
DIABÈTE ET NOUVEAUX TRAITEMENTS EN 2022

Docteur Ludovic Coupez

Cabinet de Nutrition-Diabétologie-Thyroïdologie YUTZ
Praticien attaché
Service d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition
CHR Metz Thionville
Centre Obésité Mont Saint Martin

Assemblée générale
AFD 57 Nord Lorraine
Le 17 septembre 2022



TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 EN 2022

DE NOUVEAUX TRAITEMENTS

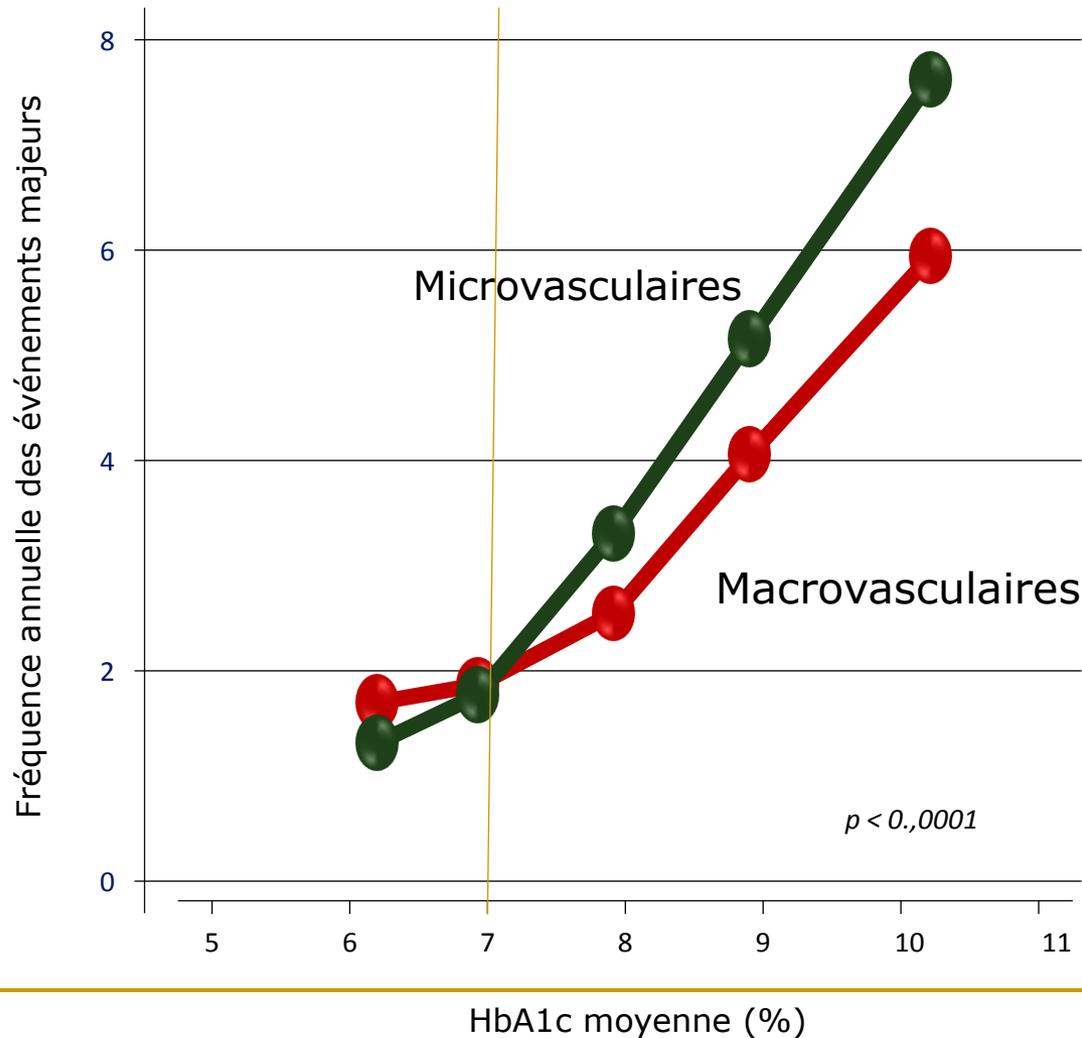
...

