

ACTUALITES EN ENDOCRINOLOGIE ET DIABETOLOGIE

Dr Jean CHERFAN
Médecine Interne - Haguenau

FMC Haguenau – Wissembourg du 22 novembre 2017

Nodule thyroïdien : arguments pronostiques

	Plutôt suspect	Plutôt bénin
Clinique	Homme Enfants ou sujet âgé Antécédents d'irradiation cervicale Taille au-delà de 3 cm Ovalaires Dur Irrégulier	Femme Rond Mou Régulier
Échographie	Hypoéchogène Contours irréguliers Halo incomplet Hypervasculaire centrale Microcalcifications Adénopathie	Hyperéchogène Caractère kystique Halo complet Absence de vascularisation Multiplicité des lésions
Cytologie	Abondance des cellules Anomalie cytonucléaires Inclusions nucléaires	Cellules bien différenciées
Scintigraphie		Fixation du technétium ou iode 123 Absence de fixation du thallium

Classification TI-RADS

Corrélation score-risque de malignité.

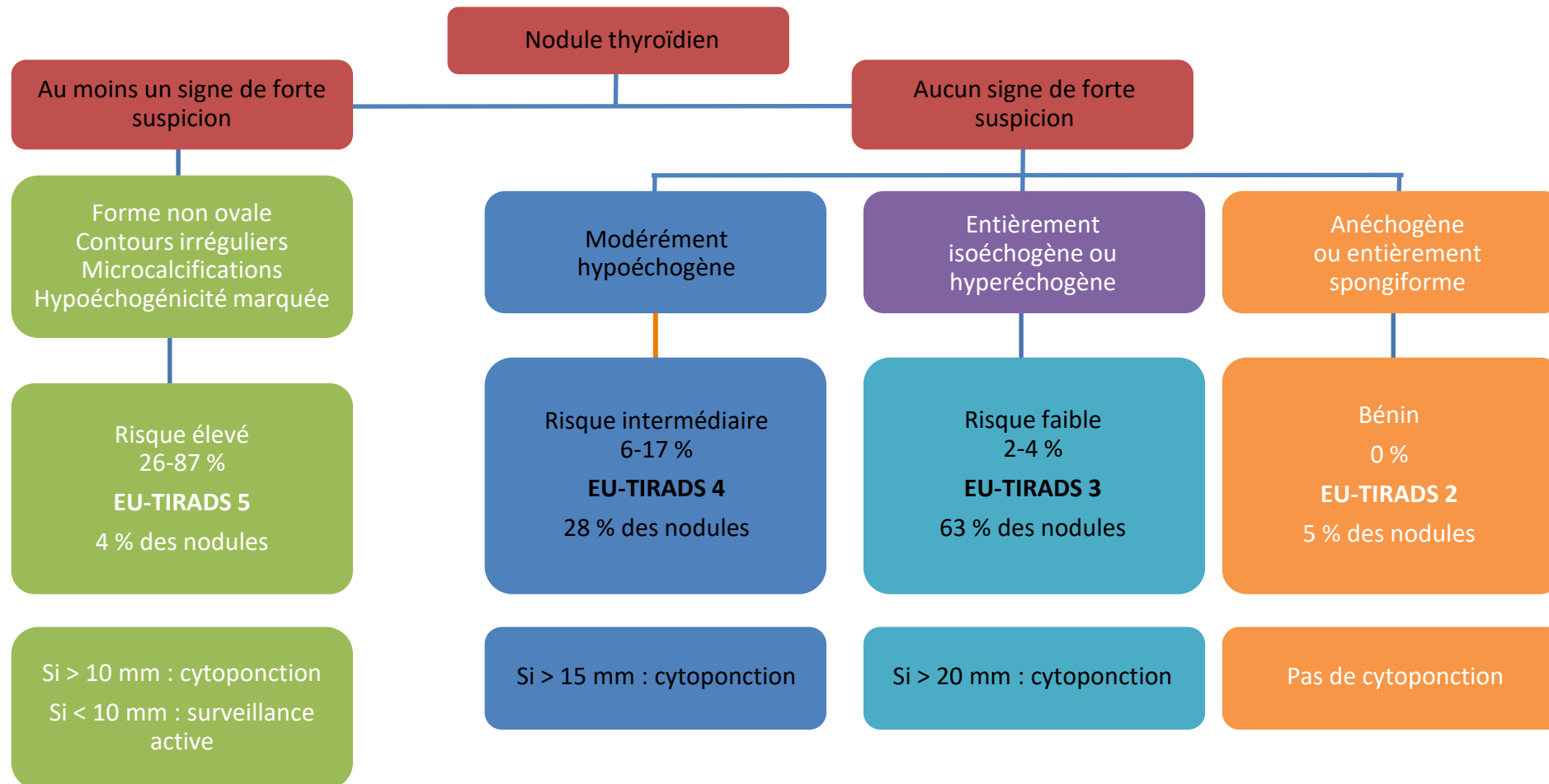
		RISQUE DE MALIGNITE (%)
1	EXAMEN NORMAL	
2	BENIN	≈0 %
3	TRES PROBABLEMENT BENIN	0.25 %
4A	FAIBLE SUSPICION DE MALIGNITE	6 %
4B	FORTE SUSPICION DE MALIGNITE	69 %
5	PRATIQUEMENT CERTAINEMENT MALIN	≈ 100 %

Principes du score:

- 1: exploration normale.
- 2. Nodule avec les critères suivants:
 - -Kyste simple
 - Nodule spongiforme
 - "White knight"
 - Macrocalcification isolée
 - Thyroïdite subaiguë typique
 - Amas isoéchogènes confluent
- 3. Nodule iso ou hyper échogène.
- 4A. modérément hypoéchogène sans signe fort.
 - -Plus épais que large

 - Contours anguleux ou lobulés
 - -Microcalcifications
 - -Fortement hypoéchogène
 -
 - Indice de rigidité élevé en élastographie
- 4B . 1 à 2 signes forts.
- 5. 3 à 5 signes forts ou/et ganglion suspect.

--

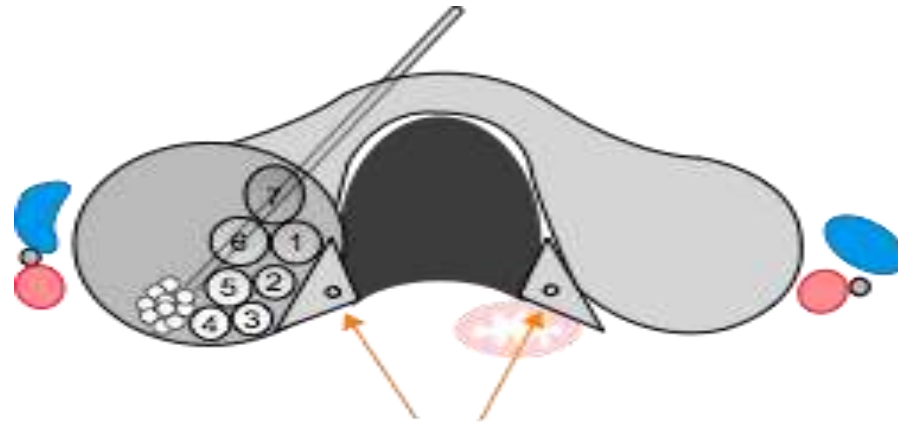
Mise à jour indications cytoponction 2017 selon le risque de cancer

À adapter selon la clinique : augmentation rapide de taille d'un nodule ; palpation ganglion ; terrain à risque...

Traitement non chirurgical des nodules thyroïdiens symptomatiques bénins



Thermo-ablation

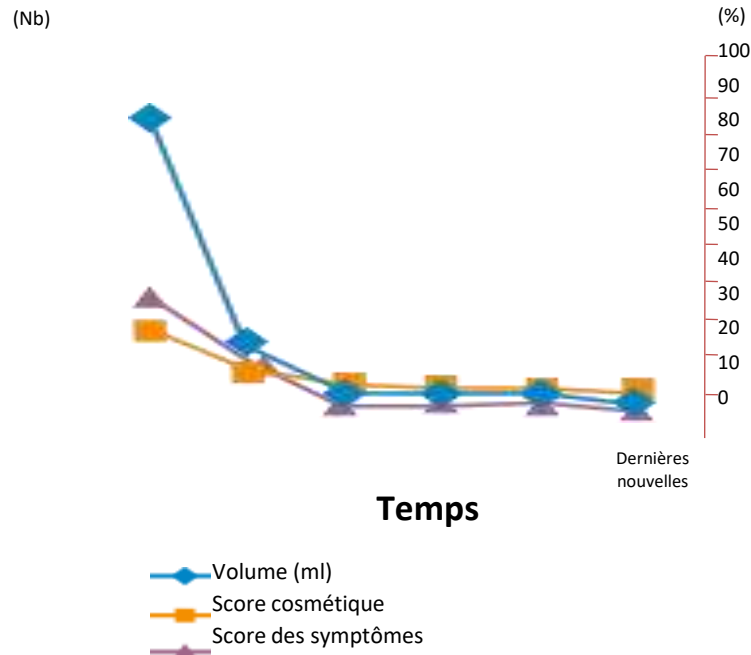


Radiofréquence

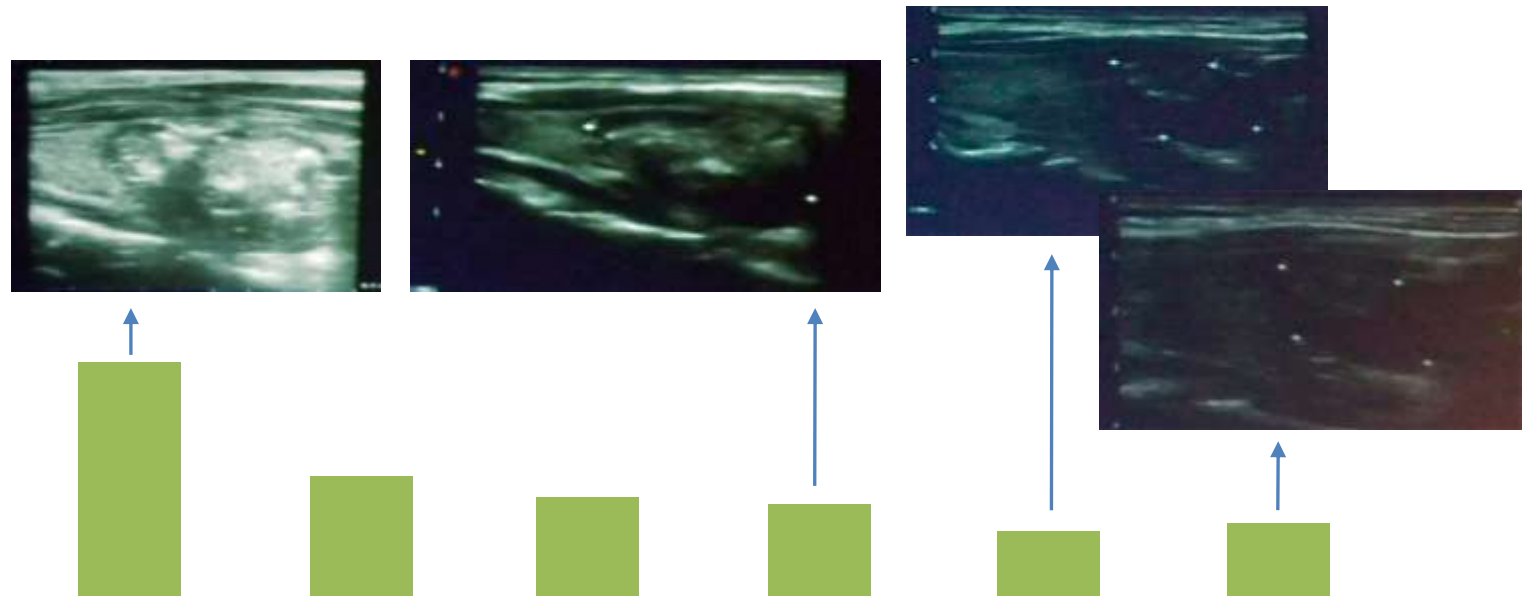


HIFU (ultrasons)

Résultats thermo-ablation des nodules bénins symptomatiques



Résultats à 3 ans : réduction du volume de 67 %



→ Une diminution de volume de 50 à 70 % est observée au niveau des nodules traités

Thermo-ablation dans le traitement des nodules bénins symptomatiques



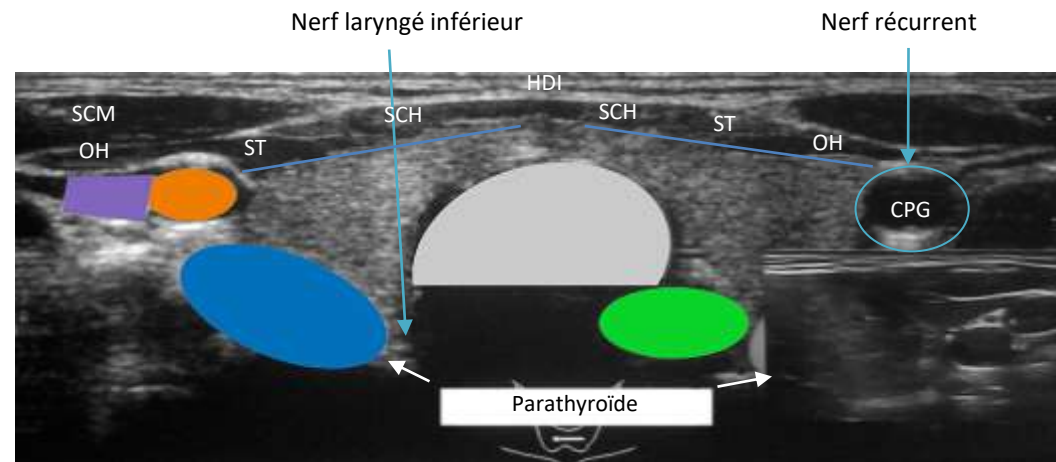
Apports

- **Efficacité**
- Diminution des symptômes
- Gêne/douleur tolérable
- Pas d'anesthésie générale
- Pas d'hypothyroïdie
- Pas de cicatrice
- Pas d'hospitalisation
- Pas cher
- Durée courte



Complications

- **Rares (< 5 %)**
- Dysphonie
- Rupture de nodule
- Hématome
- Lésion nerveuse
- Syndrome Horner
- Nécrose cutanée
- Hypertension
- Confusion (lidocaïne)
- Dissémination
- Pas d'hypoparathyroïdie



**TSH accrue
à plusieurs reprises**

TSH > 10 mU/L

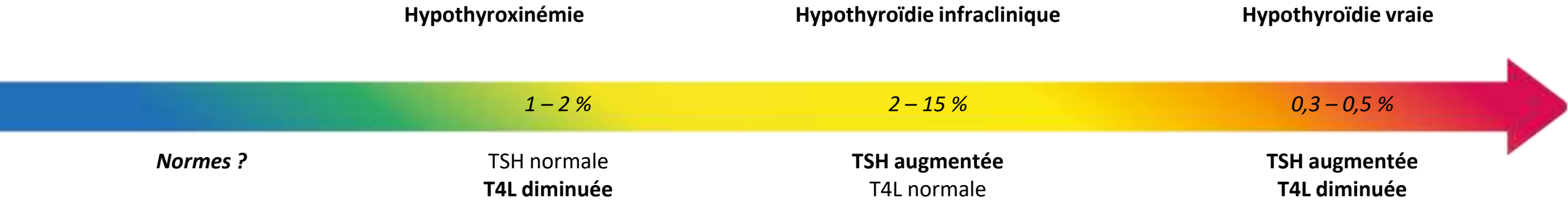
TSH < 10 mU/L

**grossesse
fertilité
goitre
diabète
hypercholestérolémie
(ac anti TPO)**

autres circonstances

**Traiter par lévothyroxine
Eviter tout surdosage
thérapeutique**

**L'opportunité du traitement n'est pas
établies, plutôt recommandé avant 60 ans,
plutôt déconseillé au delà de 70 ans**



TSH (mU/l)	ATA 2011	ETA 2014	ATA 2017
1 ^{er} trimestre	2,5	2,5	4
2 ^e trimestre	3	3	4
3 ^e trimestre	3	3,5	4

Conséquences obstétricales ?
 Conséquences néonatales ?
 Conséquences neurodéveloppementales ?

