cas).
- **2 décès** :
 - 1 par méningite cryptococcique.
 - 1 par démence sévère aggravée.



Efficacité (parties B & C, n=12)

- **Aucun événement hypoglycémique sévère.**
- Hémoglobine glyquée < 7 %.
- **>70 % du temps** passé dans la cible glycémique (70–180 mg/dl).
- **10/12 (83%)** sans insuline exogène à **12 mois**.

ORIGINAL ARTICLE



Stem Cell–Derived, Fully Differentiated Islets for Type 1 Diabetes

Authors: Trevor W. Reichman, M.D., James F. Markmann, M.D., Ph.D., Jon Odorico, M.D., Piotr Witkowski, M.D., Ph.D., , John J. Fung, M.D., Ph.D., Martin Wijkstrom, M.D., Fouad Kandeel, M.D., Ph.D., , for the VX-880-101 FORWARD Study Group* [Author Info & Affiliations](#)

Published June 20, 2025 | DOI: 10.1056/NEJMoa2506549 | Copyright © 2025

Produire plus d'îlots à partir de cellules souches autologues

Objectif de l'étude :

- Démontrer la **première réversion réussie du diabète de type 1 (DT1)** chez l'humain à l'aide d'**îlots pancréatiques dérivés de cellules souches pluripotentes induites (iPSC)**.

Méthodologie :

- Des **iPSC autologues** ont été obtenues à partir de tissu adipeux sous-cutané.
- Ces cellules ont été différenciées en **îlots sécrétant de l'insuline**.
- La greffe a été réalisée chez une **patiente de 59 ans** atteinte de DT1.
- **Aucun traitement immunosuppresseur n'a été utilisé (greffe autologue)**.

wang S, Du Y, Zhang B, Meng G, Liu Z, Liew SY, et al. Transplantation of Chemically Induced Pluripotent Stem-Cell-Derived Islets under Abdominal Anterior Rectus Sheath in a Type 1 Diabetes Patient. *Cell* (2024) 187: 6152–64.e18. doi:10.1016/j.cell.2024.09.004

Résultats :

- **Restauration des niveaux de C-peptide**, signe d'une production d'insuline endogène.
- **Amélioration du contrôle glycémique** :
 - La patiente est devenue **indépendante de l'insuline** en 3 mois.
 - Elle a maintenu une glycémie et une HbA1c normales (<6,5 %) pendant **plus d'un an**.
- **Aucun effet indésirable** ou épisode d'hypoglycémie signalé.

Importance scientifique :

- Première preuve clinique que des **îlots dérivés d'iPSC autologues** peuvent rétablir une fonction insulinique durable.
- Cette approche **évite le rejet immunitaire** sans recours à l'immunosuppression.

Conclusion : Etape majeure dans la médecine régénérative et ouvre la voie à un traitement potentiellement curatif du DT1.

BRIEF REPORT

Survival of Transplanted Allogeneic Beta Cells with No Immunosuppression

Per-Ola Carlsson, M.D., Ph.D.,^{1,2} Xiaomeng Hu, Ph.D.,³ Hanne Scholz, Ph.D.,^{4,6}
Sofie Ingvast, B.Sc.,⁵ Torbjörn Lundgren, M.D., Ph.D.,⁷ Tim Scholz, M.D., Ph.D.,⁸
Olof Eriksson, Ph.D.,⁹ Per Liss, M.D., Ph.D.,⁸ Di Yu, Ph.D.,⁶ Tobias Deuse, M.D.,¹⁰
Olle Korsgren, M.D., Ph.D.,⁶ and Sonja Schrepfer, M.D., Ph.D.³

Transplantation d'îlots de Langherans chez un sujet de 42 ans vivant avec un diabète de type 1 depuis 37 ans à partir d'un pancréas de donneur de 60 ans

Après isolement des îlots, dissociation des îlots en cellules et inactivation des gènes B2M et CIITA (régulant l'expression des antigènes HLA de classe I et II) grâce à l'utilisation de la nuclease CRISPR-associated 12b

Parallèlement, utilisation d'un vecteur permettant une expression importante de CD47 dans ces cellules

Implantation d'environ 80 millions de ces cellules UP421 sous anesthésie générale dans le muscle brachio-radial gauche (17 injections au total)

Aucune réponse immunitaire constatée au cours des 3 premiers mois de suivi malgré l'absence de tout traitement immunosuppresseur

BRIEF REPORT

Survival of Transplanted Allogeneic Beta Cells with No Immunosuppression

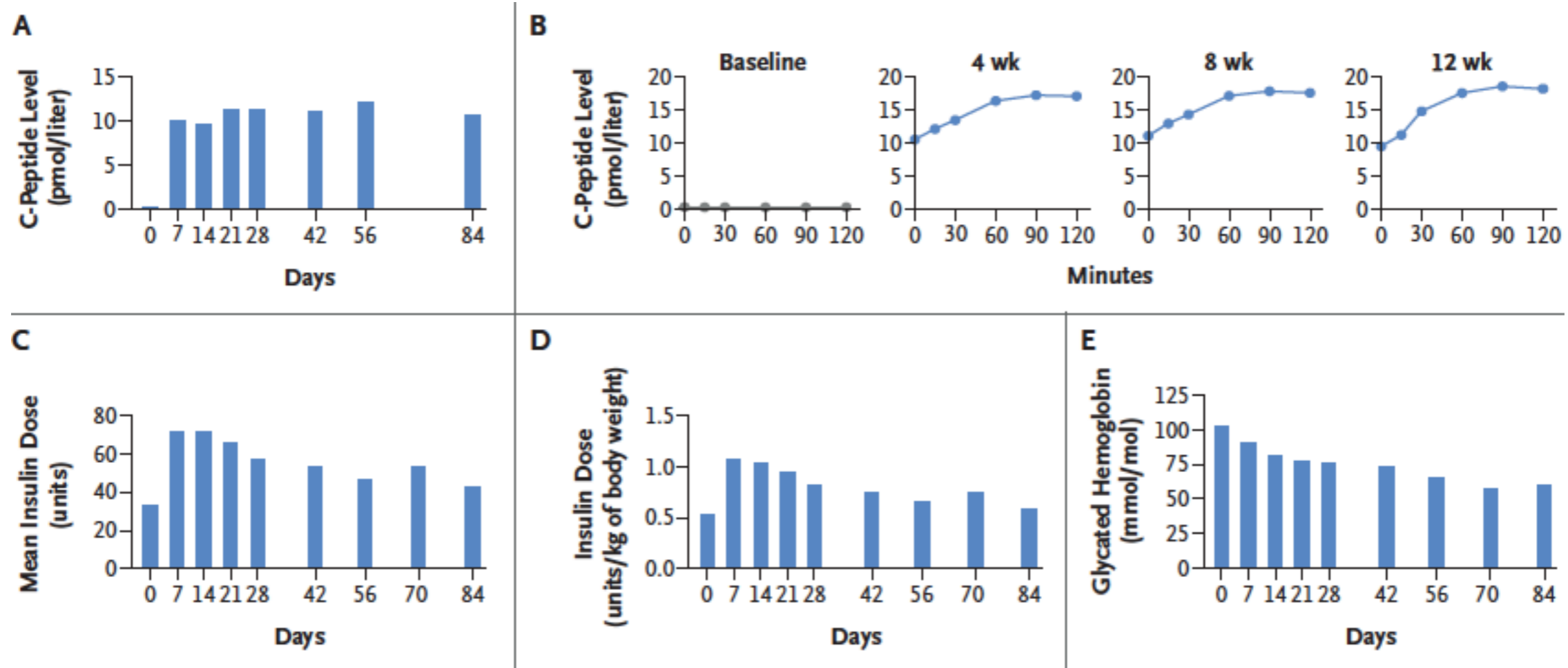


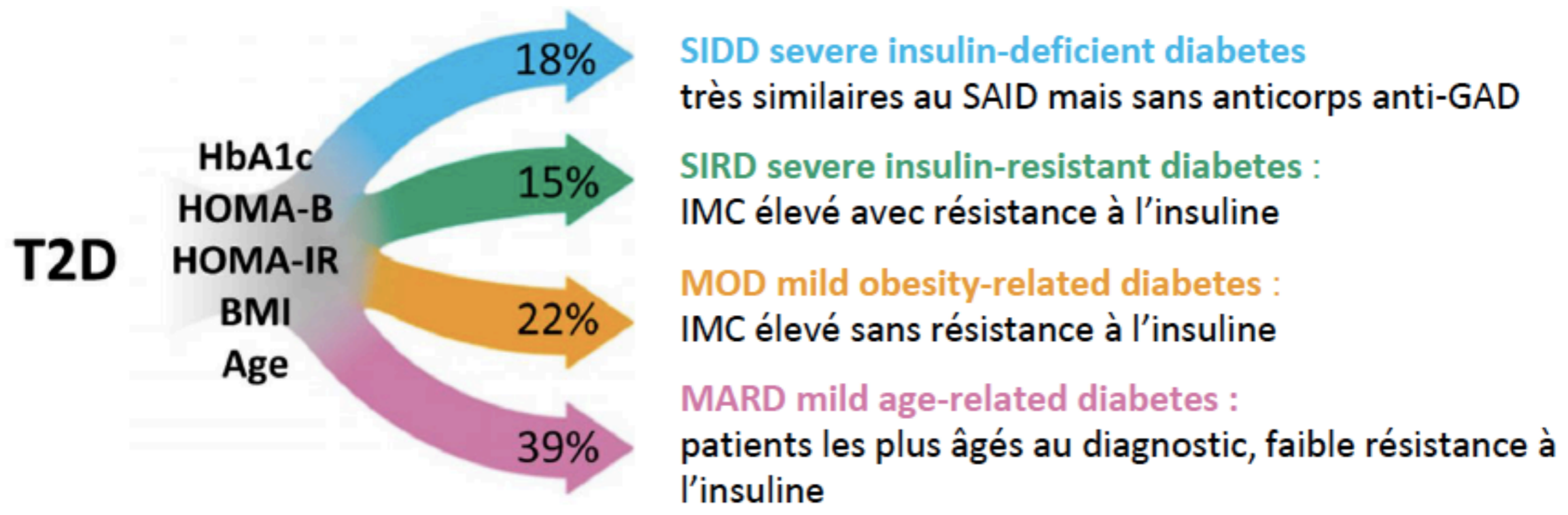
Figure 3. Postoperative Persistence and Function of HIP Islet-Cell Allografts.

Pistes de recherche

- **Explorer d'autres sources de donneurs :**
 - **Xénogreffes** (îlots animaux, ex. porcins)
- **Isoler les îlots** sans les abîmer lors de l'extraction du pancréas.
- **Protéger les îlots transplantés** du rejet immunitaire :
 - Par **encapsulation** ou **modulation génétique** (*SanaBiotechnology, ViaCyte*)
- **Améliorer les traitements immunosuppresseurs :**
 - Mieux tolérés, moins d'effets secondaires.