UNE NOUVELLE STRATÉGIE
THÉRAPEUTIQUE

...

UN CHANGEMENT DE PARADIGME

DT2 : Un risque lié au niveau de glycémie



x2 **x3**

Le diabète multiplie par 2 ou 3 le risque, chez l'adulte, d'accidents cardiaques ou vasculaires cérébraux



la 1^{re} cause de cécité avant 65 ans



l'une des principales causes d'insuffisance rénale (taux de dialyse rénale 9,2 fois plus élevé chez les diabétiques)

Bénéfices du contrôle glycémique optimal dans le DT2

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

CLASSES THERAPEUTIQUES

■ **INSULINOSENSIBILISATEUR :**

- **BIGUANIDES** : METFORMINE®, STAGID®, GLUCOPHAGE®

■ **INSULINOSECRETEURS :**

- **SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS** : GLICLAZIDE (DIAMICRON)®, GLIMEPIRIDE (AMAREL®), GLIBENCLAMIDE (DAONIL®)
- **GLINIDES** : REPAGLINIDE (NOVONORM®)

■ **INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE:** ACARBOSE (GLUCOR®)

■ **GLITAZONES** : PIOGLITAZONE (ACTOS)®, ROZIGLITAZONE (AVANDIA)®

■ **INCRETINES :**

- **INHIBITEURS DE LA DPP4** : SITAGLIPTINE (JANUVIA®,XELEVIA®), SAXAGLIPTINE (ONGLYZA®), VILDAGLIPTINE (GALVUS®)
- **ANALOGUES DU GLP-1** : EXENATIDE (BYETTA®), EXENATIDE RETARD (BYDUREON®), DULAGLUTIDE (TRULICITY®), LIRAGLUTIDE (VICTOZA®), SEMAGLUTIDE (OZEMPIC®)

■ **INHIBITEURS DES SGLT-2 : GLIFOZINES :** EMPAGLIFOZINE (JARDIANCE®), DAPAGLIFOZINE (FORXIGA®)

■ **INSULINE :**

- **LENTE** : DETEMIR (LEVEMIR®), GLARGINE U100 (LANTUS®/ABASAGLAR®), GLARGINE U300(TOUJEO®), DÉGLUDEC (TRESIBA®), INSULATARD
- **RAPIDE:** ASPARTE (NOVORAPID®/ASPARTE SANOFI®/FIASP®/APIDRA®), LISPRO (HUMALOG®/LYUMJEV®)
- **PREMIX** : NOVOMIX® (50/30) ET HUMALOGMIX® (25/50)

2010 : Coup de tonnerre !



Augmentation du risque d'AOMI sous GLITAZONES
→ Retrait du marché
+
→ Tout nouveau traitement : **études de non infériorité**

CLASSES THERAPEUTIQUES

■ **INSULINOSENSIBILISATEUR :**

- **BIGUANIDES** : METFORMINE®, STAGID®, GLUCOPHAGE®

■ **INSULINOSECRETEURS :**

- **SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS** : GLICLAZIDE (DIAMICRON)®, GLIMEPIRIDE (AMAREL®), GLIBENCLAMIDE (DAONIL®)
- **GLINIDES** : REPAGLINIDE (NOVONORM®)

■ **INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE**: ACARBOSE (GLUCOR®)

■ ~~GLITAZONES : PIOGLITAZONE (ACTOS)®, ROZICLITAZONE (AVANDIA)®~~

■ **INCRETINES :**

- **INHIBITEURS DE LA DPP4** : SITAGLIPTINE (JANUVIA®,XELEVIA®), SAXAGLIPTINE (ONGLYZA®), VILDAGLIPTINE (GALVUS®)
- **ANALOGUES DU GLP-1** : EXENATIDE (BYETTA®),EXENATIDE RETARD (BYDUREON®), DULAGLUTIDE (TRULICITY®), LIRAGLUTIDE (VICTOZA®), SEMAGLUTIDE (OZEMPIC®)

■ **INHIBITEURS DES SGLT-2** : GLIFOZINES : EMPAGLIFOZINE (JARDIANCE®), DAPAGLIFOZINE (FORXIGA®)