Chez la femme enceinte : quand traiter par L-T4 ?

2016

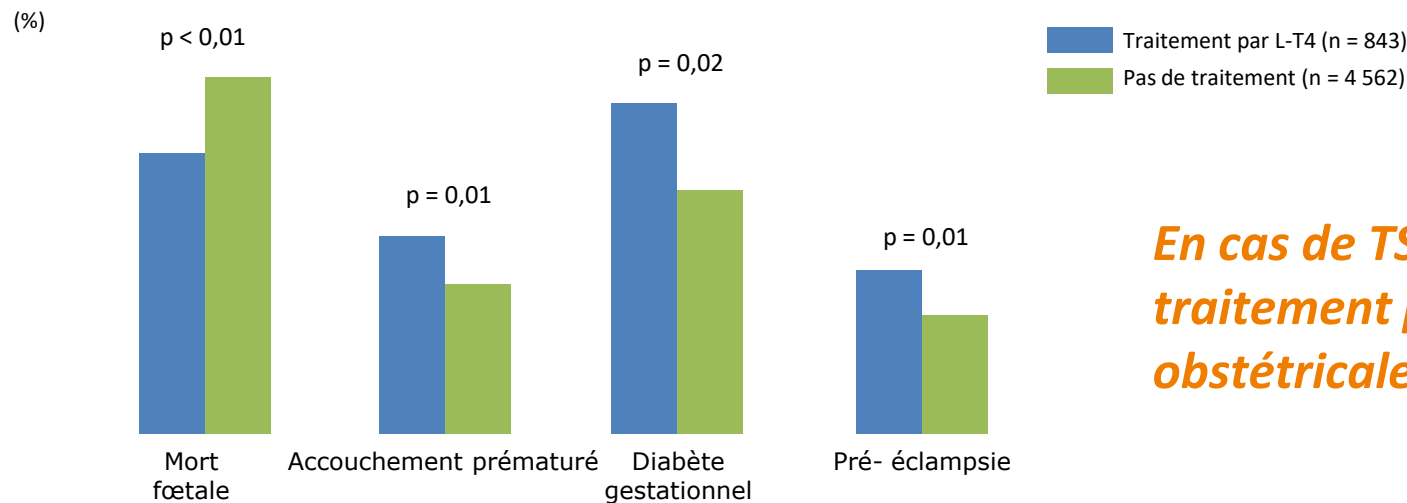
Conséquences obstétricales

Maternal outcomes, n (%)	Ttt/ L-T4 n = 82	Pas de ttt n = 284	p-Value
Pregnancy loss	5 (6.1)	25 (8.8)	0.12
Preterm delivery (<37 weeks) ^c	4 (4.9)	30 (10.6)	0.06
Gestational diabetes	3 (3.7)	24 (8.5)	0.07
Gestational hypertension	8 (9.8)	19 (6.7)	0.42
Pre-eclampsia	2 (2.4)	10 (3.5)	0.15

Conséquences néonatales

Neonatal outcomes, n (%)	Ttt/ L-T4 n = 77	Pas de ttt n = 259	p-Value
NICU admission	2 (2.6)	10 (3.9)	0.45
Birth weight <2500 g	1 (1.3)	26 (10)	<0.001
Apgar ≤7 at 5 minutes	0 (0)	18 (7)	<0.001
Neonatal death ^b	0 (0)	4 (1.5)	0.58
Congenital malformations ^b	0 (0)	4 (1.5)	0.58

2017



En cas de TSH > 2,5 au 1^{er} trimestre de grossesse, le traitement par L-T4 semble diminuer les complications obstétricales et néonatales

Hypothyroïdie infraclinique et grossesse : effets du traitement par L-T4 sur le QI des enfants

Étude	Lazarus NEJM 2012	Casey NEJM 2017
n patientes	794 (390 traitées versus 404 non traitées)	649 (323 traitées versus 326 non traitées)
Âge gestationnel lors du dépistage	Avant 16 SA : médiane 13 SA	Avant 21 SA : médiane 17 SA
TSH (mU/l) TSH d'intervention 1 ^{er} tr Objectif de TSH	3,8 versus 3,2 TSH > 3,5 TSH 0,1 - 1	4,5 versus 4,3 placebo TSH > 3 TSH 0,1 - 2,5
Dose moyenne L-T4	150 ug/j	100 ug/j
Âge des enfants lors du QI	3 ans	5 ans
QI enfants	99 versus 100	97 versus 94

Le dépistage et le traitement de l'hypothyroïdie infraclinique à 13-17 SA n'améliore pas le QI des enfants

Chirurgie de la parathyroïde

Age < 50 ans

Symptômes cliniques ou atteintes tissulaires liés à l'hypercalcémie (lithiase urinaire, néphrocalcinose, signes osseux, chondrocalcinose...)

Hypercalcémie ≥ 110 mg/l ou 2,75 mmol/l avec protides normaux
(le calcium ionisé n'est pas retenu en raison des aléas de dosage)

Calciurie > 400 mg/24h ou 10 mmol/24h

Diminution du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD (de préférence)
(ou la formule de Cockcroft et Gault) en dessous de 60 ml/min/1,73m² (15) établissant le diagnostic de maladie rénale chronique

Densité osseuse (DXA) avec un t-score $\leq -2,5$ à n'importe quel site

A évaluer sur 2 sites, le col de fémur constituant le 1^{er} site de référence (la mesure au rachis lombaire étant moins fiable avec l'âge)

Pas de consensus pour la définition de l'ostéoporose densitométrique (basée sur le t-score) chez l'homme

Incidentalome surrénalien

Par définition il mesure plus de 1 cm et est le plus souvent unilatérale (90 %).

Découvert fortuitement lors d'un examen iconographique (tomodensitométrie ou I.R.M.) l'incidentalome surrénalien est le plus souvent bénin (90 %).

Néanmoins, il nécessite toujours un bilan biologique complémentaire.

Son traitement est chirurgical en cas de tumeur sécrétante (adénome sécrétant), de phéochromocytome ou de carcinome primitif (corticosurréalome).

Étiologie

Adénome corticosurrénalien non sécrétant (71 %), adénome cortisolique pauci-secretant (7,9 %), phéochromocytome (5,6 %), un carcinome primitive surrénalien (4,4 %), métastases (2,1 %), adénome de Conn (1,2 %) et dans 8% des cas d'autres lésions (kyste, hémorragie, myélolipome...)

Les néoplasies qui métastasent aux surrénales : lymphome, mélanome, cancer bronchique ou du sein et à moindre degré le cancer du rein, des ovaires et du colon.

Imagerie

C'est la tomodensitométrie qui est l'examen de référence. L'échographie peut dépister une tumeur surrénalienne supérieur à 4 cm.

Trois étiologies sont facilement identifiables : le kyste, le myélolipome et l'hémorragie.

La technique utilisée (tomodensitométries abdominopelvienne sans et avec injection) doit différencier l'adénome bénin du carcinome, du phéochromocytome et de la métastase.

Trois critères sont déterminant :

La taille

La densité spontanée avant injection

La variation de densité après injection (réhaussement tardif ou wash out)

Métastases : souvent bilatérales, supérieur à 4 cm (dépistable en échographie), irrégulière, lésion hétérogène (prise de contraste, nécrose centrale, remaniement hémorragique).

Phéochromocytome : masse arrondie, contours plus réguliers, supérieur à 4 cm, densité de type tissulaire au scanner, hypoT1 et hyperT2 en I.R.M., prise de contraste intense, nécrose centrale possible.

Corticosurrénalome : syndrome de Cushing clinique ou biologique, tumeur parfois bilatérale (5 %). Masse supérieure à 4 cm, contours irréguliers, contenu hétérogène, prise de contraste sans lavage.

En cas d'atteinte bilatérale :

Hyperplasie : bilatérale, épaisseur de jambage supérieur à 5 mm, épaisseur de corps supérieur à 8 mm, bords convexes, nodulaire. Rechercher une HTA et une hypokaliémie. Traitement médical.

Le plus fréquent

Adénome : soit non fonctionnel, soit sécrétant . Lésion ronde, homogène, régulière, inférieur à 3 cm. Densité spontanée inférieur à 10 UH (scanner), et wash out > 40%, chute de signal > 20% (IRM)

Cas particulier de **l'adénome corticosurrénalien infraclinique**

Il produit du cortisol :

- Insuffisamment pour entraîner un syndrome de Cushing clinique et biologique,
- Mais suffisamment pour freiner l'axe corticotrope et éteindre l'activité de la surrénale controlatérale (visualisée en scintigraphie).

Le cortisol libre urinaire ainsi n'est élevé que dans 15 % des cas et le taux d'ACTH plasmatique reste normal. L'ablation de la surrénale tumorale entraîne une insuffisance corticotrope.

Cette adénome corticosurrénalien infraclinique est associé à une HTA (90 %), une obésité (50 %), une intolérance aux hydrates de carbone voir un diabète (40 %), d'où un risque cardio-vasculaire. Néanmoins, l'indication chirurgicale est loin d'être systématique alors que la correction des facteurs de risques cardio-vasculaires est prônée.

Diabète gestationnel

Trop de troubles de la tolérance glucidique sont ignorés au début de grossesse (et parfois d'authentique diabète de type 2 négligé) ce qui favorise une macrosomie foétale

C'est la raison pour laquelle il a été décidé de proposer un dépistage de ces femmes par le dosage de la glycémie à jeun dès la première visite anténatale dans une population dite "à risque":

Femme de plus de 35 ans

Femme avec IMC supérieur à 25

Femme ayant des antécédents de diabète au 1er degré

Femme ayant déjà présenté un diabète gestationnel ou ayant connu une grossesse avec naissance d'un enfant macrosome

Dans cette population à risque le dépistage du diabète gestationnel doit rester systématique chez toute femme enceinte entre la 24e et la 28e semaine d'aménorrhée

Les modalités de réalisation sont simplifiées

Test HGPO avec 75 g/l :

0,92 g/l à jeun

1,8 g/l à 1h

1,53 g/l à 2h

Une ou deux ou trois valeurs : il existe un diabète gestationnel .

La prise en charge

Une alimentation équilibré, en supprimant les sucreries, en maintenant les féculents le pain (complet si possible) les fruits, les laitages, alimentation pauvre en graisses.
Une activité physique douce .

Mise en place d'une autosurveillance (pas de problème de prise en charge).

La glycémie doit être mesuré à jeun et après chacun des trois repas principaux : petit déjeuner, déjeuner, dîner

L'accord s'est fait sur la valeur obtenu 2H après le début de ces trois repas

Valeur à ne pas dépasser

A jeun : 0,95 g/l

2H : 1,20 g/l

Objectifs glycémiques selon le profil du patient



Profil du patient

La plupart des patients avec DT2	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	DT2 -avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) -ou avec des complications macrovasculaires évoluées -ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères
----------------------------------	--	---

HbA1c cible

≤ 7 %

≤ 6,5 %

≤ 8 %

Tableau I. Objectifs de traitement de l'HbA_{1c} selon le profil du patient.

Profil du patient		HbA _{1c} cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : –avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) –ou avec des complications macro-vasculaires évoluées –ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées ²	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	≤ 8 %
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 %
Patients avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme évoluée ³	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) ⁴	IRC modérée (stades 3A et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être (diabète préexistant à la grossesse)	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 %

¹Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie puis, en cas d'échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie.

²De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère. Ce risque existe sous sulfamides hypoglycémisants (« sulfamides » dans ce texte), répaglinide, et insuline, et il est plus important lorsque l'HbA_{1c} est inférieure à 7 %.

³Infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (atteinte du tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'artère interventriculaire antérieure proximale), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

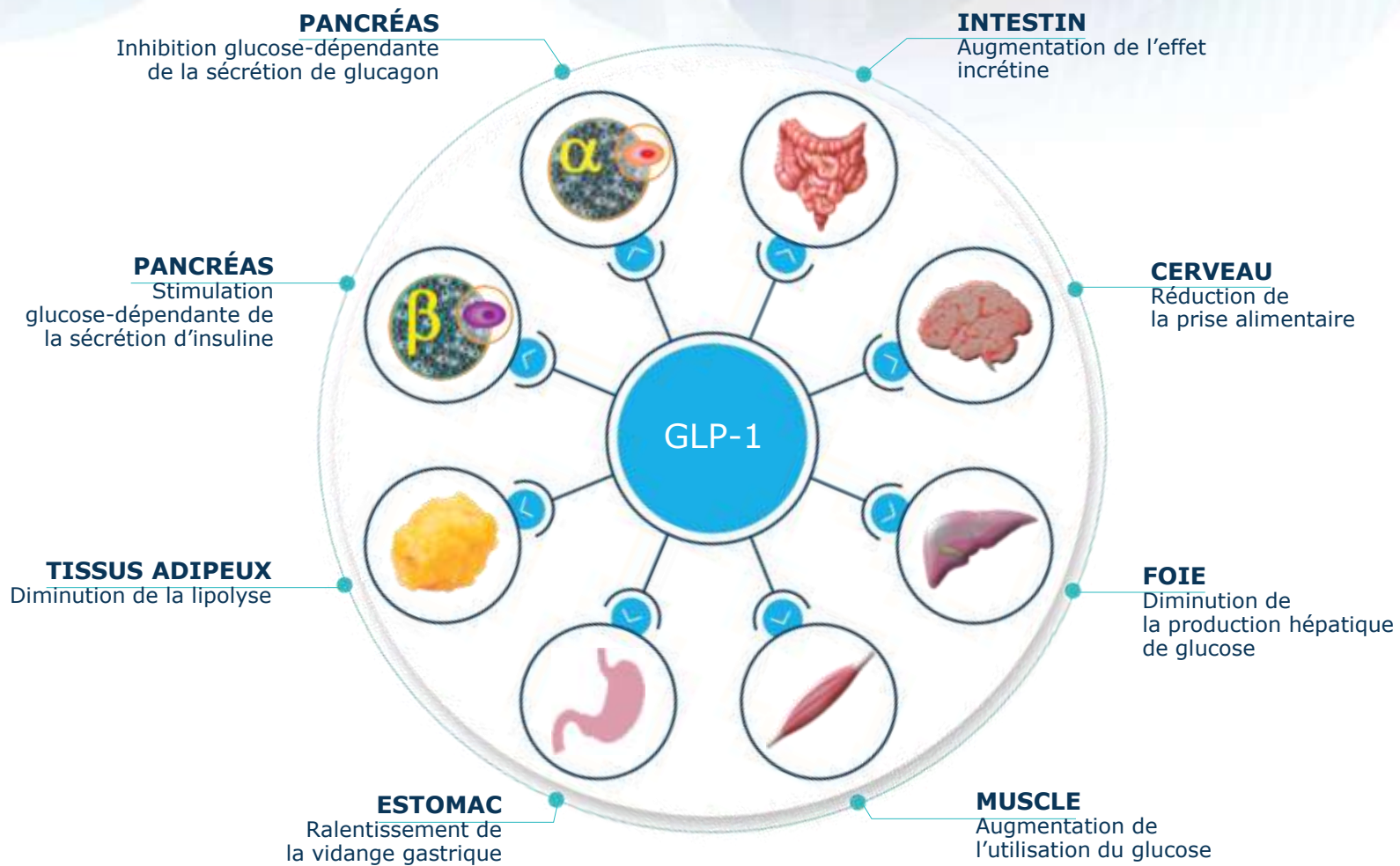
⁴Stades 3A : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 45 et 59 mL/min/1,73 m²; 3B : DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m²; stade 4 : DFG entre 15 et 29 mL/min/1,73 m²; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m².

Outil d'aide à la décision dans le traitement du DT2



	Efficacité sur la baisse de la glycémie	Effet sur le poids	Risque d'hypoglycémie	Modalité d'administration	Auto-surveillance glycémique	Effets secondaires	Bénéfices cardio-vasculaires (CV) mortalité patients en prévention CV secondaire	Recul
Metformine	★★	↔ (ou ↓ modeste)	Non	2 à 3 prises/jour	Pas indispensable	Digestifs	Sécurité démontrée	50 ans
Sulfamides et glinides	★★	↑	Oui +	1 à 4 prises/jour	Pour dépister les hypoglycémies	Hypoglycémies, prise de poids	Sécurité non démontrée (absence d'études)	20 à 50 ans
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	★	↔	Non	3 à 4 prises/jour	Pas indispensable	Digestifs	Étude en cours	+ 20 ans
Gliptines Inhibiteurs de DPP-4	★★	↔	Non	1 à 2 prises/jour	Pas indispensable	-	Sécurité démontrée (particulièrement pour la sitagliptine)	+ 10 ans
Agonistes du récepteur du GLP1	★★★★	↓↓	Non	1/jour à 1/semaine	Pas indispensable	Digestifs	Bénéfices démontrés pour le liraglutide	3 à 10 ans
Analogues lents de l'insuline	★★★★★	↑↑	Oui ++	1/jour	1 à 2/jour	Hypoglycémies, prise de poids	Sécurité démontrée pour la glargine	4 à 17 ans

Les organes cibles du GLP-1 (voies directes et indirectes)



Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2

*Management of hyperglycemia in type 2 diabetes:
Position Statement of the Francophone Diabetes Society*

*Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Jacques Bringer, Gérard Chabrier,
Bernard Charbonnel, Bruno Detournay, André Grimaldi, Pierre Fontaine,
Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Alfred Penfornis, Jean-Pierre Riveline, André Scheen,
pour la Société Francophone du Diabète (SFD)*

A. Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro- et la macroangiopathie

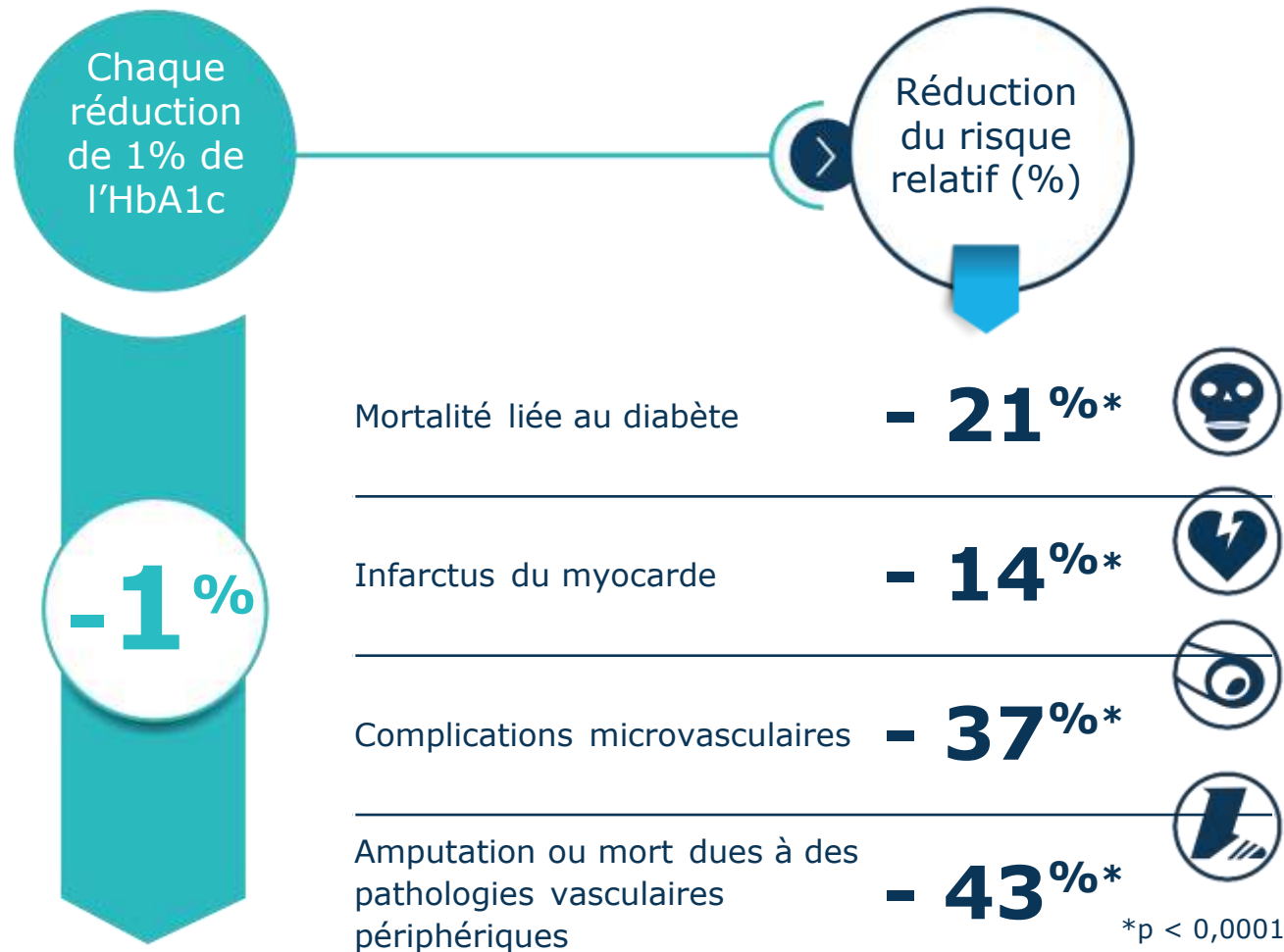
Avis n°1 - Bénéfice de l'équilibre glycémique

- La prévention des complications du DT2 exige une prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque, passant obligatoirement par un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique.
- Le bénéfice d'un équilibre glycémique optimal sur les complications micro-vasculaires est largement démontré. Ce bénéfice existe également pour les complications macro-vasculaires (notamment les infarctus du myocarde), mais ne devient significatif qu'après un temps plus prolongé de suivi.
- Un critère de substitution est un critère intermédiaire capable de prédire la survenue d'événements cliniques. Au regard de la littérature scientifique disponible, l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) peut être considérée comme un critère de substitution acceptable pour la survenue des complications micro-vasculaires du diabète, mais pas pour celle des complications macro-vasculaires.

sur la micro- et la macroangiopathie

UKPDS 35

Les résultats pour 1 % de réduction de l'HbA1c



D. Réévaluation de la réponse thérapeutique et règles d'arrêt des traitements

Avis n°4 - Réévaluation de la réponse thérapeutique et règles d'arrêt

- L'efficacité thérapeutique et la tolérance de tout anti-hyperglycémiant devront être réévaluées 3 à 6 mois après son introduction - voire plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie, de la survenue d'hypoglycémies ou d'une intolérance au traitement.
- Au moment de réévaluer la réponse thérapeutique, il convient de porter une attention particulière à l'adhésion du patient au traitement et de lutter contre toute inertie médicale, que ce soit pour arrêter un médicament insuffisamment efficace ou, à l'inverse, pour intensifier la stratégie de traitement si besoin.

- Les sulfamides, les glinides, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP4) et les agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1 RA) seront arrêtés si la baisse d'HbA_{1c} est de moins de 0,5 % (et que l'HbA_{1c} reste supérieure à l'objectif) 3 à 6 mois après l'initiation du traitement, à condition que la titration ait été adéquate (sulfamides, glinides, certains GLP-1 RA), que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur identifié de déséquilibre glycémique.
- Sous sulfamides et sous glinides, une attention particulière devra être portée au risque hypoglycémique et ces agents seront arrêtés en cas d'hypoglycémies répétées ou sévères.
- La réévaluation de la réponse thérapeutique et les règles d'arrêt permettent d'éviter un « empilement » thérapeutique systématique au fil des années chez le patient diabétique de type 2.

E. Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 (situation «commune »)

1. Au moment de la découverte du diabète

Avis n°6 - Au moment du diagnostic de diabète : modifications thérapeutiques du mode de vie

- Au moment du diagnostic, il est indispensable de proposer des modifications thérapeutiques du mode de vie (changement des habitudes alimentaires, lutte contre la sédentarité, activité physique adaptée) et l'effet de ces mesures doit être évalué au bout de 3 à 6 mois avant de proposer une thérapeutique médicamenteuse - la metformine, sauf contre-indication ou intolérance vraie - si l'HbA_{1c} reste supérieure à l'objectif.
- Si l'on estime, d'un commun accord avec le patient, que les modifications thérapeutiques du mode de vie ne suffiront pas pour atteindre l'objectif d'HbA_{1c}, un traitement médicamenteux - la metformine, sauf contre-indication ou intolérance avérée - peut être proposé d'emblée.
- Les changements des habitudes alimentaires et d'activité physique doivent, à chaque fois que possible, donner lieu à un accord avec le patient sur des objectifs spécifiques, réalistes, mesurables, temporellement déterminés.

Avis n°7 - Au moment du diagnostic de diabète : cas particuliers

- Au moment du diagnostic, on pourra proposer une bithérapie d'emblée en cas de déséquilibre glycémique initial important (HbA_{1c} > 9 % ou 75 mmol/mol).
- Une insulinothérapie peut être indiquée d'emblée en cas de déséquilibre glycémique majeur (HbA_{1c} > 10 % ou 86 mmol/mol), en particulier en présence d'un syndrome polyuropolydipsique et/ou d'une perte de poids involontaire, et est indispensable en cas d'hyperglycémie majeure avec hyperosmolarité ou en présence de corps cétoniques (cétonurie ou cétonémie positive). Dans ces cas-là, le recours à l'insulinothérapie peut être transitoire et un relais par d'autres médicaments anti-hyperglycémifiants peut être envisagé secondairement – sauf dans certaines situations particulières, et notamment lorsque ce tableau clinique révèle en fait un diabète de type 1.

E. Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 (situation « commune »)

2. Si $HbA_{1c} >$ objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie

Avis n°8 - Objectif d' HbA_{1c} non atteint malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie

Lorsque l'objectif d' HbA_{1c} n'est pas atteint malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie, on proposera en première intention un traitement par metformine, à doses progressives jusqu'à la dose maximale tolérée (idéalement entre 2 et 3 g/jour), fractionnée en deux ou trois prises.

Intolérance totale à la METFORMINE

**Monothérapie
au choix**

iDPP4 (AMM - non remboursé)
ou Acarbose
ou SU
ou Répaglinide

**Bithérapie
au choix
(AMM)**

Acarbose
+ SU

ou

iDPP4
+ SU

ou

GLP-1 RA
+ SU

ou

INSULINE BASALE
+/- SU

Insulinothérapie exclusive

INSULINE BASALE + 1 à 3 INSULINE(S) RAPIDE(S)
(ou 2 ou 3 «PREMIX »)

Figure 6. Stratégies thérapeutiques en cas d'intolérance totale ou de contre-indication à la metformine.