Le(s) diabète(s) de type 2

Grande hétérogénéité du diabète de type 2

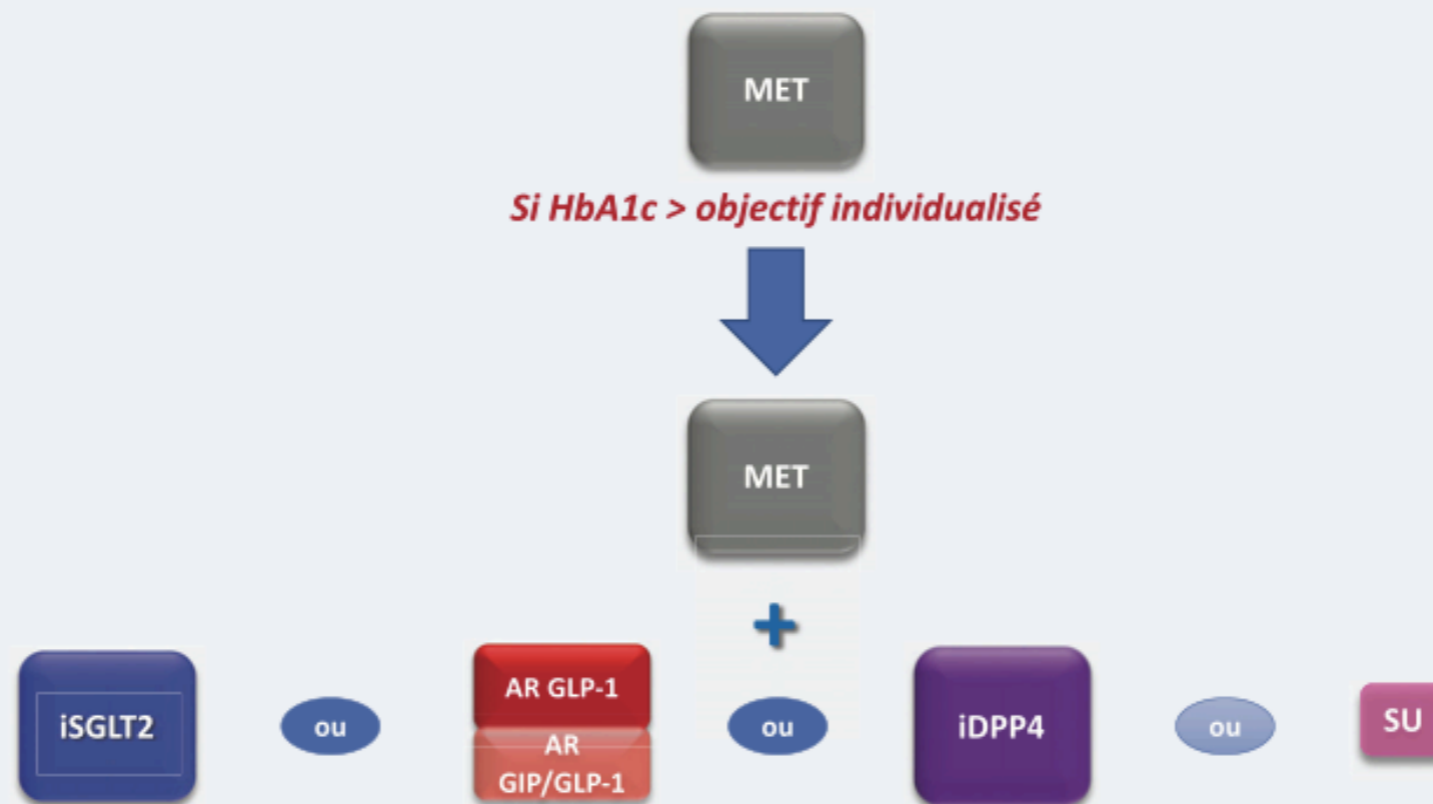


Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti- hyperglycémiant dans le diabète de type 2 - 2023

Bithérapie après traitement initial par metformine et modifications du mode de vie

Situation « commune »

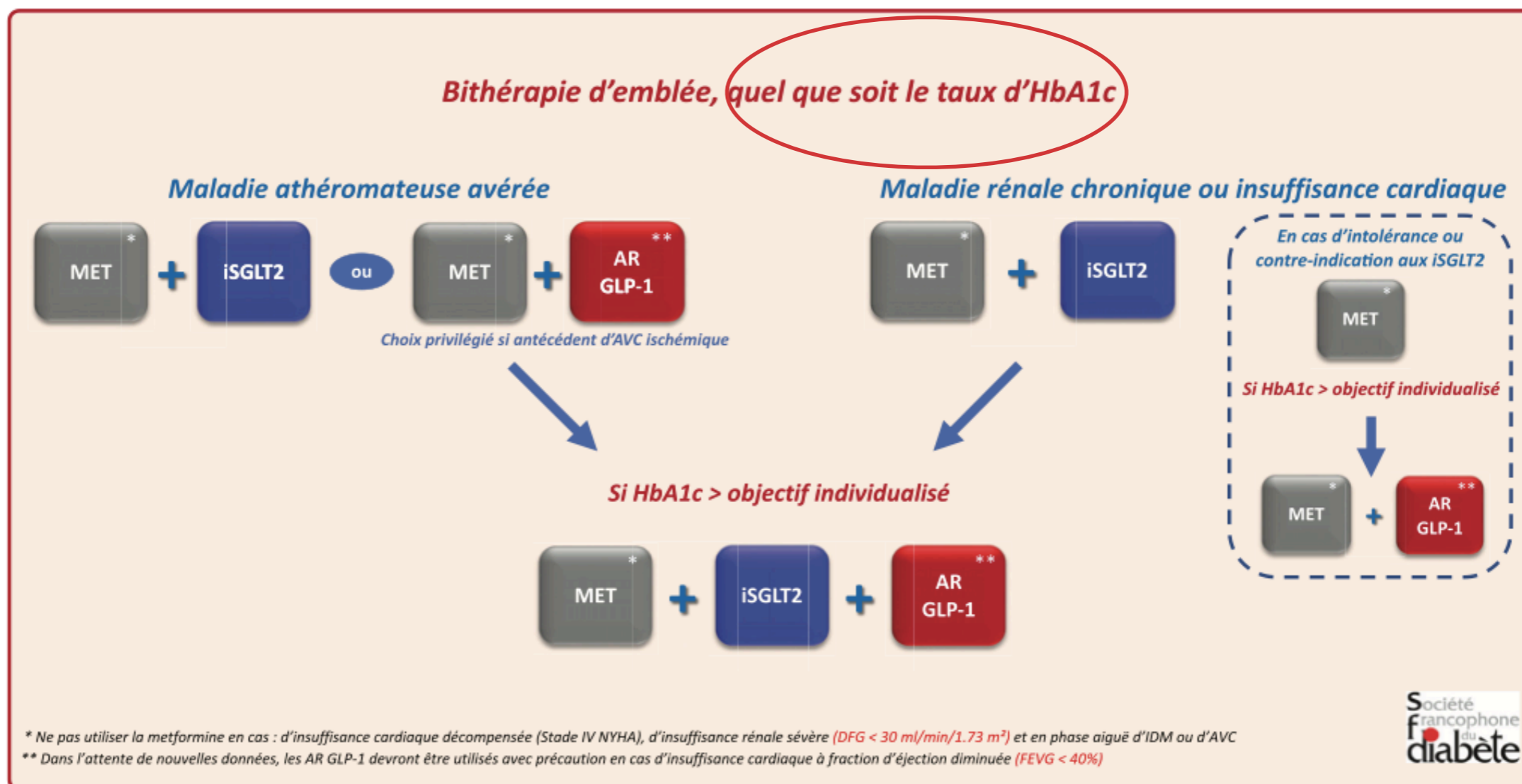
Âge < 75 ans, absence de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique

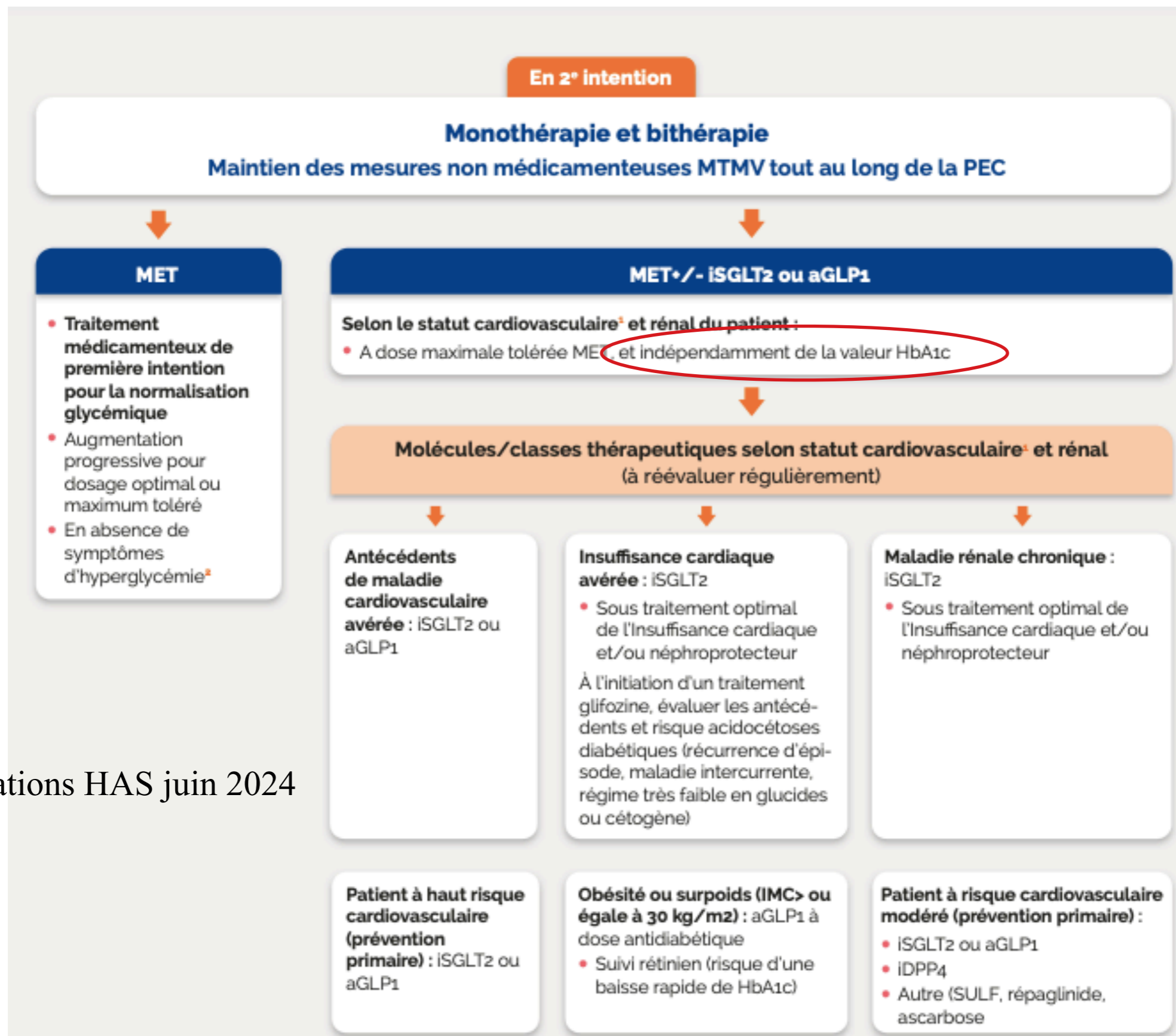


- Excès de poids : privilégier *iSGLT2* ou *AR GLP-1* ou *AR GIP/GLP-1* par ordre croissant d'efficacité sur le poids (en cas d'obésité : voir Fig 5)
- Ecart à l'objectif individualisé d'HbA1c important : privilégier *AR GLP-1* ou *AR GIP/GLP-1* par ordre croissant d'efficacité sur l'HbA1c
- Haut ou très haut risque cardiovasculaire : privilégier *AR GLP-1* ou *iSGLT2* (niveau de preuve modéré)
- Meilleur profil de tolérance, simplicité d'utilisation : *iDPP4*
- Faible coût mais risque hypoglycémique : *SU*

Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti- hyperglycémiants dans le diabète de type 2 - 2023

Fig 8. Maladie athéromateuse avérée, maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque



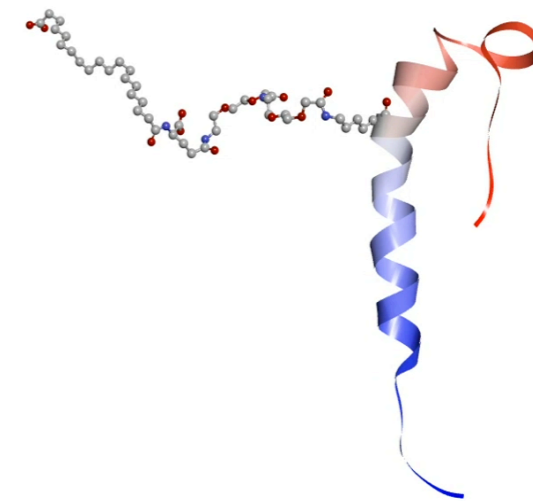


Recommandations HAS juin 2024

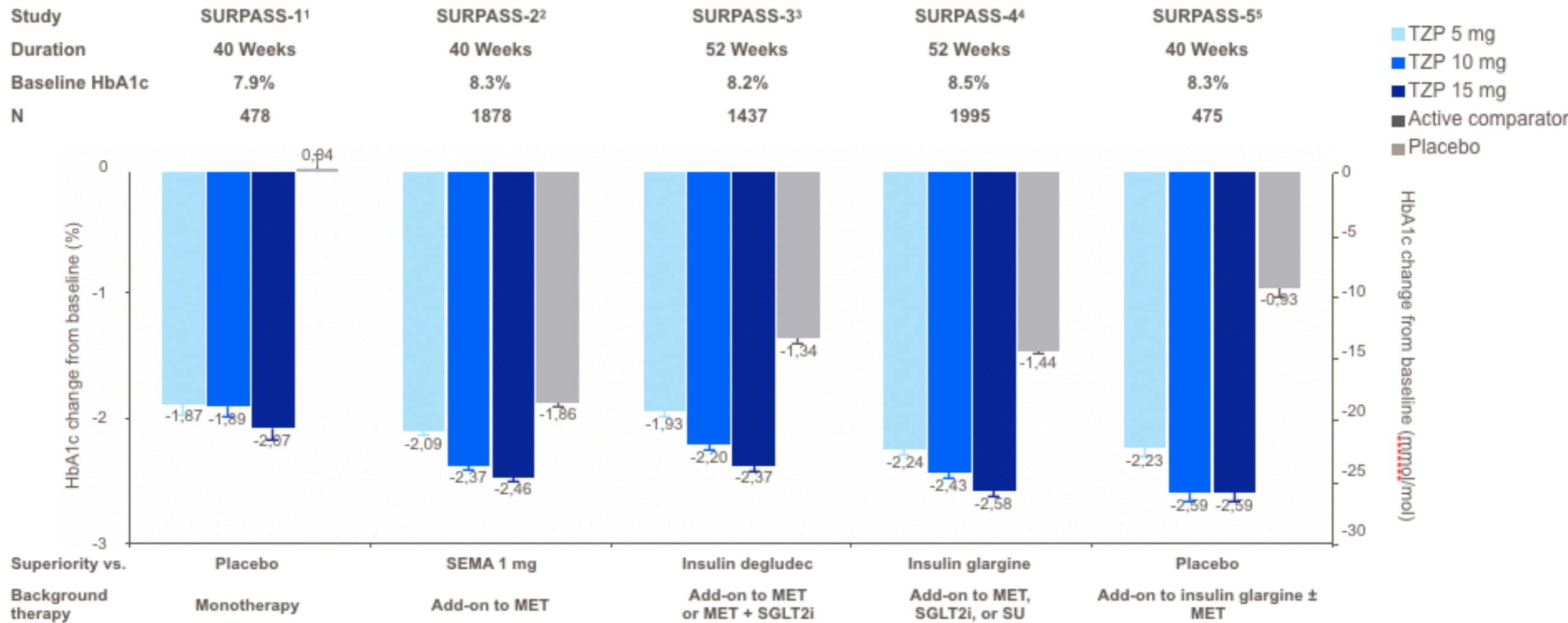
L'arrivée des Co-Agonistes dans le diabète de type 2

Tirzepatide

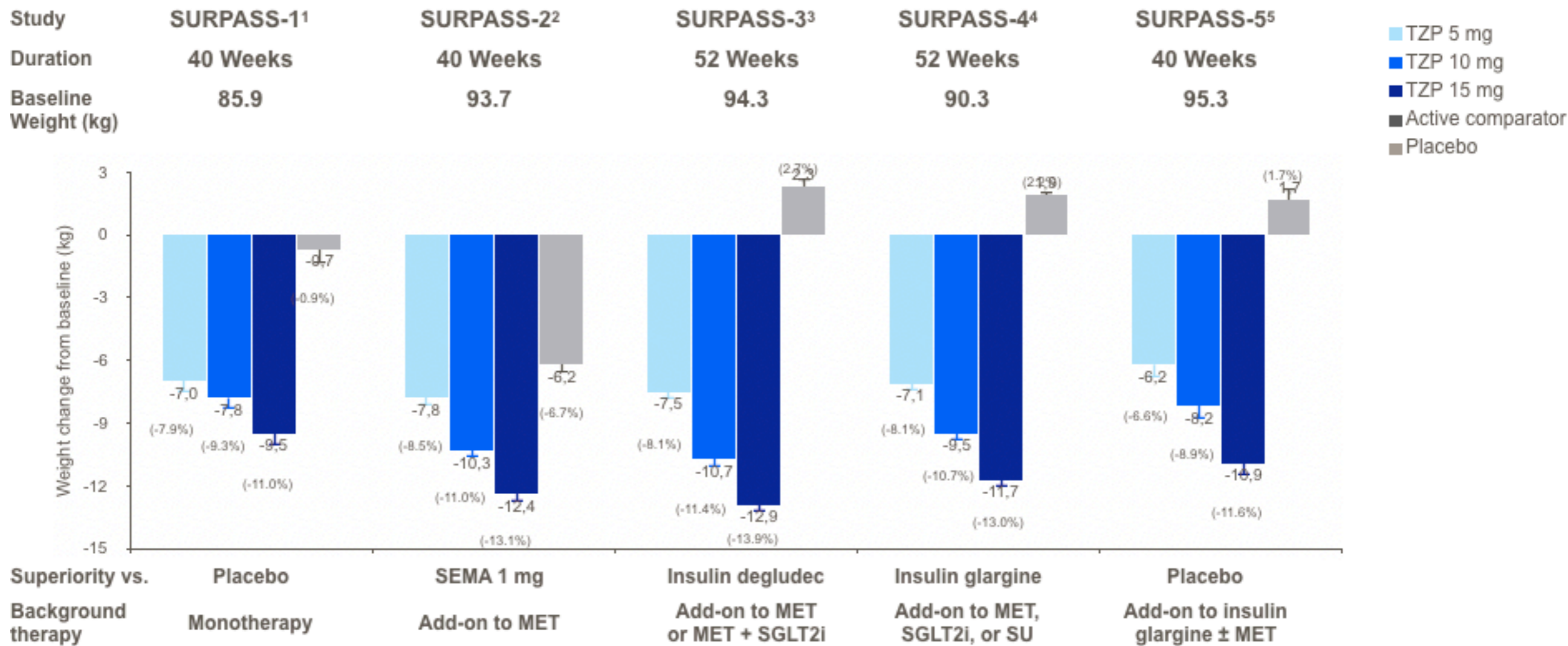
- Peptide de 39 acides aminés, basé sur la séquence peptidique native du GIP
- modifié pour se lier aux récepteurs GIP et GLP-1
- Comprend une fraction diacide gras C20
- Demi-vie moyenne : environ 5 jours, permettant une administration hebdomadaire
- Les concentrations plasmatiques chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale et hépatique ne diffèrent pas de celles des personnes en bonne santé



HbA1c Change From Baseline to Primary Endpoint



Body Weight Change From Baseline to Primary Endpoint



SURPASS-CVOT

- Essai randomisé en double aveugle, durée médiane 4 ans
- Age moyen 64 ans, IMC 32kg/m², HbA1c 8.4%
- Plus de 13000 patients, 640 centres
- Objectif principal : Evaluer la non infériorité de Tirzepatide vs Dulaglutide 1.5mg sur le MACE-3P
- Tous les patients étaient en prévention secondaire (65% d'atteinte coronarienne)