■ **INSULINE :**

- **LENTE** : DETEMIR (LEVEMIR®), GLARGINE U100 (LANTUS®/ABASAGLAR®), GLARGINE U300(TOUJEO®), DEGLUDEC (TRESIBA®), INSULATARD
- **RAPIDE**: ASPARTE (NOVORAPID®/ASPARTE SANOFI®/FIASP®/APIDRA®), LISPRO (HUMALOG®/LYUMJEV®)
- **PREMIX** : NOVOMIX® (50/30) ET HUMALOGMIX® (25/50)

CLASSES THERAPEUTIQUES

- **INSULINOSENSIBILISATEUR :**

- **BIGUANIDES :** METFORMINE[®], STAGID[®], GLUCOPHAGE[®]

- **INSULINOSECRETEURS :**

- **SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS :** GLICLAZIDE (DIAMICRON)[®], GLIMEPIRIDE (AMAREL[®]), GLIBENCLAMIDE (DAONIL[®])
- **GLINIDES :** REPAGLINIDE (NOVONORM[®])

- **INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE:** ACARBOSE (GLUCOR[®])

- ~~**GLITAZONES :** PIOGLITAZONE (ACTOS)[®] - ROZIGLITAZONE (AVANDIA)[®]~~

- **INCRETINES :**

- **INHIBITEURS DE LA DPP4 :** SITAGLIPTINE (JANUVIA[®], XELEVIA[®]), SAXAGLIPTINE (ONGLYZA[®]), VILDAGLIPTINE (GALVUS[®])
- **ANALOGUES DU GLP-1 :** EXENATIDE (BYETTA[®]), EXENATIDE RETARD (BYDUREON[®]), DULAGLUTIDE (TRULICITY[®]), LIRAGLUTIDE (VICTOZA[®]), SEMAGLUTIDE (OZEMPIC[®])

- **INHIBITEURS DES SGLT-2 : GLIFOZINES :** EMPAGLIFOZINE (JARDIANCE[®]), DAPAGLIFOZINE (FORXIGA[®])

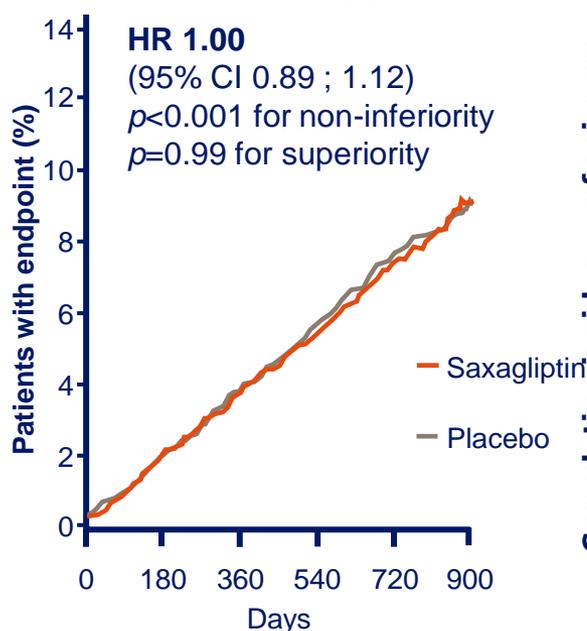
- **INSULINE :**

- **LENTE :** DETEMIR (LEVEMIR[®]), GLARGINE U100 (LANTUS[®]/ABASAGLAR[®]), GLARGINE U300 (TOUJEO[®]), DEGLUDEC (TRESIBA[®]), INSULATARD
- **RAPIDE:** ASPARTE (NOVORAPID[®]/ASPARTE SANOFI[®]/FIASP[®]/APIDRA[®]), LISPRO (HUMALOG[®]/LYUMJEV[®])
- **PREMIX :** NOVOMIX[®] (50/30) ET HUMALOGMIX[®] (25/50)