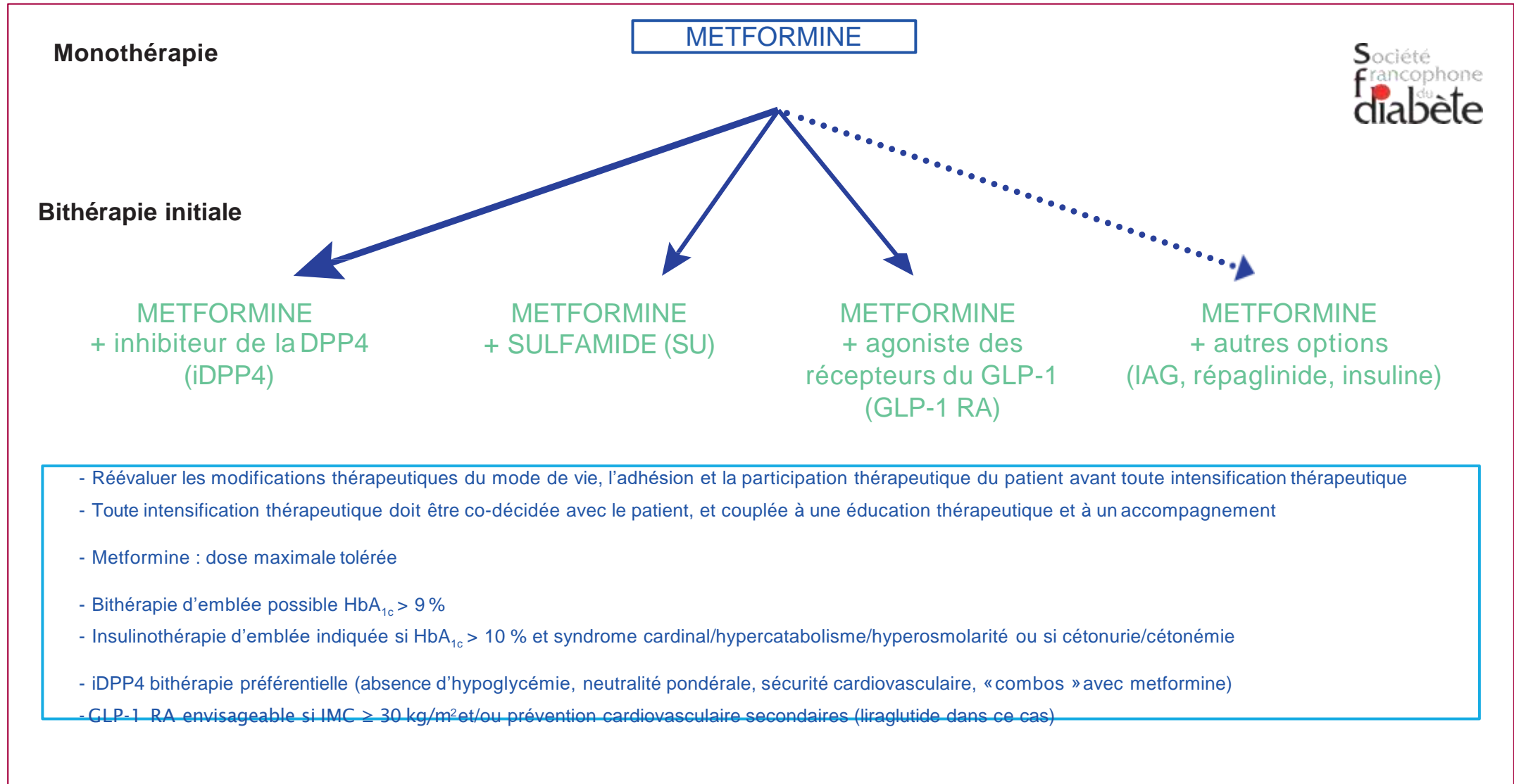


Figure 1. $HbA_{1c} >$ objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée.

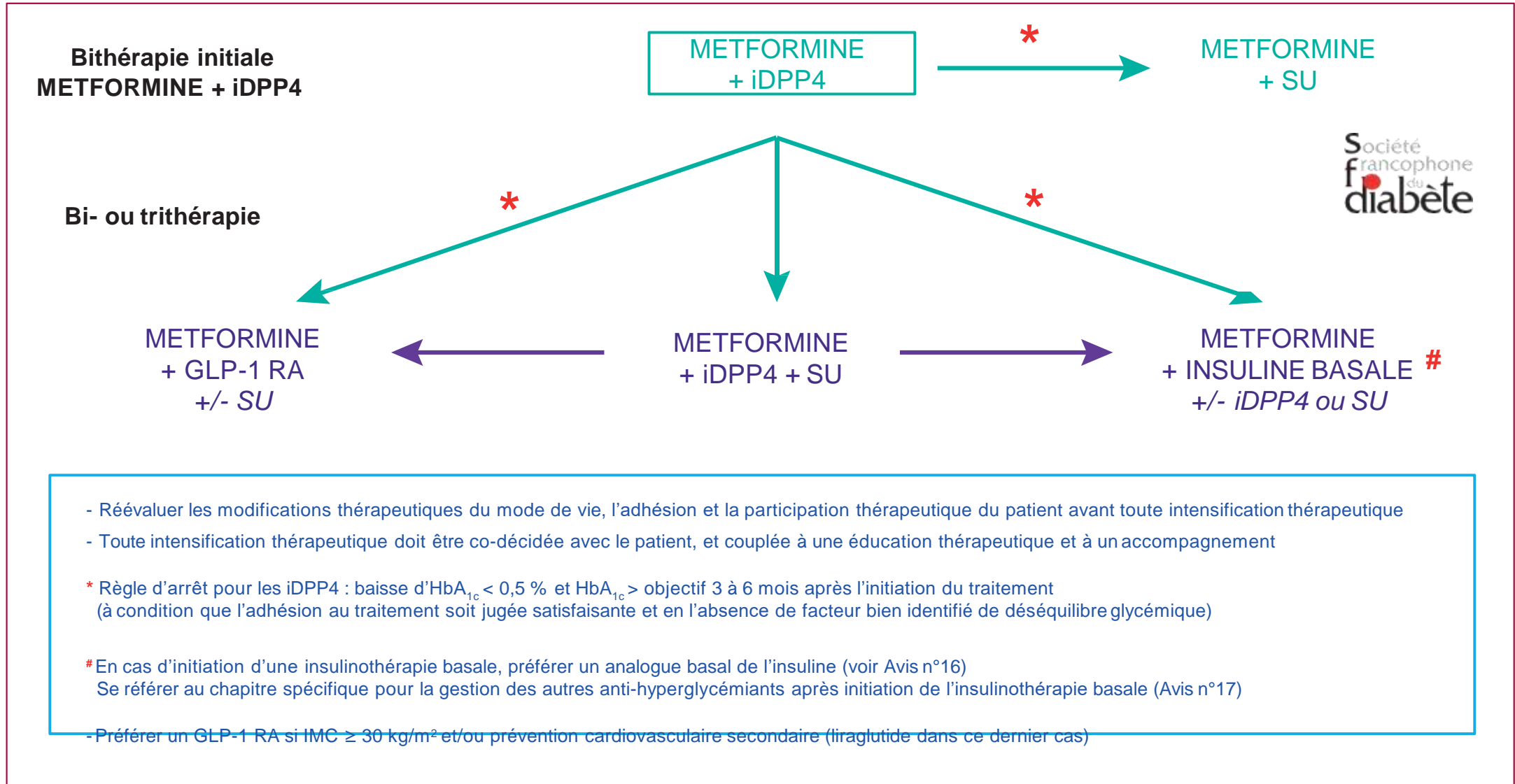
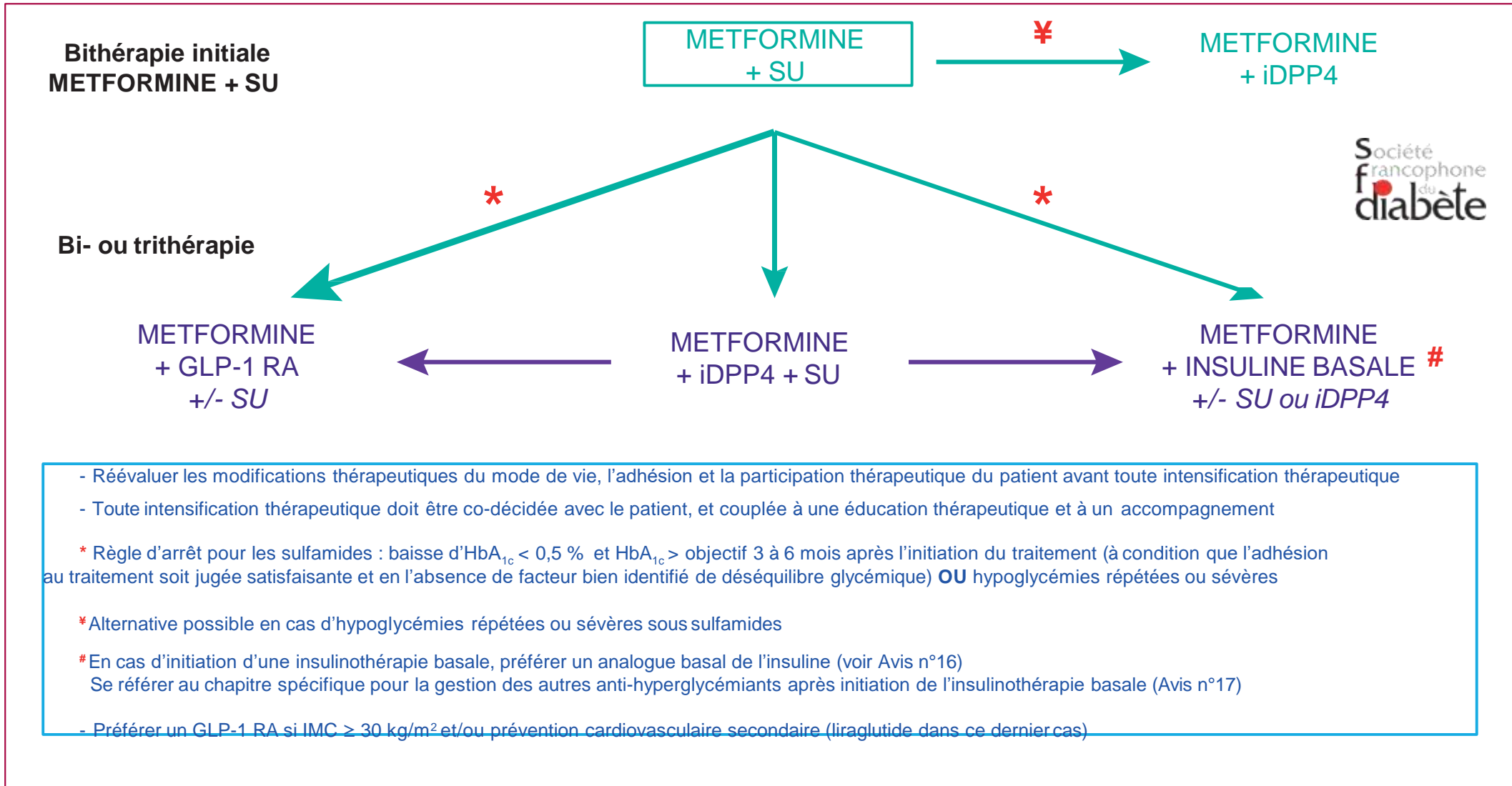


Figure 2. HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + iDPP4 à dose optimale bien observée.



'HVSF 3. 4USBÜHDF UÜSBQFVUJRVFTJ)C" _{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + sulfamide à dose optimale bien observée.

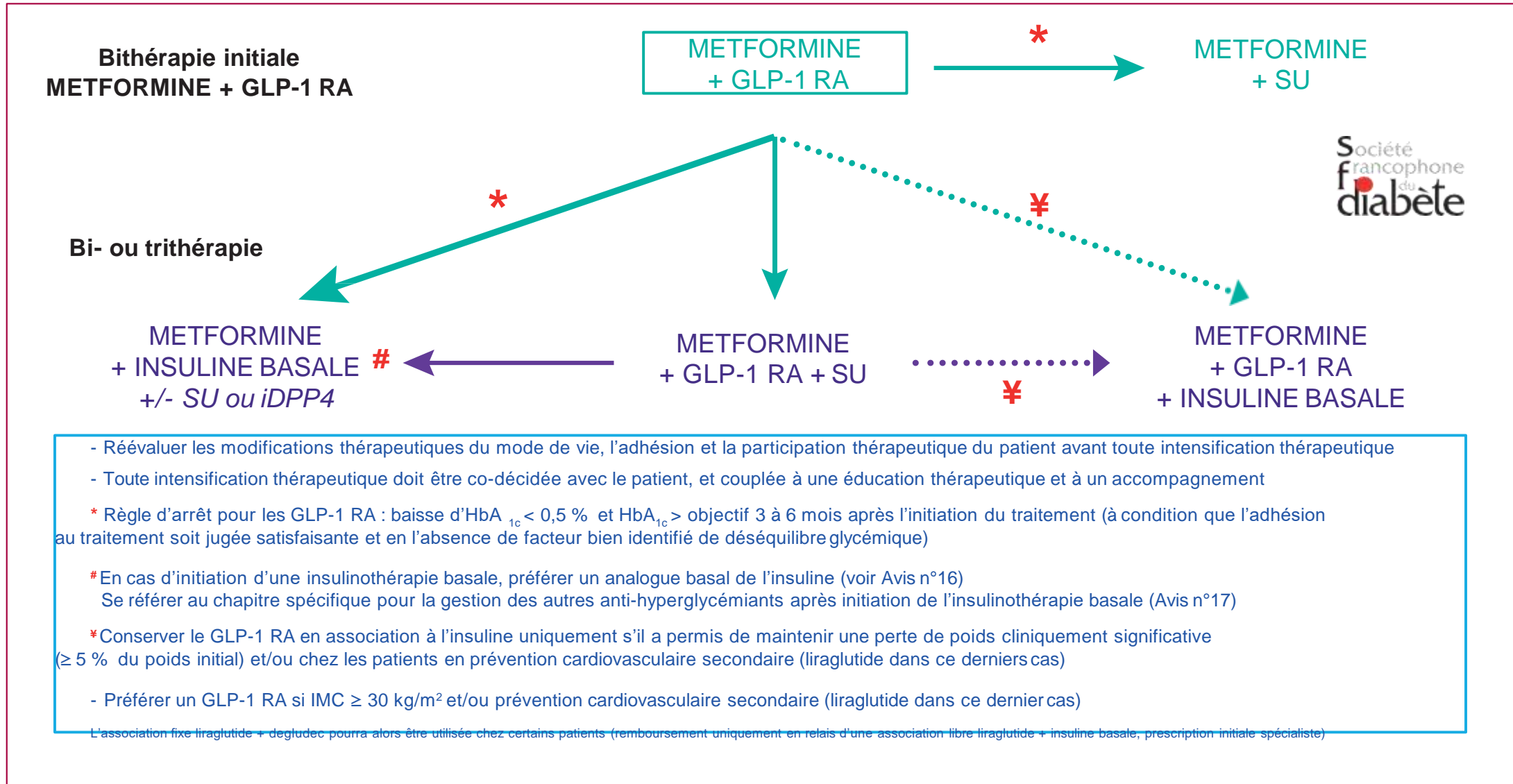


Figure 4. HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + GLP-1 RA à dose optimale bien observée.

E. Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 (situation «commune »)

5. Si $HbA_{1c} >$ objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + trithérapie à dose optimale bien observée (hors insuline)

Avis n°13 - Objectif d' HbA_{1c} non atteint sous trithérapie metformine + sulfamide + iDPP4 (*figure 2 et figure 3*)

Lorsque l'objectif d' HbA_{1c} n'est pas atteint sous trithérapie metformine + sulfamide + iDPP4, le choix se fera entre :

- une association metformine + GLP-1 RA, en arrêtant toujours l'iDPP4 (sans objet avec un GLP-1 RA) et, le plus souvent, le sulfamide - quitte à le réintroduire secondairement si nécessaire ;
- l'instauration d'une insulinothérapie basale, en maintenant au moins la metformine (voir Avis n°17 pour la gestion des anti-hyperglycémiantes lors de l'instauration d'une insuline basale).

Avis n°14 - Objectif d' HbA_{1c} non atteint sous trithérapie metformine + GLP-1 RA + sulfamide hypoglycémiant (*figure 4*)

Lorsque l'objectif d' HbA_{1c} n'est pas atteint sous trithérapie metformine + GLP-1 RA + sulfamide, il convient d'instaurer une insulinothérapie basale, en maintenant au moins la metformine (voir Avis n°17 pour la gestion des anti-hyperglycémiantes lors de l'instauration d'une insuline basale).

E. Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 (situation «commune »)

6. Initiation d'une insulinothérapie basale

Avis n°15 - Initiation d'une insulinothérapie basale

- Lors du passage à l'insuline, il est recommandé de commencer par une injection quotidienne d'insuline basale.
- La mise en route d'une insulinothérapie basale nécessite une phase de préparation (co-décision avec le patient), ainsi qu'une éducation thérapeutique du patient (et de son entourage).
- On pourra commencer par une injection quotidienne avec de petites doses - par exemple 6 à 10 U par jour, à adapter en fonction du profil clinique du patient. Il faudra mettre en place (ou renforcer) une auto-surveillance glycémique pour l'adaptation des doses d'insuline et la prévention des hypoglycémies. Dans la plupart des cas, pour obtenir une $HbA_{1c} < 7\%$ (53 mmol/mol), il faudra viser une glycémie au réveil entre 0,80 g/L et 1,30 g/L et « titrer » l'insuline basale en ce sens (par exemple : adaptation des doses d'insuline tous les 3 jours en fonction des glycémies au réveil, la dose pouvant être augmentée ou réduite de 1 ou 2 U).

- L'objectif est d'autonomiser le patient (et/ou son entourage) par une démarche d'éducation thérapeutique. L'intervention d'un(e) infirmier(ère) à domicile peut être parfois nécessaire, transitoirement ou durablement, pour certains patients.
- L'initiation de l'insuline basale peut quasiment toujours être proposée en ambulatoire.
- Un suivi rapproché devra être proposé pour vérifier la bonne réalisation, l'efficacité et la tolérance de l'insulinothérapie, modifier le protocole d'adaptation des doses si nécessaire, et adapter les traitements anti-hyperglycémiant associés.
- Le recours à un endocrinologue-diabétologue est souhaitable en cas de difficultés.

**Intensification
de l'insulinothérapie**

METFORMINE
+ INSULINE BASALE
+/- SU ou iDPP4

METFORMINE
+ INSULINE BASALE + 1 à 3 INSULINE(S) RAPIDE(S)
(ou METFORMINE + 2 ou 3 « PREMIX »)

METFORMINE
+ INSULINE BASALE
+ GLP-1 RA

- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique
 - Toute intensification thérapeutique doit être co-décidée avec le patient, et couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement
 - Préférer un GLP-1 RA si IMC ≥ 30 kg/m² et/ou prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)
 - Préférer un GLP-1 RA chez les patients qui pourraient avoir des réticences ou des difficultés (adaptation des doses par exemple) avec les schémas d'insulinothérapie en multi-injections
- L'association fixe liraglutide + degludec pourra alors être utilisée chez certains patients (remboursement uniquement en relais d'une association libre liraglutide + insuline basale, prescription initiale spécialiste)
- * Règle d'arrêt GLP-1 RA : baisse d'HbA_{1c} < 0,5 % et HbA_{1c} > objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement (à condition que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur bien identifié de déséquilibre glycémique)
- ~~- Préférer un schéma d'insulinothérapie intensifiée par multi-injections en cas de signes d'hypercatabolisme~~

Figure 5. HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + insuline basale bien titrée bien observée.

F. Populations particulières

1. Patient âgé de plus de 75 ans

Avis n°20 - Patient âgé de plus de 75 ans : objectifs glycémiques (*tableau I*)

- Une évaluation gériatrique soignée doit être réalisée, prenant en compte différents paramètres : degré d'autonomie, conditions de vie, état cognitif, fonction rénale, co-morbidités, état nutritionnel, espérance de vie...
- Une attitude thérapeutique trop peu exigeante chez les patients âgés « en bonne santé » et un traitement trop intensif chez des sujets âgés « fragiles » sont les deux écueils à éviter.
- Les personnes âgées dites « en bonne santé », autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante, peuvent bénéficier des mêmes cibles que les sujets plus jeunes ; pour les personnes âgées dites « fragiles », une cible d'HbA_{1c} inférieure ou égale à 8 % (64 mmol/mol) est recommandée ; pour les personnes âgées dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète (déshydratation, coma hyperosmolaire), les complications infectieuses et les hypoglycémies ; des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/L et/ou un taux d'HbA_{1c} inférieur à 9 % (75 mmol/mol) sont recommandés.
- De manière générale, chez les patients diabétiques âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère. Ce risque hypoglycémique existe sous sulfamides, répaglinide et insuline, et il est plus important, avec ces médicaments, lorsque le taux d'HbA_{1c} est inférieur à 7 % (53 mmol/mol).

F. Populations particulières

3. Patient présentant une insuffisance rénale chronique

Avis n°23 - Insuffisance rénale chronique (IRC) : objectifs glycémiques (*tableau I*)

- Chez les patients diabétiques de type 2 présentant une IRC modérée (DFG entre 30 et 60 mL/min/1,73m²), on visera une HbA_{1c} cible inférieure ou égale à 7 % (53 mmol/mol).
- Chez les patients diabétiques de type 2 présentant une IRC sévère (DFG entre 15 et 30 mL/min/1,73m²) ou terminale (DFG < 15 mL/min/1,73m²), on visera une HbA_{1c} cible inférieure ou égale à 8 % (64 mmol/mol).
- Une coordination entre médecin généraliste, néphrologue et endocrinologue-diabétologue est recommandée, en particulier chez les patients avec un DFG < 45 mL/min/1,73 m².

Avis n°24 - Insuffisance rénale chronique (IRC) : gestion des anti-hyperglycémiantes (*tableau III*)

- Au stade d'IRC modérée (DFG entre 30 et 60 mL/min/1,73 m²), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution, car il existe un risque accru d'effets secondaires, notamment en ce qui concerne les hypoglycémies sous sulfamides ou insuline. La posologie de ces traitements sera adaptée, tout comme celle d'autres agents anti-hyperglycémiantes, comme la metformine (dose maximale 1 500 mg/j), la vildagliptine (dose maximale 50 mg/j) et la sitagliptine (dose maximale 50 mg/j).
- Au stade d'IRC sévère (DFG : 15 à 30 mL/min/1,73 m²), seuls l'insuline, le répaglinide (avec un risque d'hypoglycémies pour ces deux traitements), le liraglutide, et la vildagliptine à la dose de 50 mg/jour peuvent être utilisés.
- Au stade d'IRC terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m²), seuls l'insuline, le répaglinide (avec un risque d'hypoglycémies pour ces deux traitements) et la vildagliptine à la dose de 50 mg/jour peuvent être utilisés.

DFG (mL/min/1,73 m ²)	IRC légère > 59 à ≤ 89	IRC modérée ≥ 30 à ≤ 59	IRC sévère < 30	IRC terminale Dialyse
Insuline				
Exenatide				
Exenatide retard				
Dulaglutide				
Liraglutide				
Vildagliptine				
Sitagliptine				
Saxagliptine				
Metformine				
Acarbose				
Répaglinide				
Glimépiride				
Gliclazide				



Pas de changement de dose



Réduction de la dose



Non indiqué

Tableau III. Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiants.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Étude LIRA-RENAL : liraglutide en *add-on* chez les patients DT2 avec atteinte rénale modérée

DONNÉES CLINIQUES

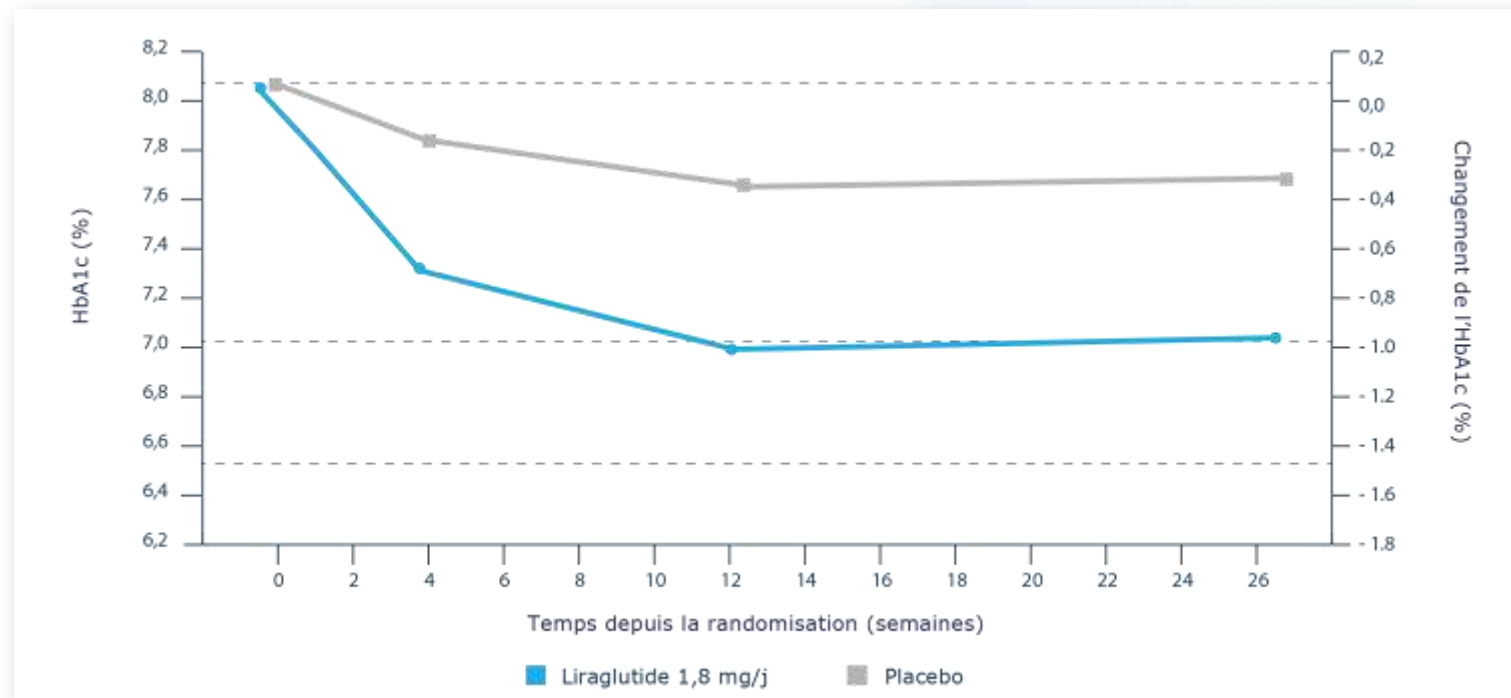
BÉNÉFICE CV

EFFET MOLÉCULE ou CLASSE

PLACE DU LIRAGLUTIDE

EN PRATIQUE

Résultats à 26 semaines



Efficacité significativement supérieure versus placebo : - 1,05 % vs - 0,38 % (p < 0,0001)

Rapport albuminurie/créatininurie dans le temps

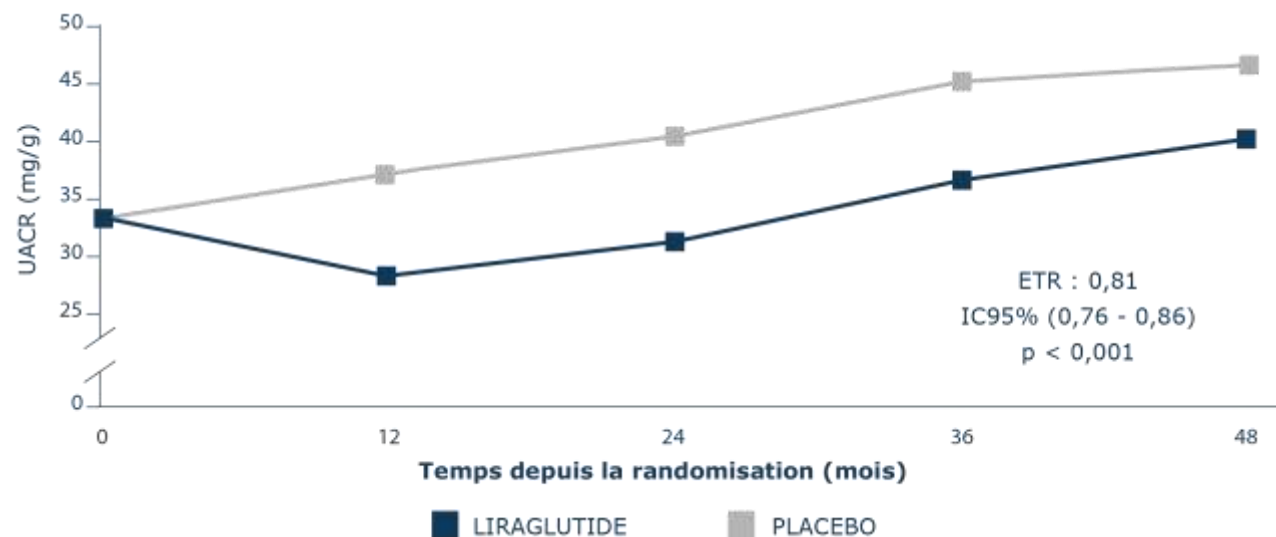
DONNÉES
CLINIQUES

BÉNÉFICE
CV

EFFET MOLÉCULE
ou CLASSE

PLACE DU
LIRAGLUTIDE

EN
PRATIQUE



Nombre de patients

Liraglutide	3775	3430	3247	3065	646
Placebo	3761	3468	3232	2956	591

Valeurs inférieures à la LIDQ non incluses (env. 20 % du total)

Analyse complète. Moyennes géométriques estimées.