SURPASS-CVOT

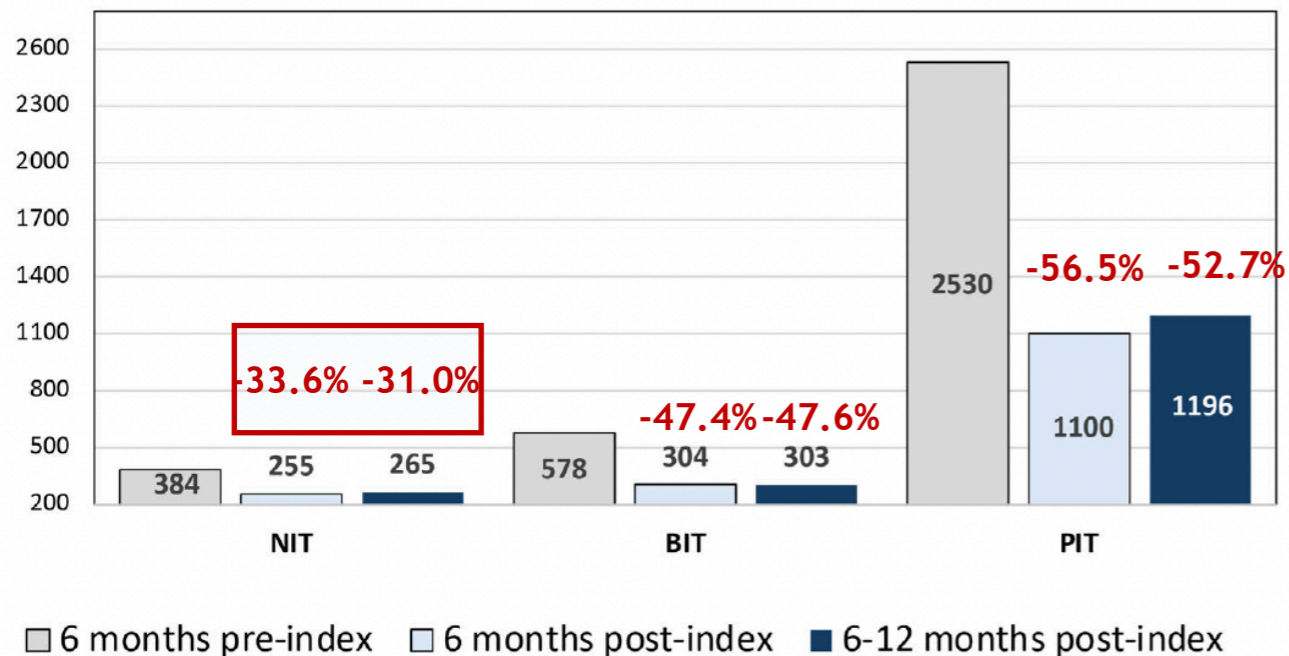
- Réduction de 8% du MACE-3P (HR 0.92, IC 0.83-1.01)
- Résultats concordants pour les 3 composantes du MACE-3P
- Baisse de la mortalité globale
- Tolérance digestive identique
- HbA1C : -1.7% (Tirzepatide) vs -0.9% (Dulaglutide 1.5mg)
- Réduction des événements rénaux de 12% (HR 0.78, IC 0.71-0.92)

La mesure continue du glucose hors insulinothérapie dans le diabète de type 2

Impact de la MCG sur les hospitalisations et le contrôle glycémique chez les personnes atteintes de diabète de type 2 : analyse en vie réelle

- Analyse rétrospective de cohorte - 74 679 adultes atteints de DT2 (passant de l'ASG à la MCG)
- **Les critères de jugement principaux** : hospitalisations toutes causes confondues, hospitalisations aiguës liées au diabète et visites aux urgences pour des complications aiguës du diabète durant les périodes de 6 et 12 mois après MCG

Hospitalisations liées au diabète

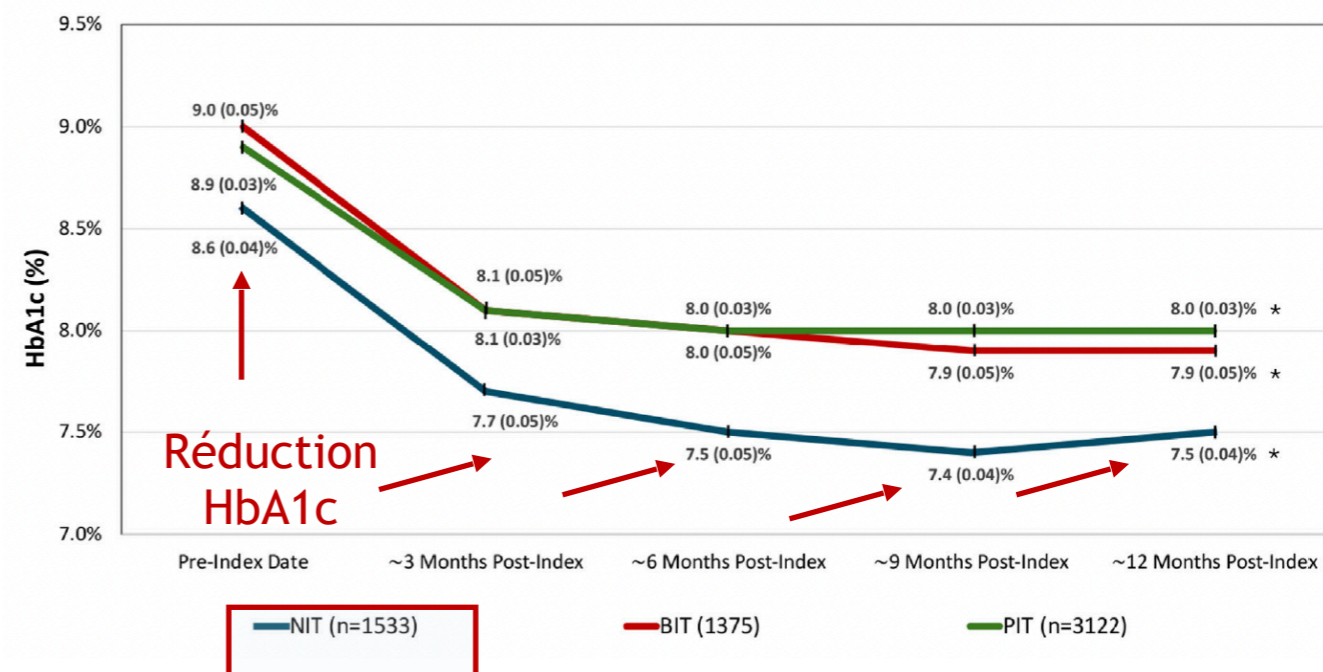


NIT: patients non-insulino-traités (n=25 269)

BIT: patients sous insuline basale(n=16 264)

PIT: patients sous insuline prandiale(n=33 146)

HbA1c



Continuous glucose monitoring for the routine care of type 2 diabetes mellitus

Ramzi A. Ajjan, Tadej Battelino, Xavier Cos, Stephano Del Prato, Jean-Christophe Philips, Laurent Meyer, Jochen Seufert & Samuel Seidu

nature reviews endocrinology

Avril 2024

<https://doi.org/10.1038/s41574-024-00973-1>

Utilisation de la MCG chez le patient DT2

Points clés :

Efficacité clinique :

- Réduction de l'HbA1c
- Amélioration de la variabilité glycémique **chez les patients DT2 sous traitements non insuliniques.**

Motivation et adhésion : Meilleure compréhension de l'impact de l'alimentation et de l'activité physique sur le taux de glucose
changements de comportement bénéfiques.

Réduction des événements aigus : Réduction des hospitalisations pour des événements aigus liés au diabète.

Utilisation : **Utilisation intermittente** (tous les 3 mois, lors de changement de traitement...) pour évaluer et ajuster les traitements, et pour renforcer l'éducation sur la gestion du diabète.

Amélioration de la qualité de vie :

- Amélioration de la satisfaction du traitement
- Réduction de la détresse liée au diabète

La boucle fermée dans le diabète de type 2 ?

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Automated Insulin Delivery in Type 2 Diabetes

| Characteristic | AID Group (N=215) | Control Group (N=104) |
|------------------------|----------------------|--------------------------|
| Age — yr | | |
| Mean | 59±12 | 57±12 |
| Range | 19–87 | 23–80 |
| Female sex — no. (%) | 105 (49) | 49 (47) |
| Diabetes duration — yr | | |
| Median (IQR) | 18 (11–26) | 18 (11–24) |
| Range | 1–59 | 2–45 |
| Body-mass index‡ | | |
| Median (IQR) | 33 (29–40) | 35 (29–40) |
| Range | 19–56 | 20–57 |

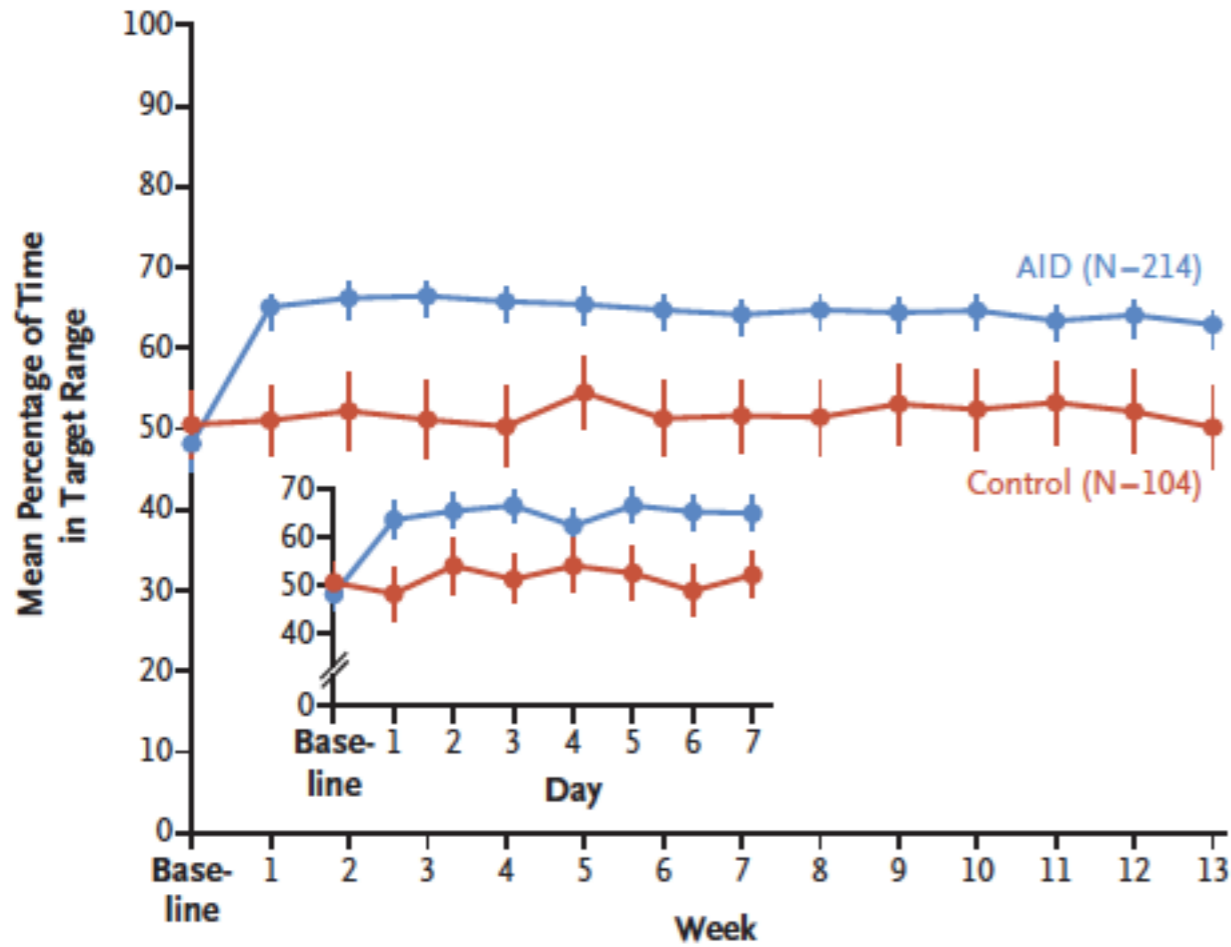
A Randomized Trial of Automated Insulin Delivery in Type 2 Diabetes

| Characteristic | AID Group (N= 215) | Control Group (N= 104) |
|---|-----------------------|---------------------------|
| Glycated hemoglobin level§ | | |
| Distribution — no. (%) | | |
| <7.0% | 28 (13) | 15 (14) |
| 7.0 to <8.0% | 73 (34) | 40 (38) |
| 8.0 to <9.0% | 66 (31) | 24 (23) |
| ≥9.0% | 47 (22) | 25 (24) |
| Mean value — % | 8.2±1.4 | 8.1±1.2 |
| Range in values — % | 5.7–14.1 | 5.2–12.4 |
| Insulin delivery method — no. (%) | | |
| Multiple daily injections | 206 (96) | 100 (96) |
| Insulin pump | 9 (4) | 4 (4) |
| Noninsulin glucose-lowering medication — no. (%)¶ | | |
| Metformin | 109 (51) | 61 (59) |
| SGLT2 inhibitor | 76 (35) | 41 (39) |
| GLP-1 receptor agonist | 87 (40) | 54 (52) |
| SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist | 44 (20) | 24 (23) |