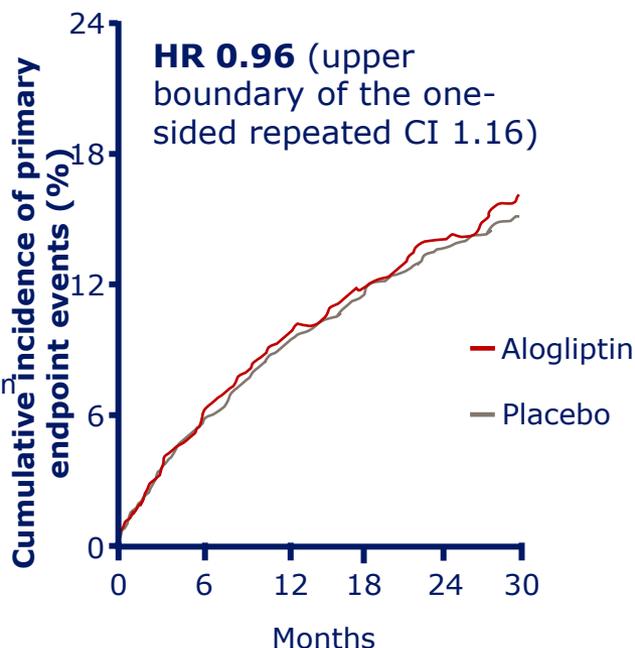
Etudes de sécurité CV pour les i-DPP4

Délais d'apparition du premier évènement cardiovasculaire fatal, IM non fatal ou AVC non fatal

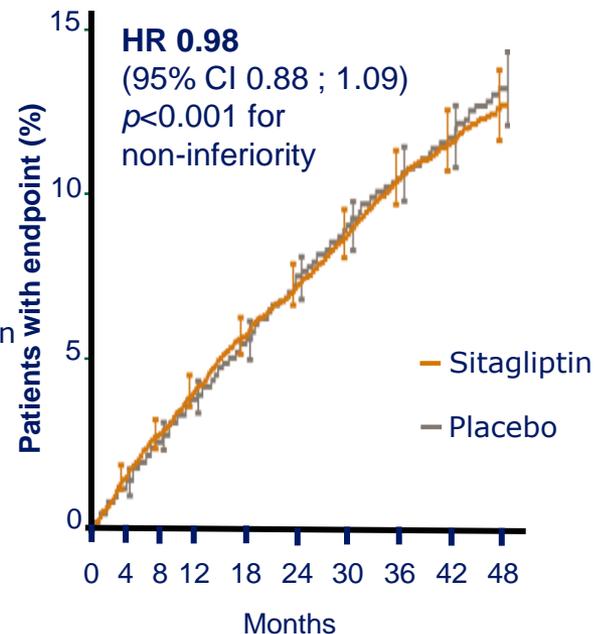
SAVOR-TIMI 53¹ –
SAXAGLIPTINE Onglyza



EXAMINE² - ALOGLIPTINE



TECOS³ † - SITAGLIPTINE Januvia

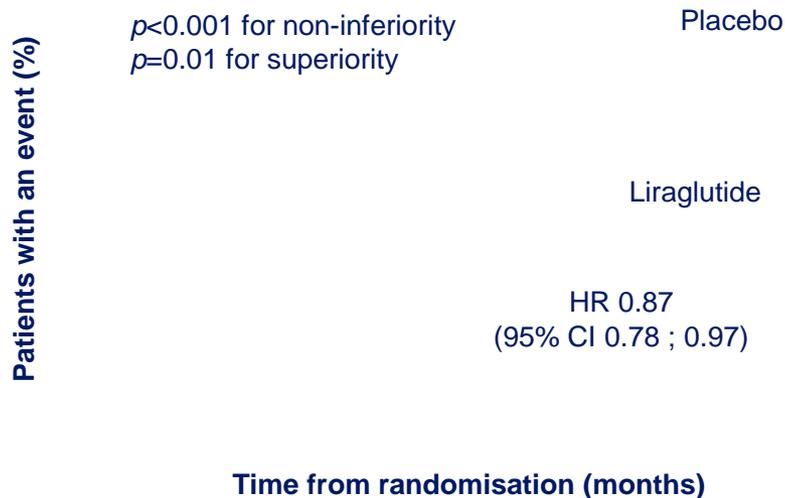


- *Ischaemic stroke for SAVOR-TIMI 53 and EXAMINE. †Primary outcome includes unstable angina requiring hospitalisation
- CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction

Les études sCV pour les analogues du GLP-1

LEADER¹

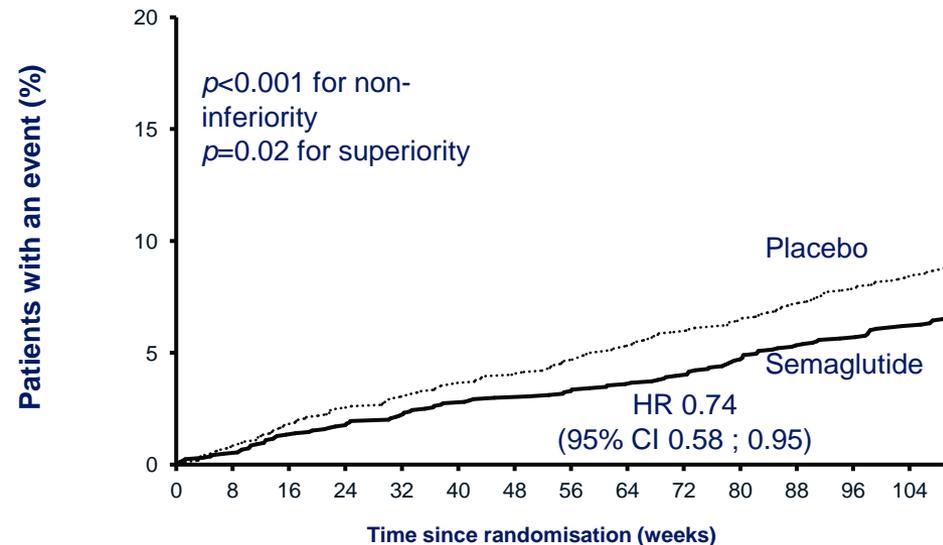
Time to first occurrence of CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke



LEADER is a post-approval CVOT with 1302 primary events

SUSTAIN 6²

Time to first occurrence of CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke



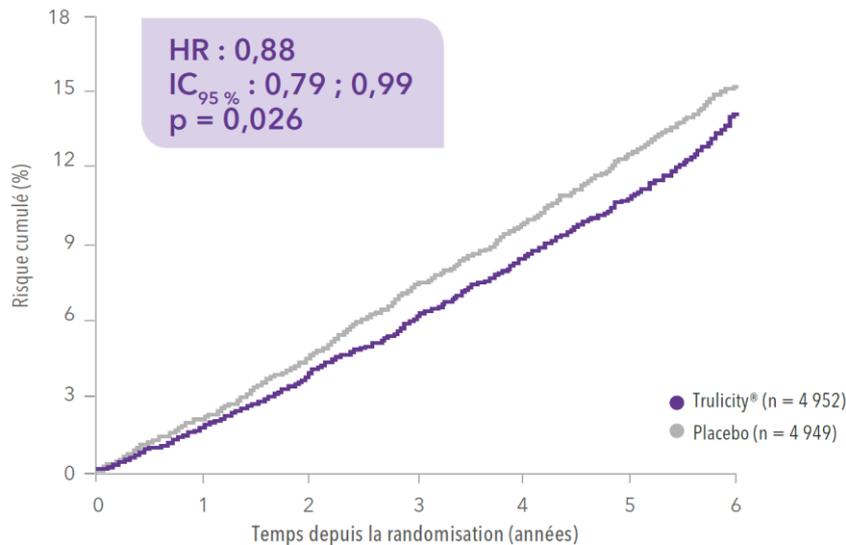
SUSTAIN 6 is a pre-approval CVOT with 254 primary events

- CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction

Les études sCV pour les analogues du GLP-1

REWIND

CRITÈRE PRINCIPAL D'ÉVALUATION : délai de survenue du premier évènement cardiovasculaire majeur (MACE-3) - infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et décès d'origine cardiovasculaire*



12 % de réduction du risque cardiovasculaire avec Dulaglutide® 1,5mg, *versus* placebo, en association au traitement standard ¹

La durée médiane de suivi était de 5,4 ans.
Les courbes de Kaplan-Meier commencent à diverger au cours de la 1^{ère} année. ¹

* Incluant les décès d'origine inconnue.