IC : Intervalle de confiance ; ETR : Ratio de traitement estimé ; LIDQ : Limite inférieure de quantification ;

UACR : Rapport albuminurie/créatininurie.

Temps jusqu'à la survenue du critère composite rénal restreint : Doublement de la créatininémie*, IRT ou décès d'origine rénale chez les patients atteints d'IRC au stade 3**

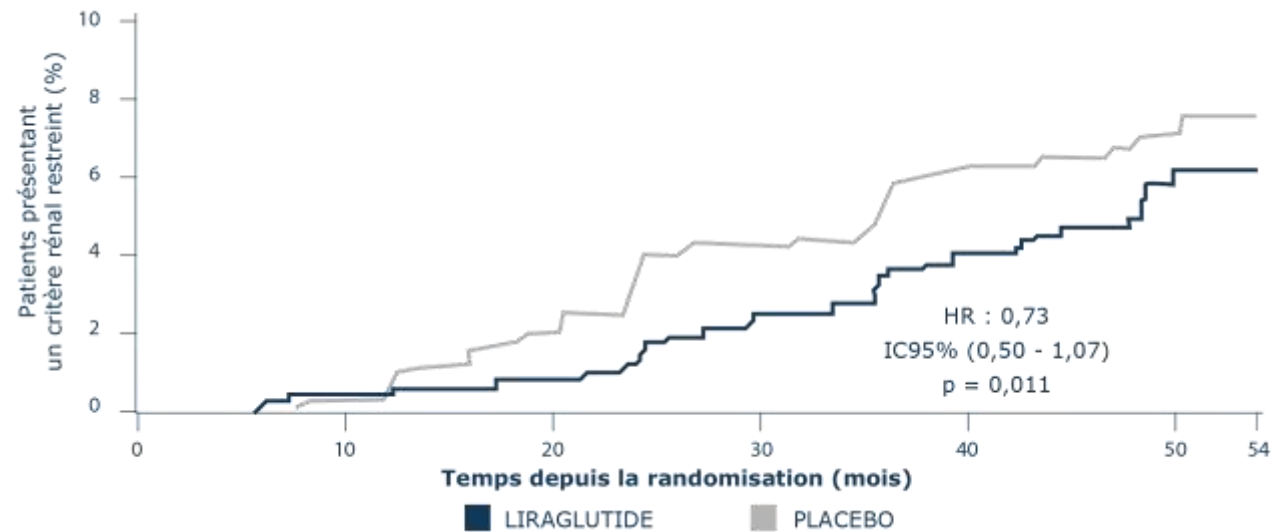
DONNÉES
CLINIQUES

BÉNÉFICE
CV

EFFET MOLÉCULE
ou CLASSE

PLACE DU
LIRAGLUTIDE

EN
PRATIQUE



Patients à risque

Liraglutide	999	981	962	908	866	210
Placebo	935	917	875	821	765	165

* Doublement de la créatininémie et DFGe ≤ 45 mL/min/1,73 m² selon formule MDRD



** Défini comme DFGe 30 à < 60 mL/min/1,73 m²

IC : Intervalle de confiance ; DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé ; EAC : Comité d'évaluation des événements ; HR : Hazard ratio ; IRC : Insuffisance rénale chronique ; IRT : Insuffisance rénale terminale ; MDRD : Modification du régime alimentaire dans la maladie rénale.

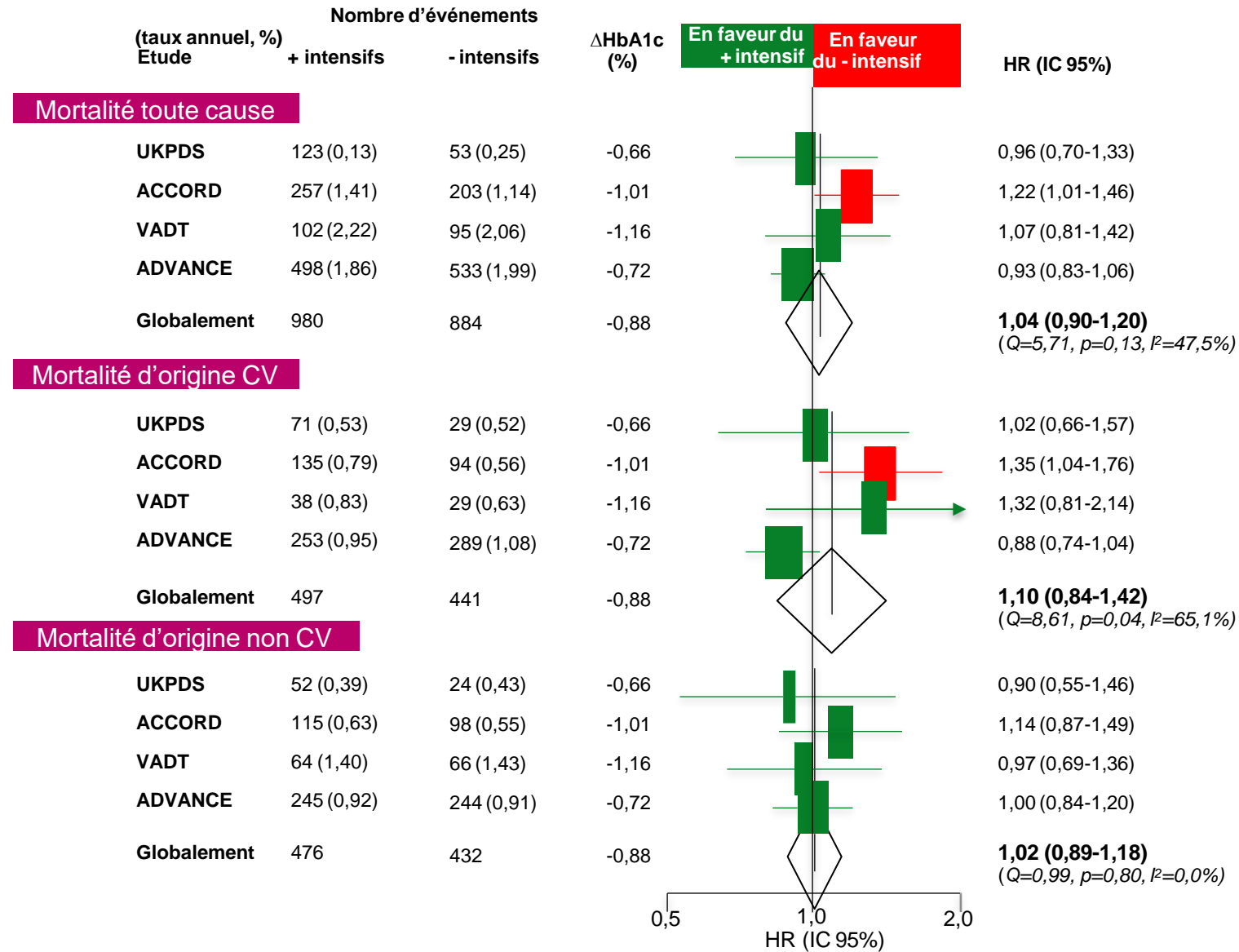
Bénéfices du contrôle glycémique optimal dans le diabète de type 2

Etude	Complications microvasculaires		Evénements cardiovasculaires		Mortalité	
UKPDS (7,0 vs 7,9%)	↓	↓	↔	↓	↔	↓
ACCORD (ION) (6,4% vs 7,5%)	↓	?	↔	↔	↑	↑
ADVANCE (ON) (6,3% vs 7,0%)	↓	↓	↔	↔	↔	↔
VADT (6,9 vs 8,4%)	↓	?	↔	↓	↔	↔

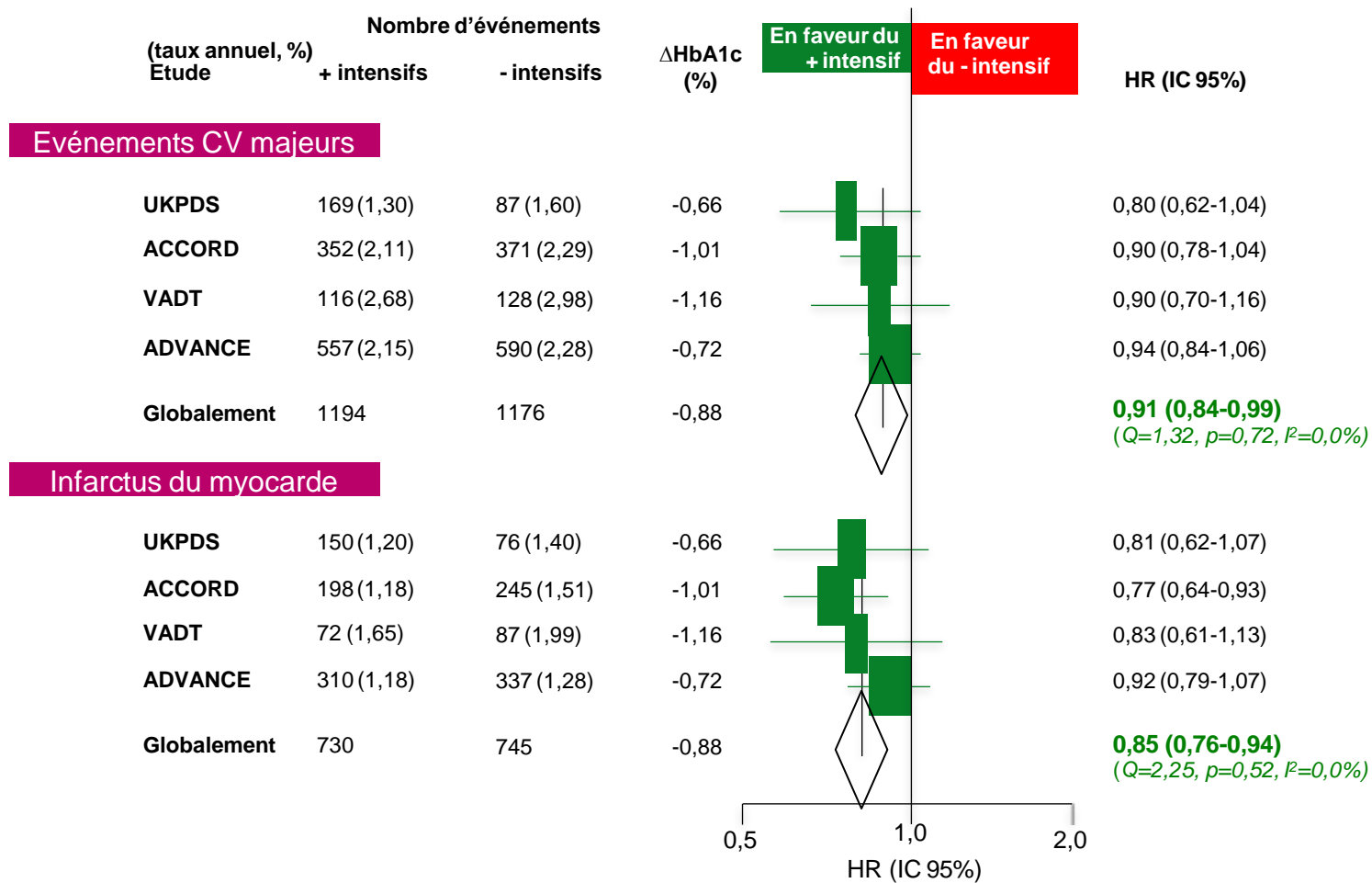
UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.
 Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1577. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977. Nathan DM et al. *N Engl J Med*. 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2545. Patel A et al. *N Engl J Med* 2008;358:25. 60.
 Duckworth W et al. *N Engl J Med* 2009;360:129 (erratum Moritz T. *N Engl J Med* 2009;361:1024).
 Zougas S et al. *N Engl J Med* 2014;371:1392. Hayward RA et al. *N Engl J Med* 2015;372:2197. DCCT/EDIC Study Research Group. *Diabetes Care* 2016, on line. ACCORD investigators. *Diabetes Care* 2016; 39:701-708

 A la fin de l'essai
 Suivi à long terme

Diabète de type 2 : contrôle glycémique et mortalité



Diabète de type 2 : contrôle glycémique et événements cardiovasculaires



F. Populations particulières

4. Patient en prévention cardiovasculaire secondaire

Avis n°26 - Patient en prévention cardiovasculaire secondaire : stratégie thérapeutique

- La stratégie « commune » de prise en charge du DT2 peut être suivie chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie.
- La metformine doit être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications.
- Pour les patients en prévention cardiovasculaire secondaire, dont le phénotype clinique et biologique justifie la prescription d'un traitement par GLP-1 RA, le liraglutide doit être privilégié, en raison de son bénéfice cardiovasculaire démontré dans l'étude LEADER dans cette situation.

- Dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un GLP-1 RA, le maintien du liraglutide doit être envisagé chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire.
- Chez un patient en prévention cardiovasculaire secondaire, si le choix en deuxième ligne s'oriente vers un traitement oral ou s'il apparaît que le liraglutide n'est pas souhaitable (mauvaise tolérance aux GLP-1 RA, sujet âgé...), le recours à la sitagliptine est à privilégier compte tenu de sa sécurité d'emploi démontrée dans l'étude TECOS (pour *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) chez les patients en prévention secondaire, sans sur-risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

F. Populations particulières

4. Patient en prévention cardiovasculaire secondaire

Avis n°25 - Patient en prévention cardiovasculaire secondaire : objectifs glycémiques (*tableau I*)

- Chez les patients diabétiques de type 2 avec un antécédent de pathologie cardiovasculaire considérée comme non évoluée, on visera une HbA_{1c} cible inférieure ou égale à 7 % (53 mmol/mol).
- Chez les patients diabétiques de type 2 avec un antécédent de pathologie cardiovasculaire considérée comme évoluée*, on visera une HbA_{1c} cible inférieure ou égale à 8 % (64 mmol/mol).
- Une coordination entre médecin généraliste, cardiologue et endocrinologue-diabétologue est recommandée.