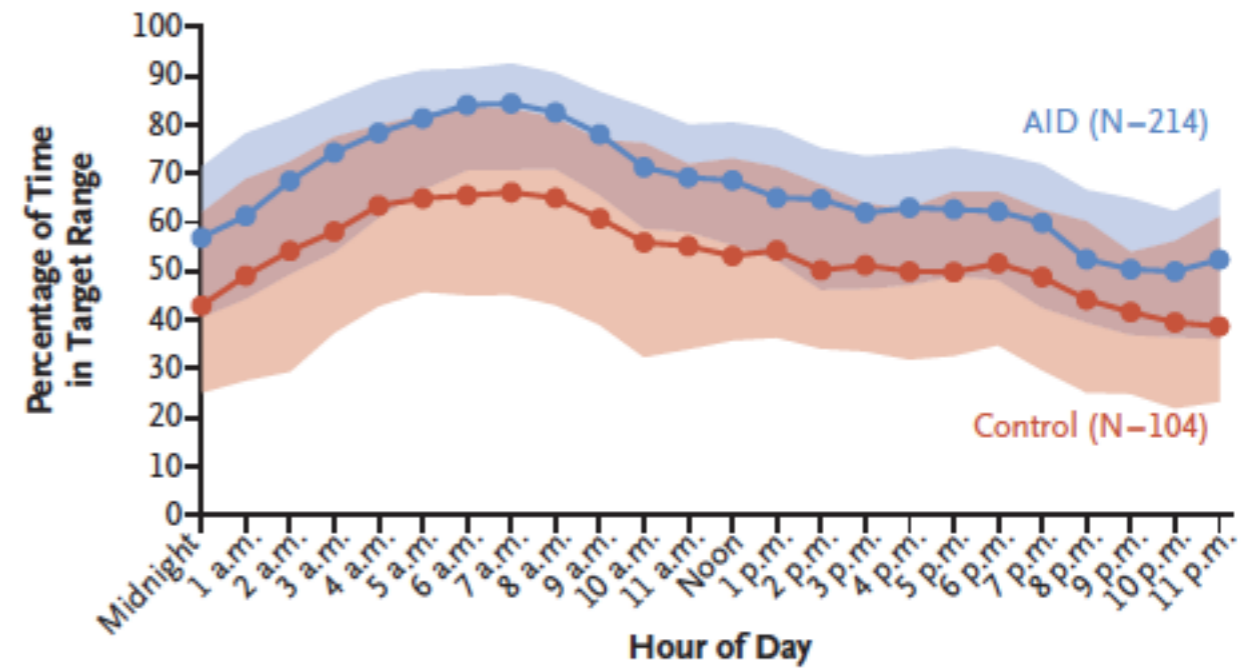
ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Automated Insulin Delivery in Type 2 Diabetes

Time in Glucose Target Range over 13 Weeks

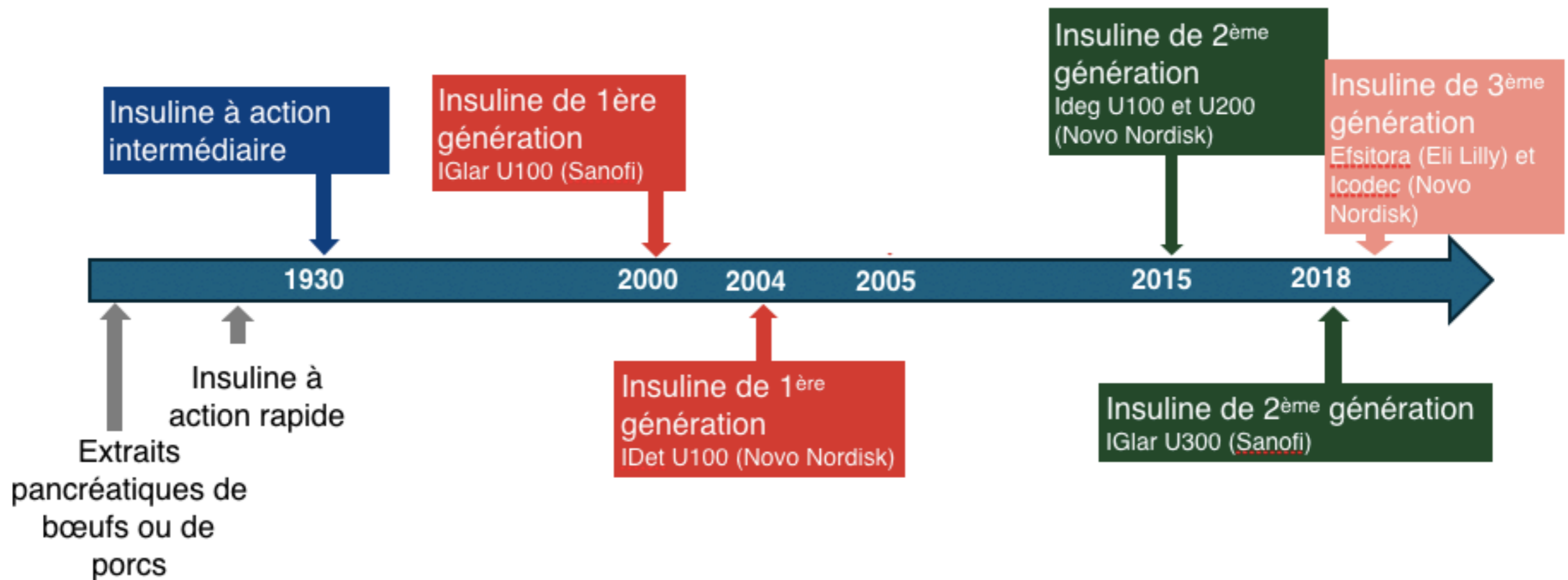


Time in Glucose Target Range According to Hour of Day over 13 Weeks



Les nouvelles insulines hebdomadaires Quelle place dans le(s) diabète(s) ?

Histoire des Insulines basales



Insulines Hebdomadaires

- Depuis juin 2024, Icodec (AWIQLI®) possède une AMM européenne
- https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/awiqli-epar-product-information_fr.pdf
- Efsitora a terminé son programme de développement QWINT et vient de déposer son dossier d'AMM européenne cette année.

Insulines Hebdomadaires : EFSITORA

- **Caractéristiques principales**
- Agoniste total et sélectif du récepteur de l'insuline
- Faible potentiel mitogène
- Administration hebdomadaire en sous-cutanée

- **Demi-vie : 17 jours**
- Faible affinité au récepteur de l'insuline, entraînant une réduction de la clairance médiée par les récepteurs
- Poids moléculaire élevé (64.1 kDa), avec diminution de la clairance rénale
- La liaison de FcRn prolonge l'activité en empêchant la dégradation de l'insuline et son recyclage à la surface des cellules
- **P/T ratio of 1.14, soit une variabilité glycémique faible**