CLASSES THERAPEUTIQUES

- **INSULINOSENSIBILISATEUR :**
 - **BIGUANIDES :** METFORMINE®, STAGID®, GLUCOPHAGE®
- **INSULINOSECRETEURS :**
 - **SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS :** GLICLAZIDE (DIAMICRON)®, GLIMEPIRIDE (AMAREL®), GLIBENCLAMIDE (DAONIL®)
 - **GLINIDES :** REPAGLINIDE (NOVONORM®)
- **INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE:** ACARBOSE (GLUCOR®)
- ~~**GLITAZONES :** PIOGLITAZONE (ACTOS)®, ROZICLITAZONE (AVANDIA)®~~
- **INCRETINES :**
 - **INHIBITEURS DE LA DPP4 :** SITAGLIPTINE (JANUVIA®,XELEVIA®), SAXAGLIPTINE (ONGLYZA®), VILDAGLIPTINE (GALVUS®)
 - **ANALOGUES DU GLP-1 :** EXENATIDE (BYETTA®),EXENATIDE RETARD (BYDUREON®), DULAGLUTIDE (TRULICITY®), LIRAGLUTIDE (VICTOZA®), SEMAGLUTIDE (OZEMPIC®)
- **INHIBITEURS DES SGLT-2 :** GLIFOZINES : EMPAGLIFOZINE (JARDIANCE®), DAPAGLIFOZINE (FORXIGA®)
- **INSULINE :**
 - **LENTE :** DETEMIR (LEVEMIR®), GLARGINE U100 (LANTUS®/ABASAGLAR®), GLARGINE U300(TOUJEO®), DEGLUDEC (TRESIBA®), INSULATARD
 - **RAPIDE:** ASPARTE (NOVORAPID®/ASPARTE SANOFI®/FIASP®/APIDRA®), LISPRO (HUMALOG®/LYUMJEV®)
 - **PREMIX :** NOVOMIX® (50/30) ET HUMALOGMIX® (25/50)

Les inhibiteurs des SGLT2

Une nouvelle voie
thérapeutique

Mécanismes d'action principaux des traitements du DT2

Biguanides

Diminuent la production hépatique du glucose et augmentent sa captation par les tissus



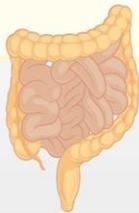
Sulfamides et glinides

Augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques



Inhibiteurs de l' α -glucosidase

Retardent la digestion et l'absorption du glucose intestinal



Inhibiteurs de la DPP-4

Prolongent l'action de la GLP-1 endogène stimulant la sécrétion d'insuline
Suppriment la sécrétion de glucagon



Analogues du GLP-1

Améliorent la sécrétion d'insuline glucose dépendante
Suppriment la sécrétion de glucagon
Ralentissent la vidange gastrique

DPP-4 : Dipeptyl peptidase-4.
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1.
T2DM : Type 2 diabetes mellitus.