* Antécédent de pathologie cardiovasculaire considérée comme évoluée : IDM avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (atteinte du tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'artère interventriculaire antérieure proximale), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

Etude LEADER : sécurité cardiovasculaire du liraglutide chez les patients DT2 à haut risque CV

DONNÉES CLINIQUES

BÉNÉFICE CV

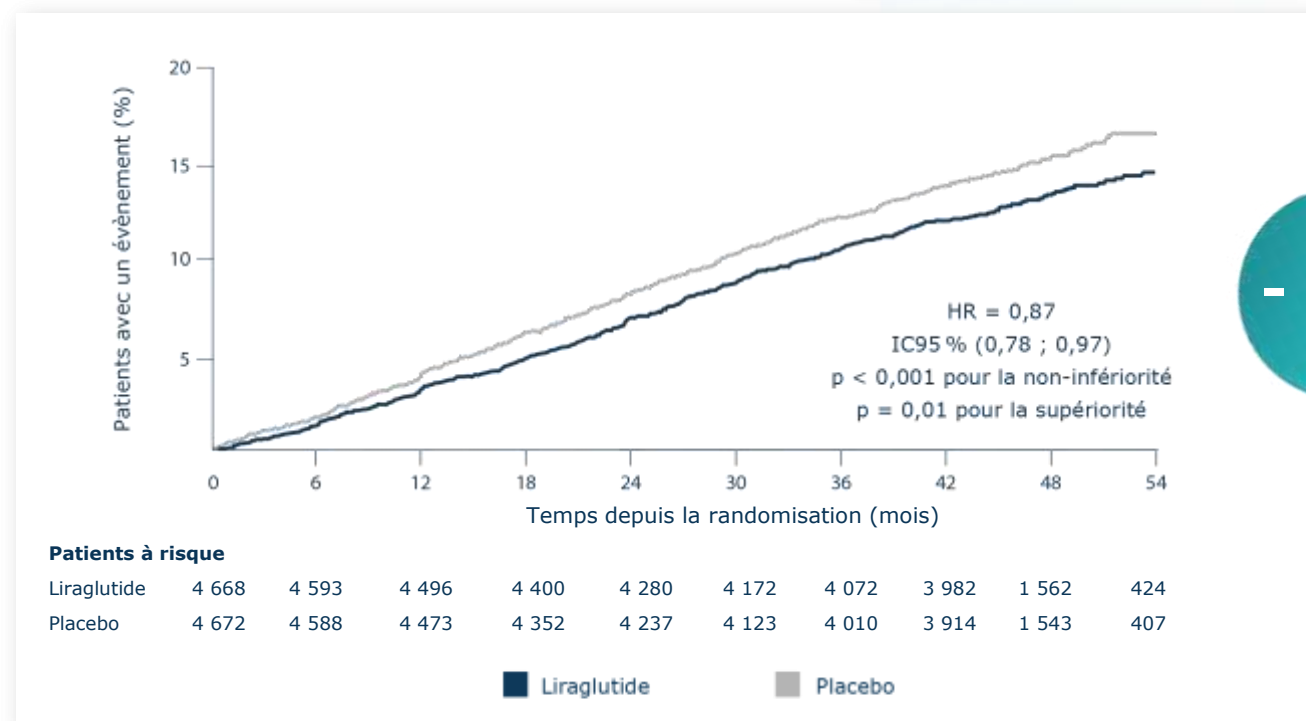
EFFET MOLÉCULE ou CLASSE

PLACE DU LIRAGLUTIDE

EN PRATIQUE

Critère primaire

– Mortalité CV, IDM non fatal, ou AVC non fatal



- 13%

Le critère d'évaluation primaire était un critère composite regroupant la survenue d'un premier évènements à type de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'AVC non mortels . Les incidences cumulatives ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan - Meier et le Hasard Ratio en utilisant le modèle de régression de Cox (modèle à risque proportionnel). Les analyses de données sont tronquées à 54 mois, parce que moins de 10% des patients avaient un temps d'observation au-delà de 54 mois

IC : Intervalle de confiance ; CV: cardiovasculaire ; HR: hazard ratio. Marso SP *et al.* *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Etude LEADER : sécurité cardiovasculaire du liraglutide chez les patients DT2 à haut risque CV

DONNÉES CLINIQUES

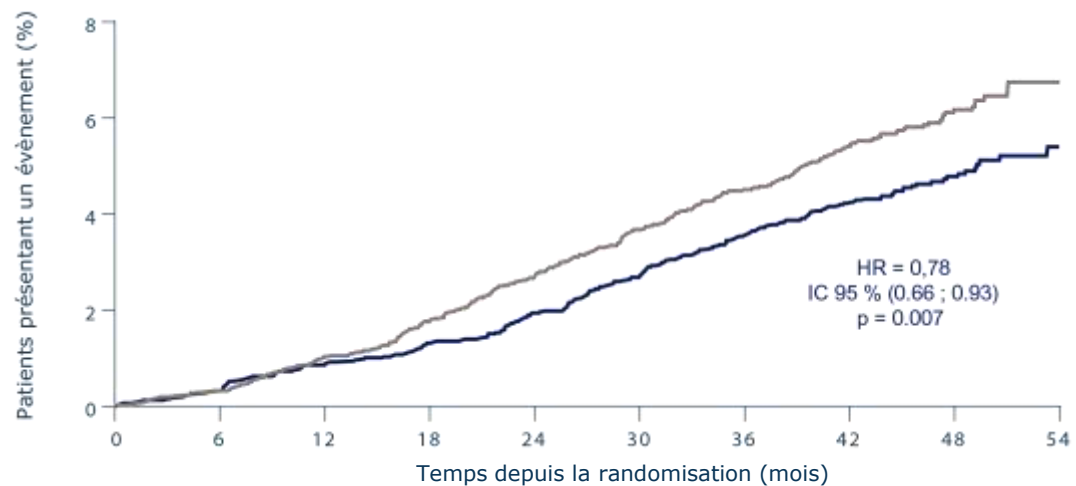
BÉNÉFICE CV

EFFET MOLÉCULE ou CLASSE

PLACE DU LIRAGLUTIDE

EN PRATIQUE

Mortalité CV



- 22%

Patients à risque

Liraglutide	4 668	4 641	4 599	4 558	4 505	4 445	4 382	4 322	1 723	484
Placebo	4 672	4 648	4 601	4 546	4 479	4 407	4 338	4 267	1 709	465

■ Liraglutide

■ Placebo

Les incidences cumulatives ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan - Meier et le Hazard Ratio en utilisant le modèle de régression de Cox (modèle à risque proportionnel). Les analyses de données sont tronquées à 54 mois, parce que moins de 10% des patients avaient un temps d'observation au-delà de 54 mois.

IC : Intervalle de confiance; CV : cardiovasculaire; HR : hazard ratio.
Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Etude LEADER : sécurité cardiovasculaire du liraglutide chez les patients DT2 à haut risque CV

DONNÉES CLINIQUES

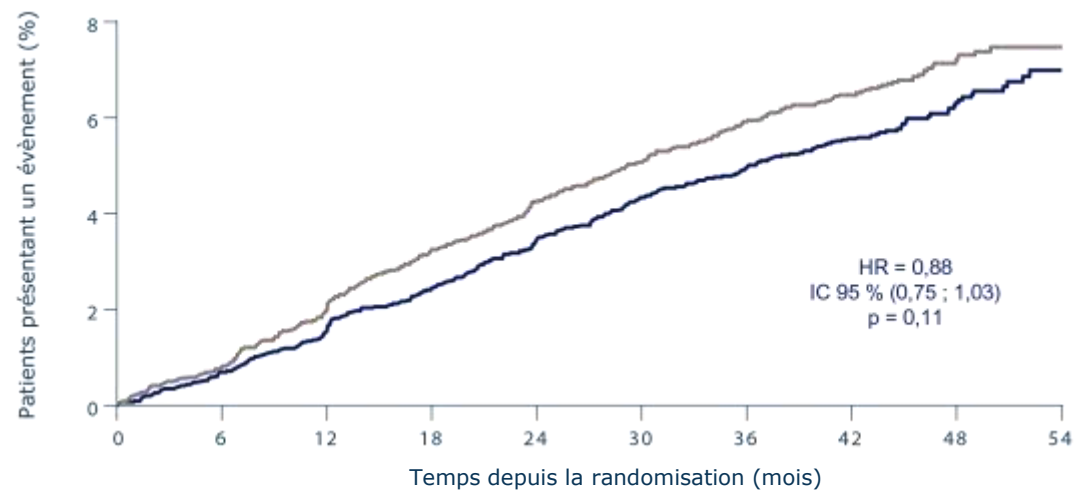
BÉNÉFICE CV

EFFET MOLÉCULE ou CLASSE

PLACE DU LIRAGLUTIDE

EN PRATIQUE

IDM non fatal



- 12%
NS

Patients à risque

Liraglutide	4 668	4 609	4 531	4 454	4 359	4 263	4 181	4 102	1 619	440
Placebo	4 672	4 613	4 513	4 407	4 301	4 202	4 103	4 020	1 594	424

■ Liraglutide ■ Placebo

Les incidences cumulatives ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan - Meier et le Hazard Ratio en utilisant le modèle de régression de Cox (modèle à risque proportionnel). Les analyses de données sont tronquées à 54 mois, parce que moins de 10 % des patients avaient un temps d'observation au-delà de 54 mois.

IC : Intervalle de confiance, IDM : infarctus du myocarde, HR : hazard ratio.
Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Etude LEADER : sécurité cardiovasculaire du liraglutide chez les patients DT2 à haut risque CV

DONNÉES CLINIQUES

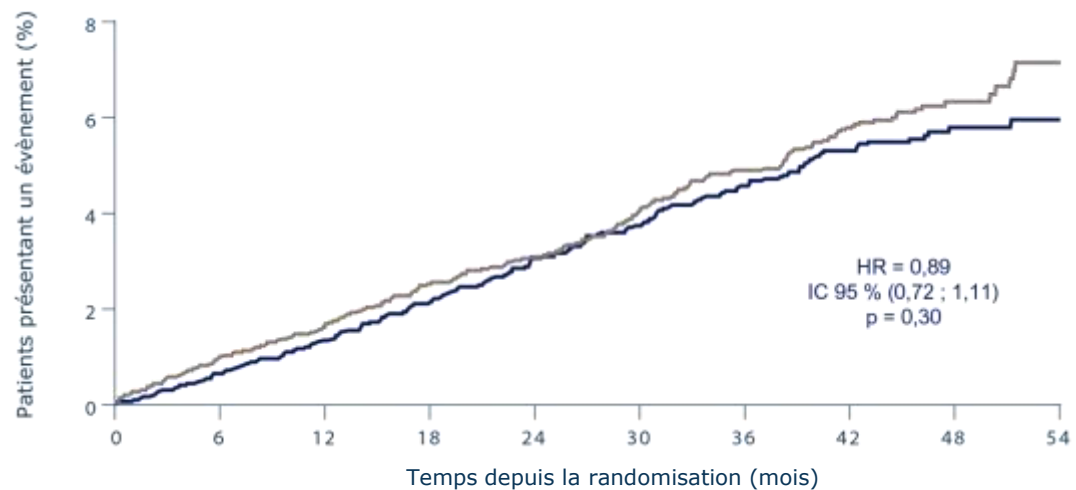
BÉNÉFICE CV

EFFET MOLÉCULE ou CLASSE

PLACE DU LIRAGLUTIDE

EN PRATIQUE

AVC non fatal



- 11%
NS

Patients à risque

Liraglutide	4 668	4 624	4 564	4 504	4 426	4 351	4 269	4 194	1 662	465
Placebo	4 672	4 622	4 558	4 484	4 405	4 314	4 228	4 141	1 648	445

■ Liraglutide

■ Placebo

Les incidences cumulatives ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan - Meier et le Hasard Ratio en utilisant le modèle de régression à risque proportionnel de Cox. Les analyses de données sont tronquées à 54 mois, parce que moins de 10% des patients avaient un temps d'observation au-delà de 54 mois.

IC : intervalle de confiance ; HR : hazard ratio ; AVC: accident vasculaire cérébral
Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Etude LEADER : sécurité cardiovasculaire du liraglutide chez les patients DT2 à haut risque CV

DONNÉES CLINIQUES

BÉNÉFICE CV

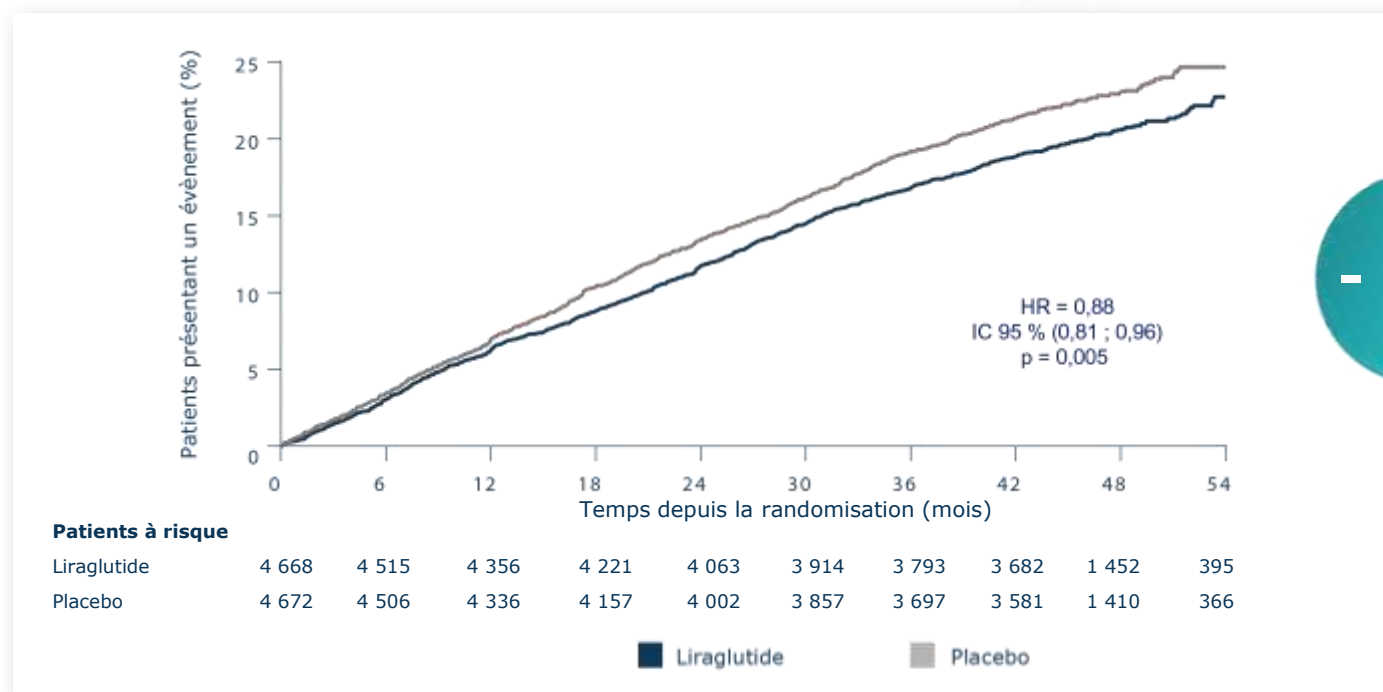
EFFET MOLÉCULE ou CLASSE

PLACE DU LIRAGLUTIDE

EN PRATIQUE

MACE élargi

- Mortalité CV, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronarienne, ou hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque



- 12%

Les incidences cumulatives ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan - Meier et le Hasard Ratio en utilisant le modèle de régression à risque proportionnel de Cox. Les analyses de données sont tronquées à 54 mois, parce que moins de 10 % des patients avaient un temps d'observation au-delà de 54 mois.