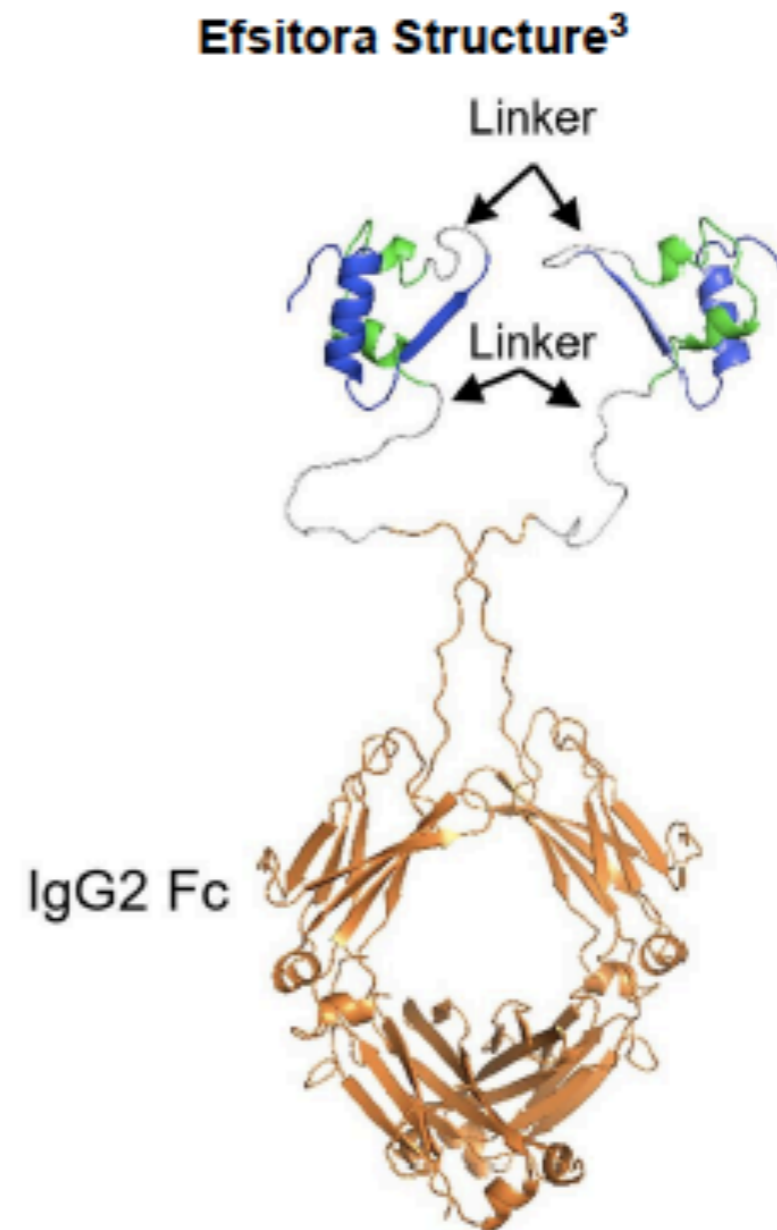


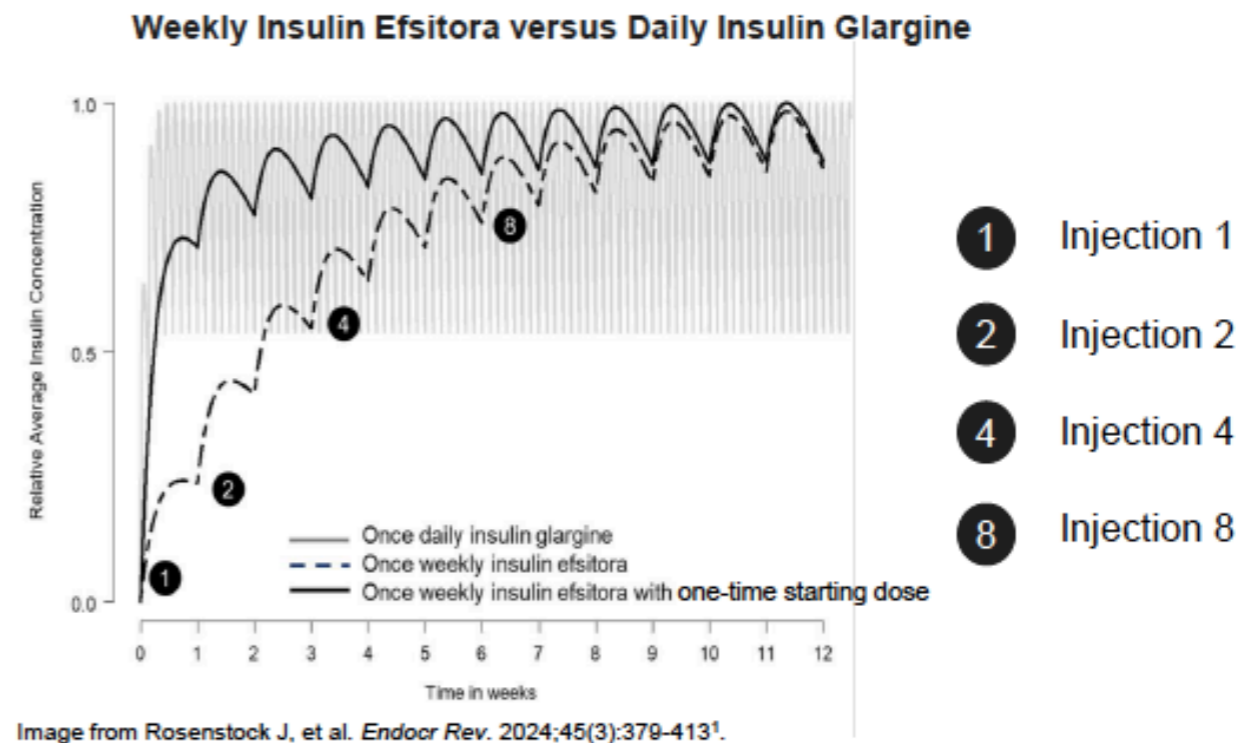
Image from Rosenstock J, et al. *Endocr Rev.* 2024;45(3):379-413³.

1. Image de Moyers JS, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2022; 382(3):346-355. 2. Heise T, et al. *Diabète Obes Metab.* 2023; 25(4) :1080 à 1090.

Insulines Hebdomadaires : EFSITORA

Pharmacocinétique avec ou sans dose de charge

- Ratio P/T de 1,14 à l'état d'équilibre plus faible
- Profil pharmacocinétique relativement plat pour permettre une administration hebdomadaire



Programme d'études de phase 3 QWINT 1-5

| | QWINT 1 | QWINT 2 | QWINT 3 | QWINT 4 | QWINT 5 |
|-----------------------------------|--|--|---|--|---|
| Type de patients inclus | DT2, naïfs d'insuline | DT2, naïfs d'insuline | DT2, déjà traités par insuline | DT2, déjà traités par insuline | DT1 |
| Détails clés des études | | | | | |
| Objectif principal | Non infériorité sur la variation de l'HbA1c depuis l'inclusion | | | | |
| Objectifs secondaires clés | Sup sur HbA1c, taux et incidence des hypo niv2-3, PRO | Sup sur HbA1c, TIR, taux des hypo nocturnes, PRO | Sup sur HbA1c, TIR, taux des hypo nocturnes de niv2 | Sup sur HbA1c, taux des hypo nocturnes de niv2 | Sup sur HbA1c, TIR, taux des hypo nocturnes de niv2 |
| Design de l'étude | Randomisées en ouvert | | | | |
| Nombre de patients inclus | 670 ^a | 912 ^a | 986 ^a | 670 ^a | 692 ^a |
| Comparateur | Glargine U100 | Dégludec | Dégludec | Glargine U100 | Dégludec |
| Durée de l'étude | 52 semaines | 52 semaines | 78 semaines | 26 semaines | 52 semaines |

a:estimated enrollment. Rosenstock J. et al. *Endocr Rev* 2024;45(3):379-413

Insulines Hebdomadaires : ICODEC

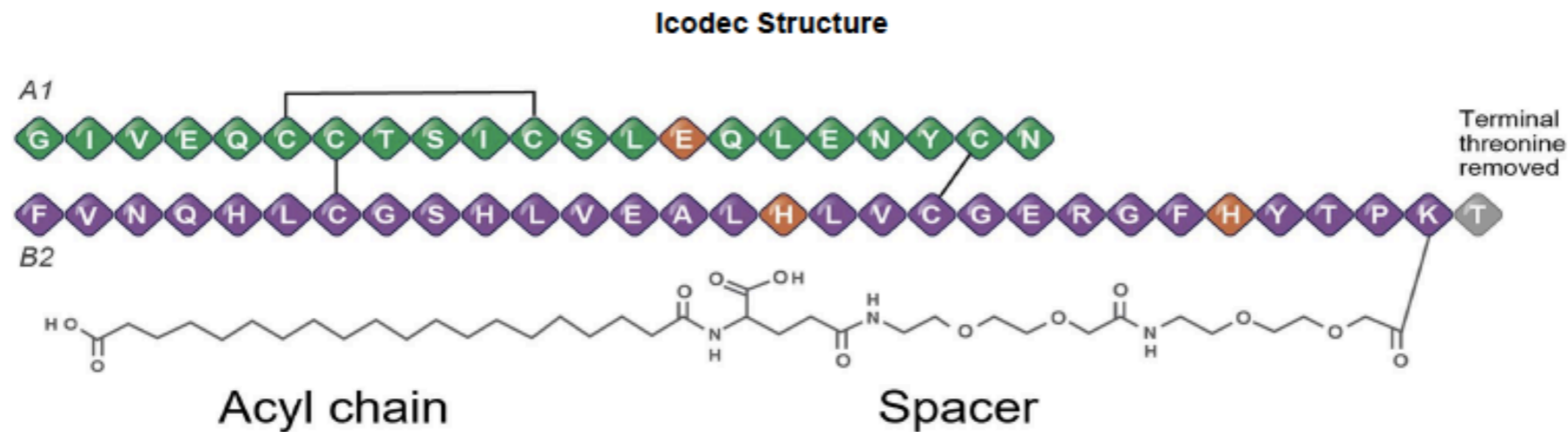


Image from Rosenstock J, et al. *Endocr Rev.* 2024;45(3):379-413.

Icodec est un analogue de l'insuline :

- Avec 3 changements d'acides aminés
- Icodec forme des hexamères (comme iDet et iDeg)
- Un C20 a été incorporé en B29 avec une thréonine terminale amovible
- Ces changements permettant une liaison à l'albumine forte et réversible, une clairance médiée par les récepteurs diminuée, et une demi-vie prolongée d'environ 8 jours (196 heures)

Insulines Hebdomadaires : ICODEC

- Ratio P/T estimé de 1,81
- Atteinte plus rapide de l'étude d'équilibre
- L'état d'équilibre peut être atteint avec 5 doses hebdomadaires identiques

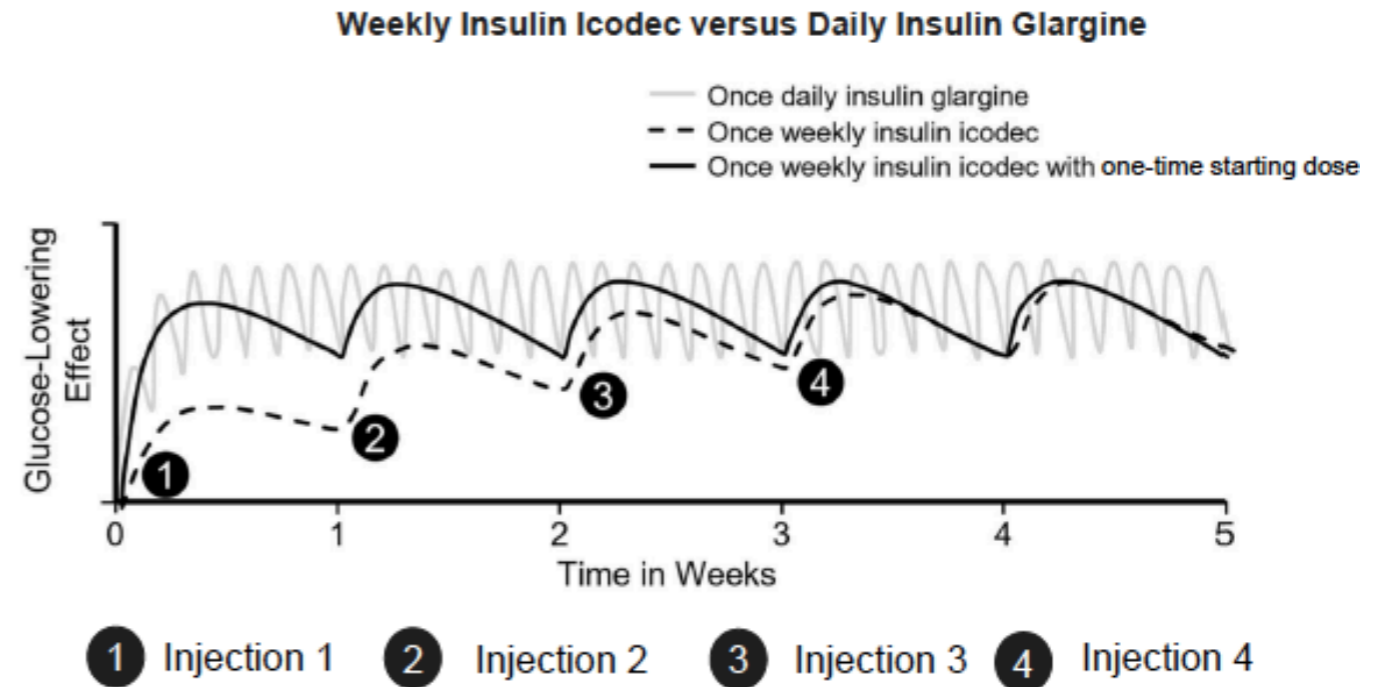


Image from Rosenstock J, et al. *Endocr Rev.* 2024;45(3):379-413.