Adapté de Cheng AY, et al. CMAJ 2005; 172:312-226

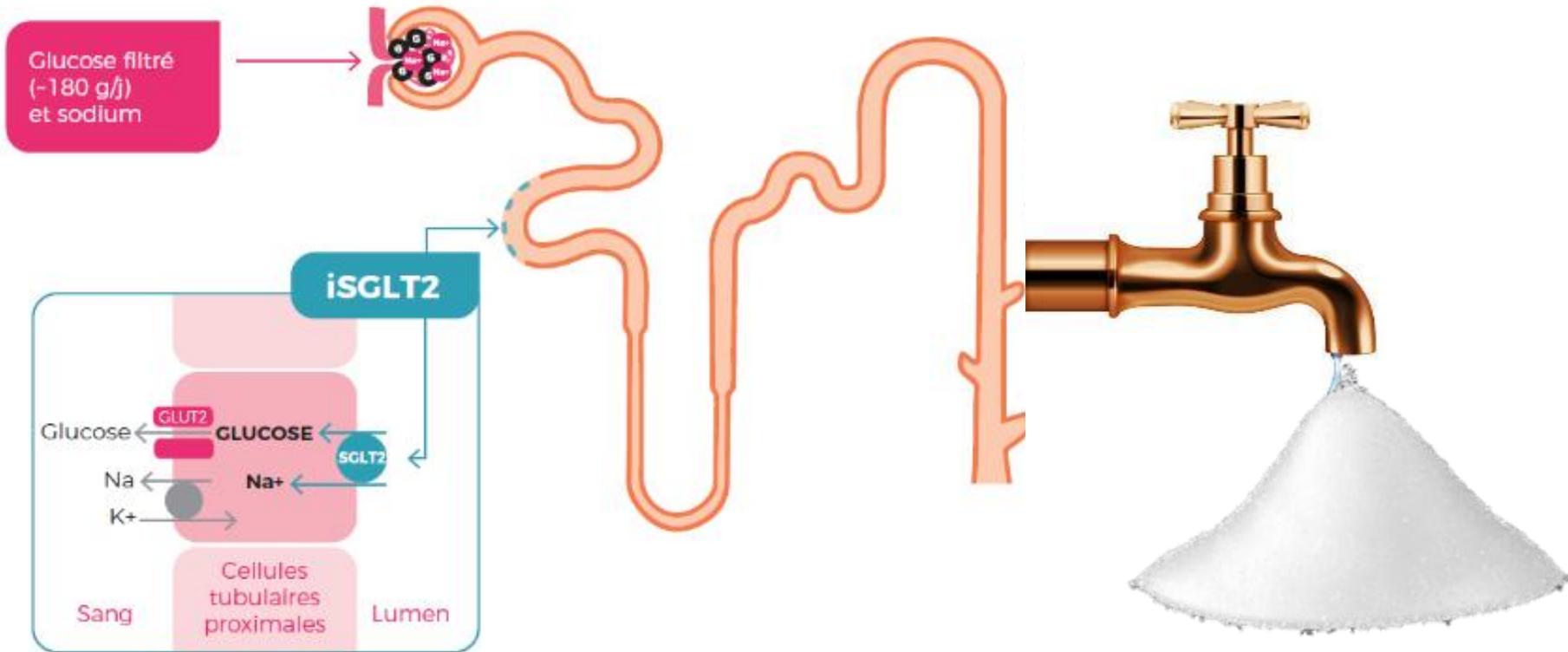
Inhibiteurs de la SGLT-2 :

Augmentent l'excretion urinaire du glucose



LES iSGLT2 ENTRAÎNENT

L'EXCRÉTION DE GLUCOSE, DE SODIUM
ET D'EAU DANS LES URINES...