IC : Intervalle de confiance, HR : hazard ratio, MACE : Evénements cardiovasculaires majeurs, IDM : infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral
Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI : 10.1056/NEJMoa1603827

Etude LEADER : sécurité cardiovasculaire du liraglutide chez les patients DT2 à haut risque CV

DONNÉES CLINIQUES

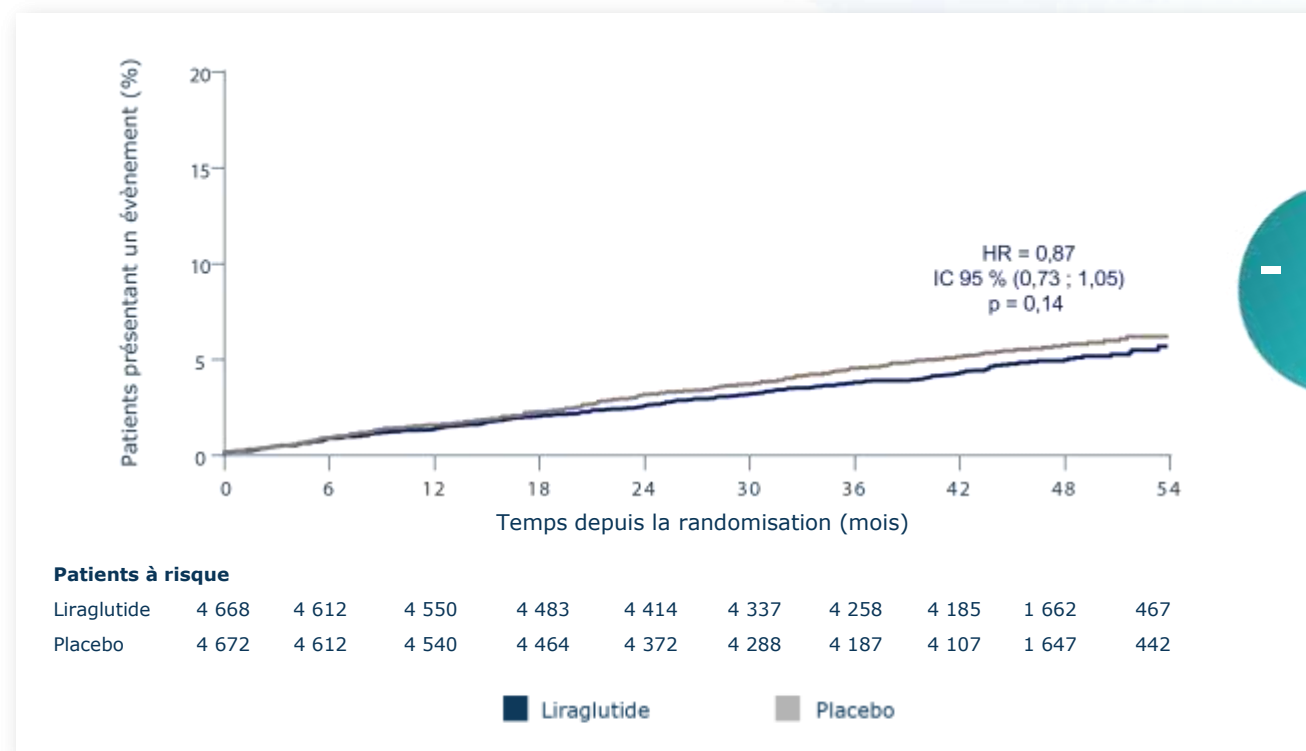
BÉNÉFICE CV

EFFET MOLÉCULE ou CLASSE

PLACE DU LIRAGLUTIDE

EN PRATIQUE

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



- 13%
ns

Les incidences cumulatives ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan - Meier et le Hazard Ratio en utilisant le modèle de régression à risque proportionnel de Cox. Les analyses de données sont tronquées à 54 mois, parce que moins de 10% des patients avaient un temps d'observation au-delà de 54 mois.

IC : Intervalle de confiance, HR : hazard ratio,
Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Etude LEADER : sécurité cardiovasculaire du liraglutide chez les patients DT2 à haut risque CV

DONNÉES CLINIQUES

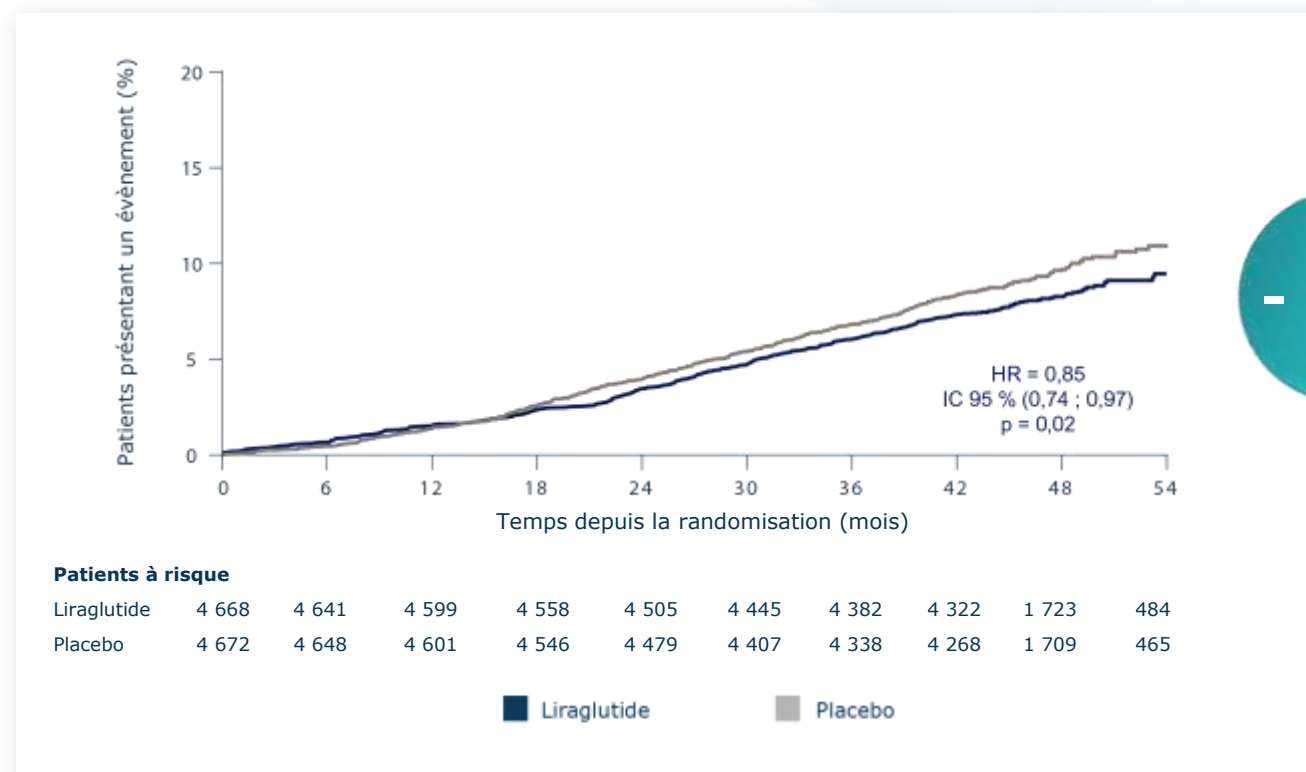
BÉNÉFICE CV

EFFET MOLÉCULE ou CLASSE

PLACE DU LIRAGLUTIDE

EN PRATIQUE

Mortalité toutes causes



- 15%

Les incidences cumulatives ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan - Meier et le Hazard Ratio en utilisant le modèle de régression à risque proportionnel de Cox. Les analyses de données sont tronquées à 54 mois, parce que moins de 10% des patients avaient un temps d'observation au-delà de 54 mois.

IC : Intervalle de confiance, HR : hazard ratio,
Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Etude LEADER : sécurité cardiovasculaire du liraglutide chez les patients DT2 à haut risque CV

DONNÉES CLINIQUES

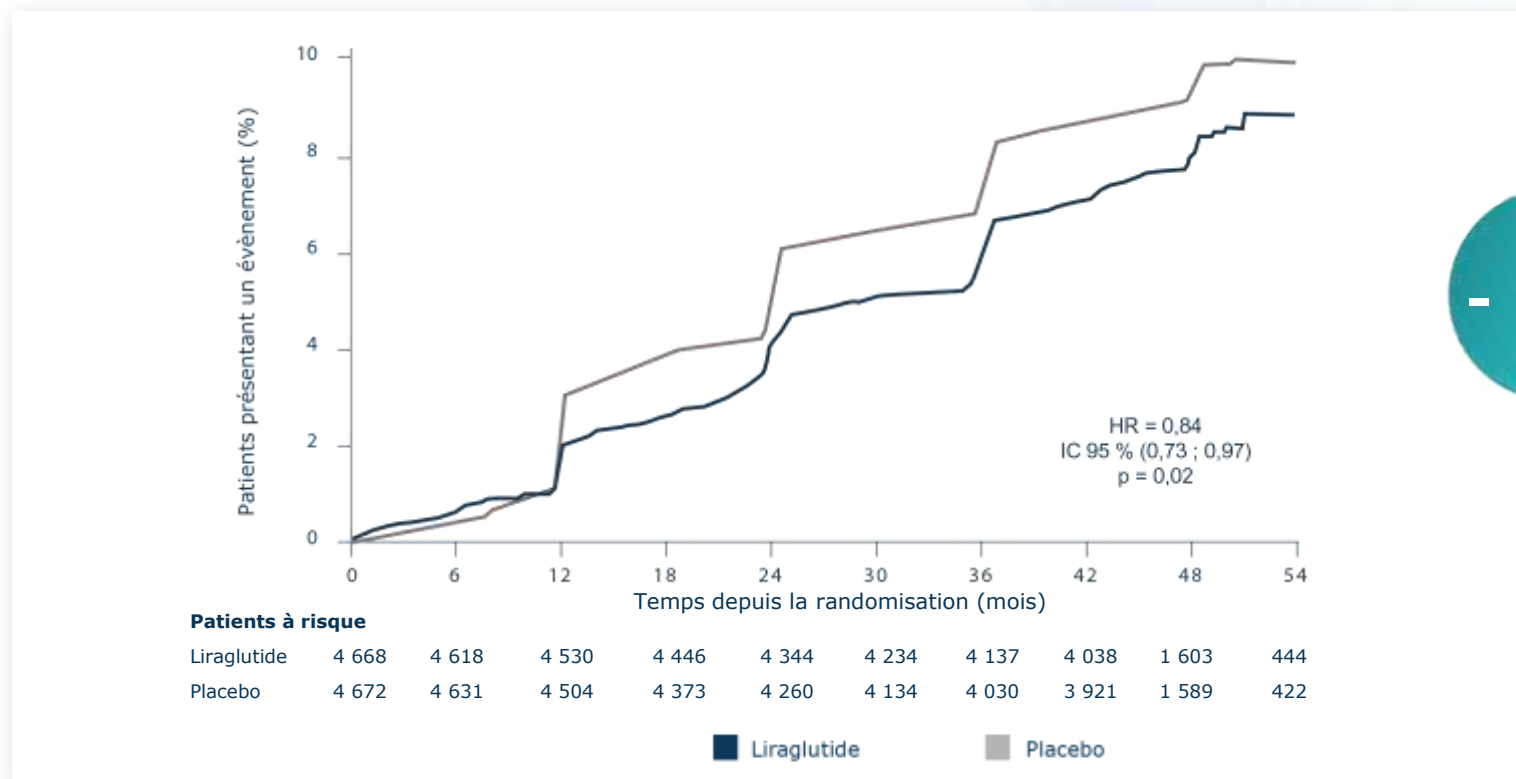
BÉNÉFICE CV

EFFET MOLÉCULE ou CLASSE

PLACE DU LIRAGLUTIDE

EN PRATIQUE

Temps jusqu'à la survenue du premier évènement microvasculaire



- 16%

Les incidences cumulatives ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan - Meier et le Hasard Ratio en utilisant le modèle de régression à risque proportionnel de Cox. Les analyses de données sont tronquées à 54 mois, parce que moins de 10% des patients avaient un temps d'observation au-delà de 54 mois.

IC : Intervalle de confiance, HR : hazard ratio,

Données présentées à l'ADA (the American Diabetes Association) 76th Scientific Sessions, Session 3-CT-SY24. June 13 2016, New Orleans, LA, USA

Etude LEADER : sécurité cardiovasculaire du liraglutide chez les patients DT2 à haut risque CV

DONNÉES
CLINIQUES

BÉNÉFICE
CV

EFFET MOLÉCULE
ou CLASSE

PLACE DU
LIRAGLUTIDE

EN
PRATIQUE

En résumé

- Liraglutide a significativement réduit de 13 % le risque de survenue d'évènements CV du critère primaire composite vs placebo
- Comparé au placebo, le liraglutide a significativement réduit le risque de :
 - Mortalité CV et de mortalité toutes causes (22 % et 15 % de réduction, respectivement)
 - Evènements microvasculaires (16 % de réduction)
- Liraglutide a permis une meilleure diminution de l'HbA1c, du poids vs. Placebo
- Liraglutide était associé à une fréquence plus importante d'effets indésirables conduisant à l'arrêt permanent du traitement et d'épisodes de lithiases biliaires aiguës
- Le profil de tolérance général des deux groupes était similaire
- La fréquence des pancréatites aiguës était similaire dans les deux bras
- Liraglutide était associé à une baisse de 31 % du risque d'hypoglycémie sévère et de 20 % du risque d'hypoglycémie confirmée vs placebo
- Pendant l'étude, il y a eu moins de prescription additionnelle de traitements antidiabétiques et cardiovasculaires dans le groupe liraglutide