Insulines Hebdomadaires : ICODEC

Programme d'études de phase 3 ONWARDS 1-6

| | ONWARDS 1 | ONWARDS 2 | ONWARDS 3 | ONWARDS 4 | ONWARDS 5 | ONWARDS 6 |
|-----------------------------------|--|--|--|---|---|--|
| Type de patients inclus | DT2, naïfs d'insuline | DT2, déjà traités par insuline | DT2, naïfs d'insuline | DT2, déjà traités par insuline | DT2, naïfs d'insuline | DT1 |
| Détails clés des études | | | | | | |
| Objectif principal | Non infériorité sur la variation de l'HbA1c depuis l'inclusion | | | | | |
| Objectifs secondaires clés | Sup sur TIR, sup sur HbA1c, taux et incidence des hypo niv2-3 | Sur sur HbA1c, TIR, PRO, taux et incidence des hypo niv2-3 | Sup sur HbA1c, taux et incidence des hypo niv2-3 | Sup sur HbA1c, TIR, taux et incidence des hypo niv2-3 | PRO, taux et incidence des hypo niv 2-3 | TIR, taux et incidence des hypo niv2-3 |
| Design de l'étude | Randomisées en ouvert | | Randomisée en aveugle | Randomisée en ouvert | Randomisée en ouvert + données de vraie vie | Randomisée en ouvert |
| Nombre de patients inclus | 984 | 526 | 588 | 582 | 1085 | 583 |
| Comparateur | Glargine U100 | Dégludec | Dégludec | Glargine U100 | Dégludec, glargine U100 ou U300 | Dégludec |
| Durée de l'étude | 78 semaines | 26 semaines | 26 semaines | 26 semaines | 52 semaines | 52 semaines |

ONWARDS 6 – Basal bolus ICODEC DT1

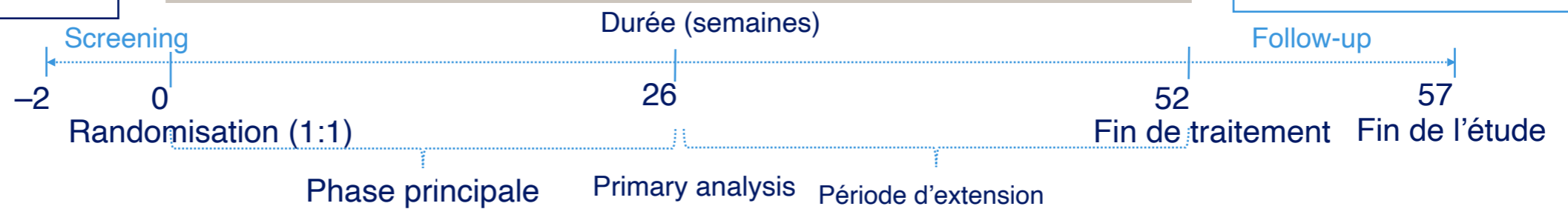
- 582 patients**
- Adultes (âgés ≥ 18 ans) avec DT1^a
 - Traités par basal-bolus^b
 - HbA_{1c} < 10.0%

Once-weekly icodec + insuline asparte^b

Once-daily dégludec + insuline asparte^b

Design de l'étude

- Ouvert, treat-to-target
- Randomisée
- Dexcom G6 CGM en ouvert (semaine 0-57)



Objectif de l'étude

- Déterminer l'efficacité et la sécurité de icodec + insuline bolus chez le patient DT1

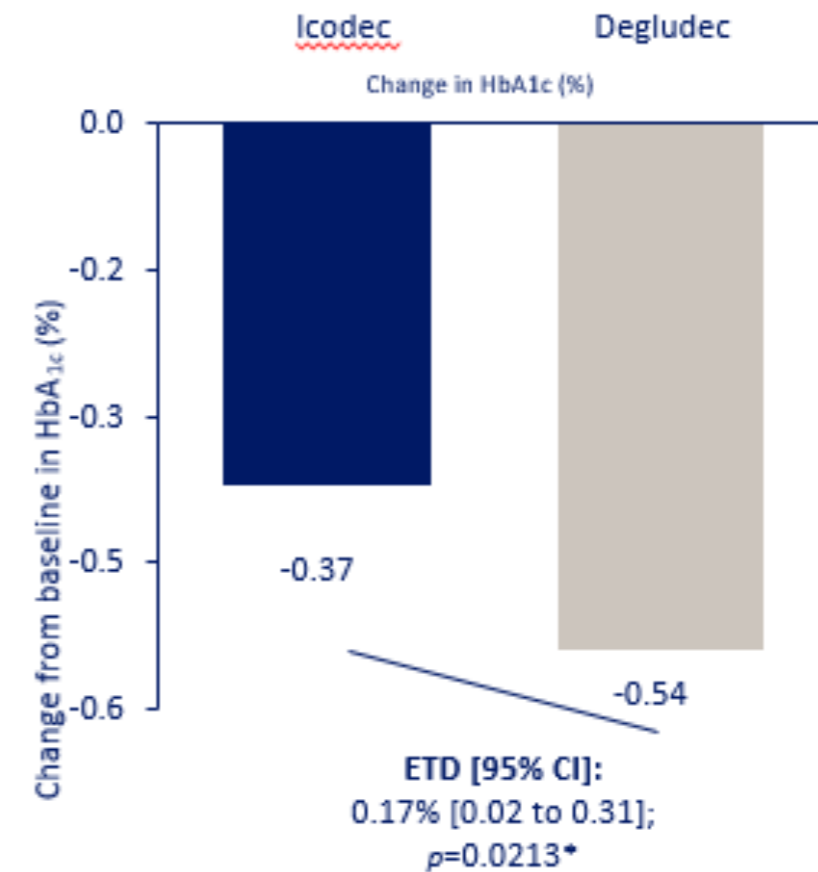
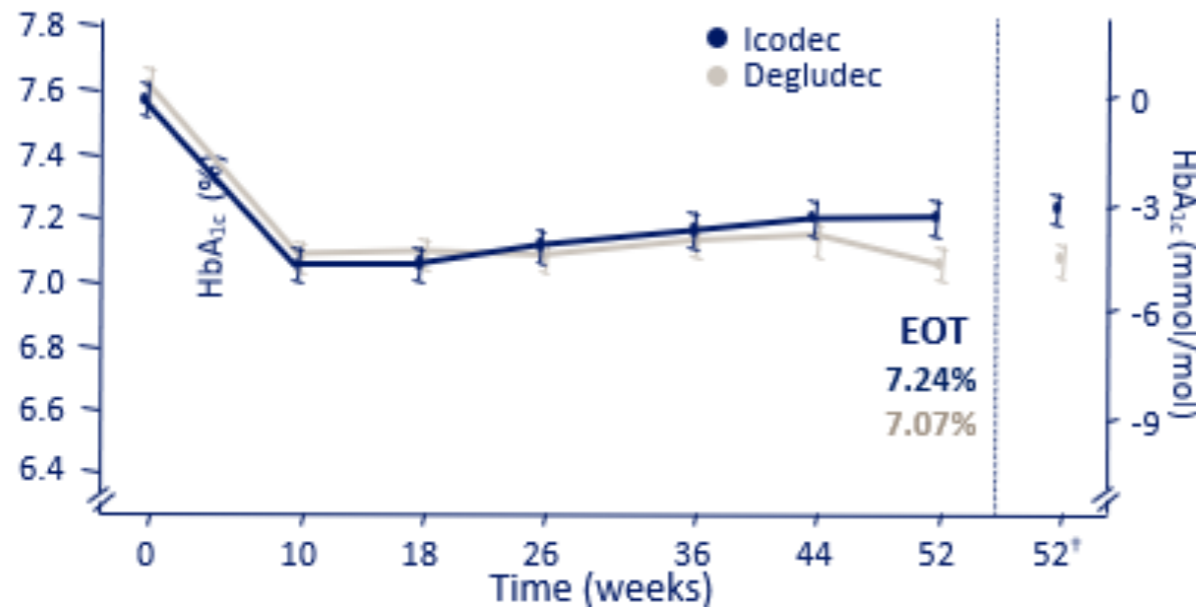
Objectif principal

- Variation de l'HbA_{1c}

Objectifs secondaires clés

- CGM-based endpoints, variation de la GAJ, variation du poids
- Hypoglycémies cliniquement significatives ou sévères*
- Dose d'insuline hebdomadaire administrée
- PRO: DTSQ

(Étude principale + phase d'extension)



La variation moyenne estimée de l'HbA1c entre le début de l'étude et la semaine 52 était plus importante avec dégludec qu'avec Icodec

Hypoglycémies sous traitement basal-bolus avec ICODEC chez les patients DT1

(Étude principale + phase d'extension)

Baseline to semaine26
Baseline to semaine57

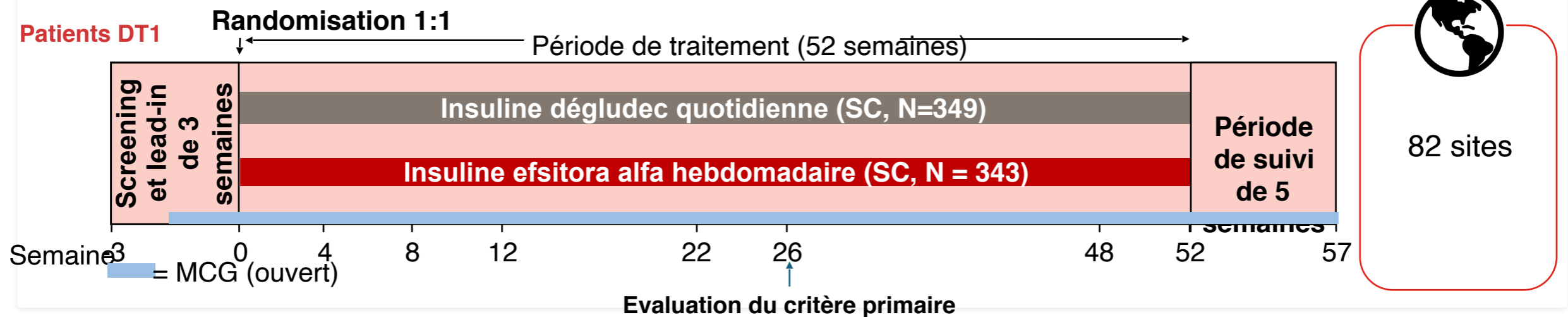
| | Icodec | | | | | | | | dégludec | | | | | | | |
|----------------------------------|--------|-----|------|------|--------|--------|-------|-------|----------|-----|------|------|------|--------|-------|-------|
| | N | | % | | E | | R | | N | | % | | E | | R | |
| Alert value | 288 | 288 | 99 | 99 | 10,799 | 20,406 | 75.88 | 67.98 | 287 | 289 | 98 | 99 | 7402 | 14,819 | 51.35 | 47.87 |
| Clinically significant | 246 | 262 | 85 | 90 | 2789 | 5047 | 19.60 | 16.81 | 223 | 250 | 76.4 | 86 | 1478 | 2811 | 10.26 | 9.08 |
| Severe | 9 | 13 | 3.1 | 4.5 | 47 | 56 | 0.33 | 0.19 | 9 | 12 | 3.1 | 4.1 | 17 | 25 | 0.12 | 0.08 |
| Clinically significant or severe | 247 | 263 | 85.2 | 90.7 | 2836 | 5103 | 19.93 | 17.00 | 223 | 250 | 76.4 | 85.6 | 1495 | 2836 | 10.37 | 9.16 |

| On-treatment | ERR | 95% CI | p-value |
|--|------|---------------|---------|
| Clinically significant hypoglycaemia | 1.88 | (1.53, 2.32) | <0.0001 |
| Severe hypoglycaemia | 2.08 | (0.39, 10.96) | 0.39 |
| Clinically significant or severe hypoglycaemia | 1.89 | (1.54; 2.33) | <0.0001 |

Il existait une **différence statistiquement significative** dans les taux d'hypoglycémies **cliniques et combinées** (cliniques ou sévères) **en faveur de dégludec.**

Insuline EFSITORA : étude QWINT-5

Design de l'étude



692 patients randomisés : 343 pour Efsitora et 349 pour dégludec.

Dosage

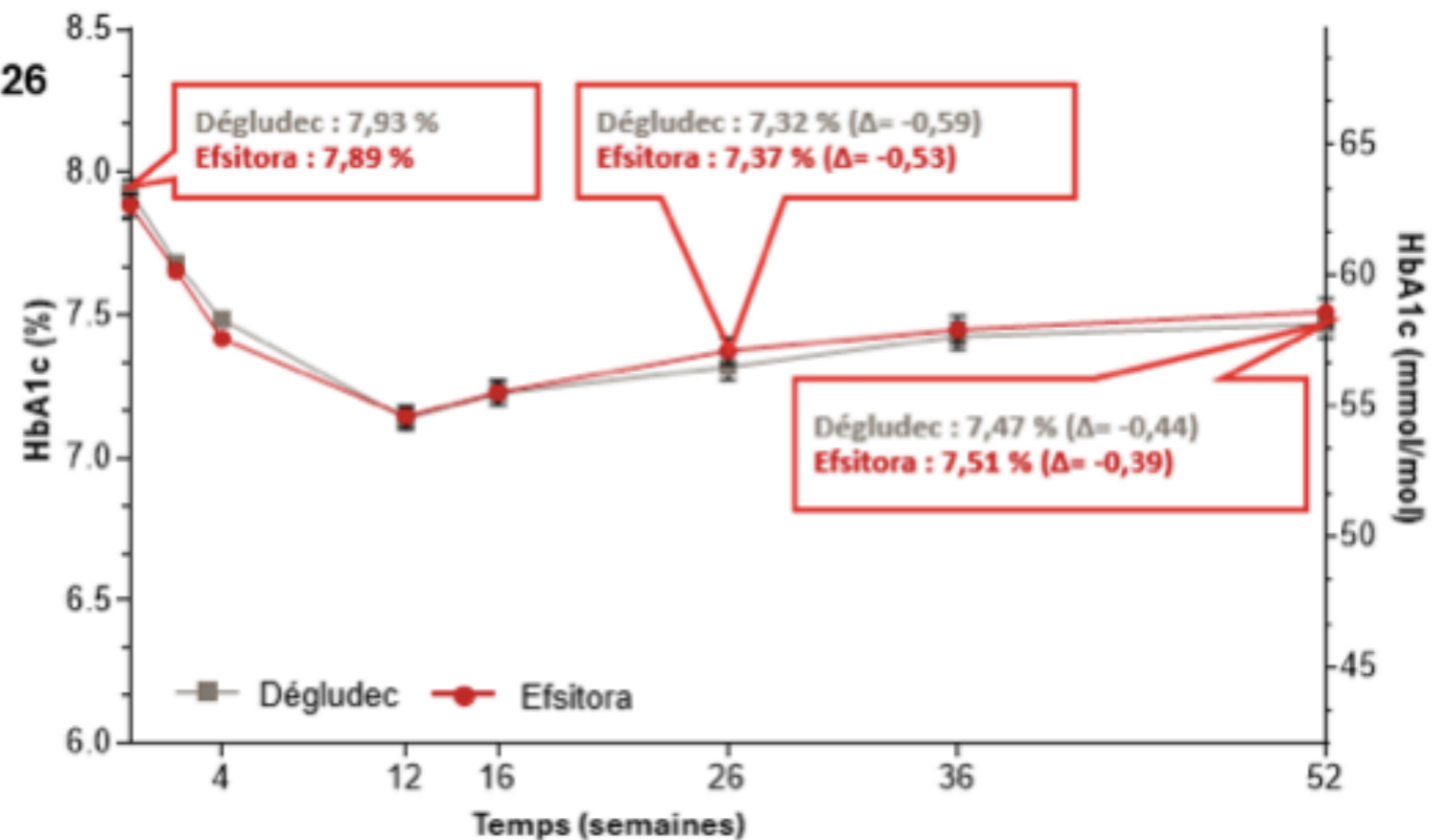
Efsitora :

- Dose initiale unique = dose basale quotidienne (U) X 7 X 3**, suivie (deuxième semaine) d'une dose basale quotidienne (U) x 7 puis ajustements de dose jusqu'à la cible (80-120 mg/dL).
 - Pour les participants ayant une GAJ >140 mg/dl, une augmentation de 10 à 30 % de la dose quotidienne d'insuline basale pourrait être envisagée
 - Évaluations posologiques : hebdomadaires de la semaine 0 à la semaine 12, puis toutes les 4 semaines ou plus souvent selon les indications cliniques
- dégludec** : Équivalent à la dose basale d'insuline pré-étude (80-120 mg/dL)

Insuline EFSITORA : étude QWINT-5

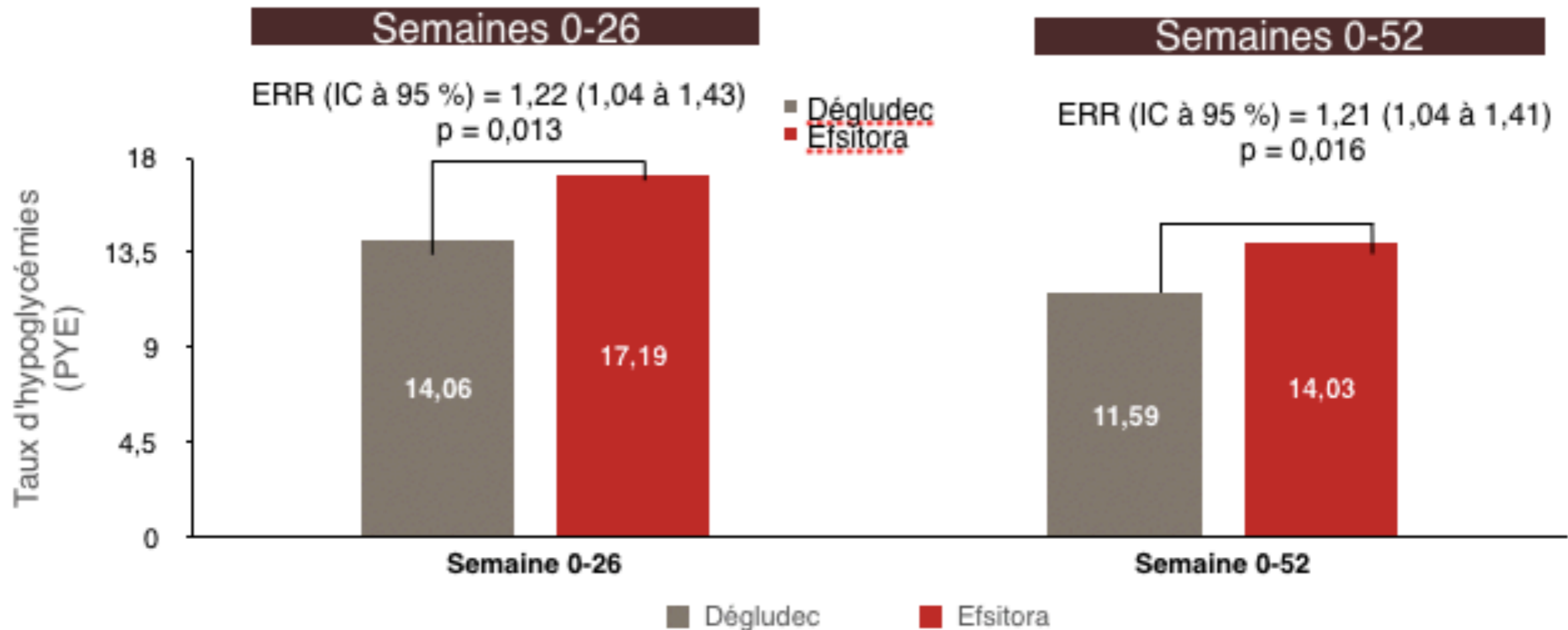
Variation de l'HbA1c à l'inclusion et à la semaine 26
Critère d'évaluation principal

| Semaines | ETD % (IC à 95 %) Efsitora vs. dégludec | Valeur P |
|------------|--|----------|
| semaine 26 | 0.056 (-0,075 à 0,187) | 0.401 |
| semaine 52 | 0.042 (-0,094 à 0,178) | 0.547 |



Insuline EFSITORA : étude QWINT-5

Hypoglycémies combinées totales de niveau 2/3



- Remarque : Hypoglycémie de niveau 1 = glucose <70 mg/dL : Hypoglycémie de niveau 2 = glucose <54 mg/dL : Hypoglycémie de niveau 3 = hypoglycémie sévère caractérisée par une altération de l'état mental ou physique nécessitant l'aide d'une autre personne pour le traitement de l'hypoglycémie

Les thérapeutiques en attente dans le(s) diabète(s)

Dans le diabète de type 1

- Insuline sensible au glucose
- Boucle fermée sans annonce de glucides
- Greffes d'îlots sans traitement immuno-suppresseur
- Insuline inhalée
-

Dans le diabète de type 2

- Amycretin
- Cagrisema
- Retatrutide
- Eloralintide (Amyline)
- AR-GLP1 oral
- Agonistes du GIP
- Chirurgie métabolique et bariatrique
- ...

Conclusions et perspectives

- Meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine des différentes formes cliniques de diabète
- Foisonnement de la recherche pharmaceutique et technologique dans les différentes formes de diabète
- La prévention reste un défi majeur dans les différentes formes de diabète