Bakris GL et al. Kidney Int 2009 ; 75:1272

i-SGLT2 : effets métaboliques

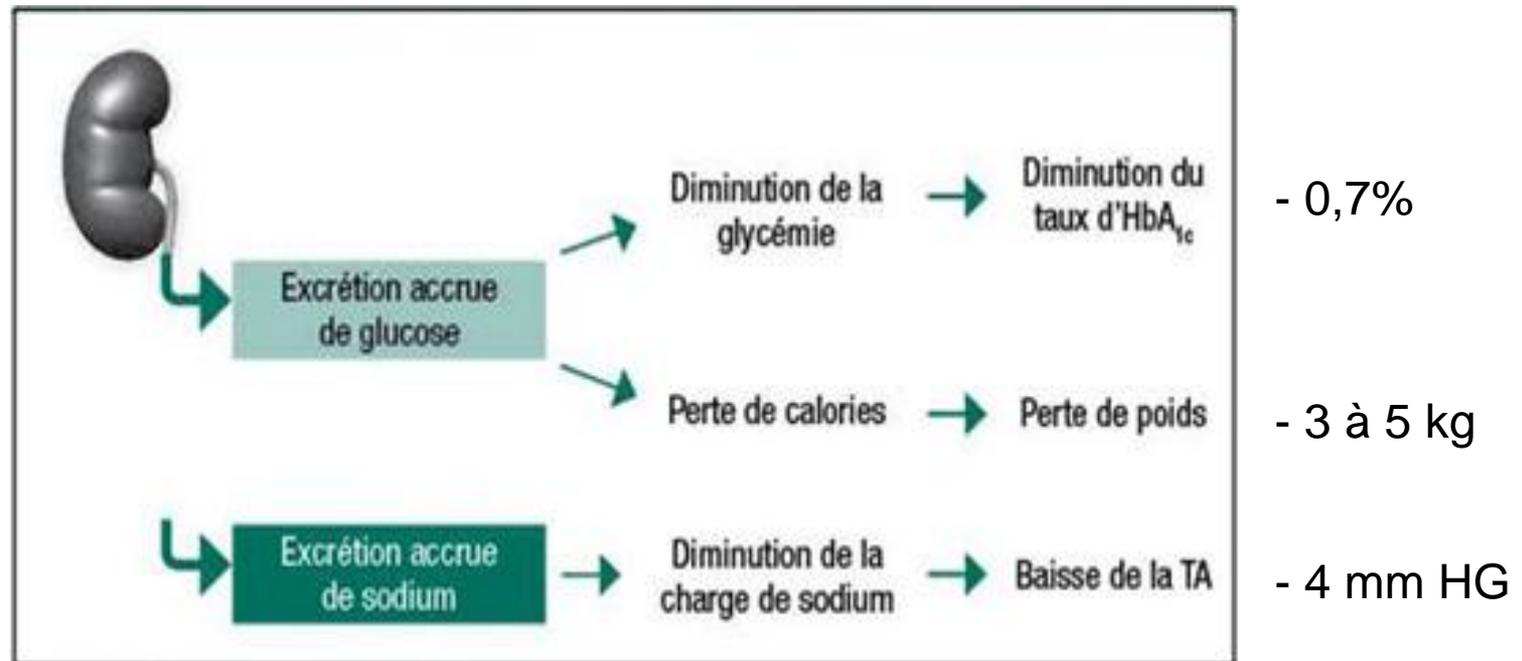
Glycémie > 0,80 g/l



Glycosurie induite :
70 à 80 g/j⁹



Effets métaboliques attendus des i-SGLT2...



D'après Wilding J. CODHy 2012.

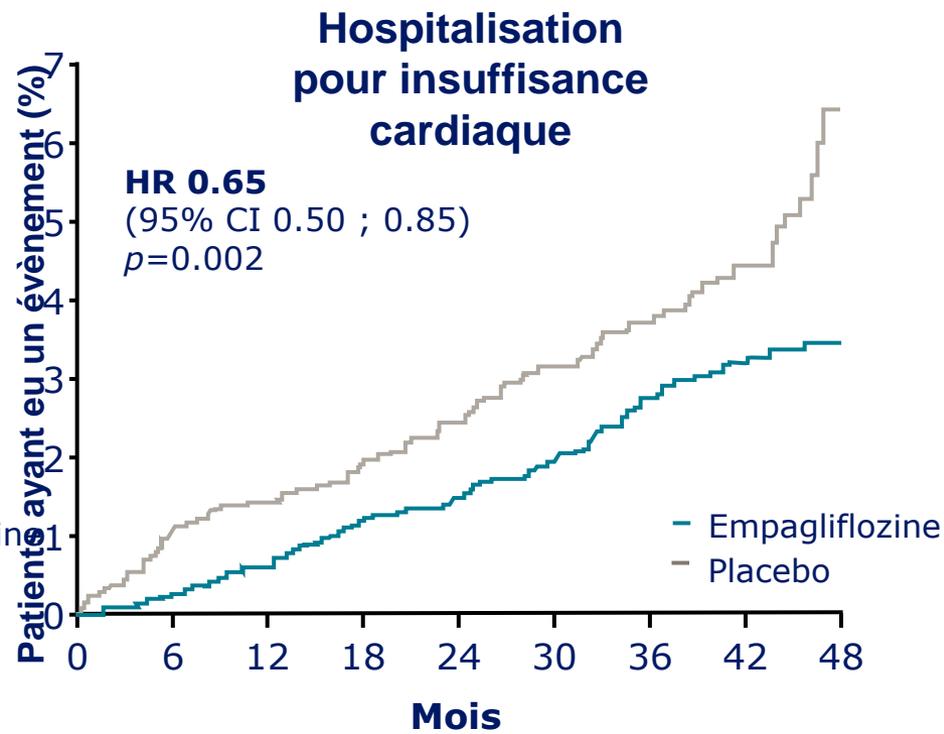
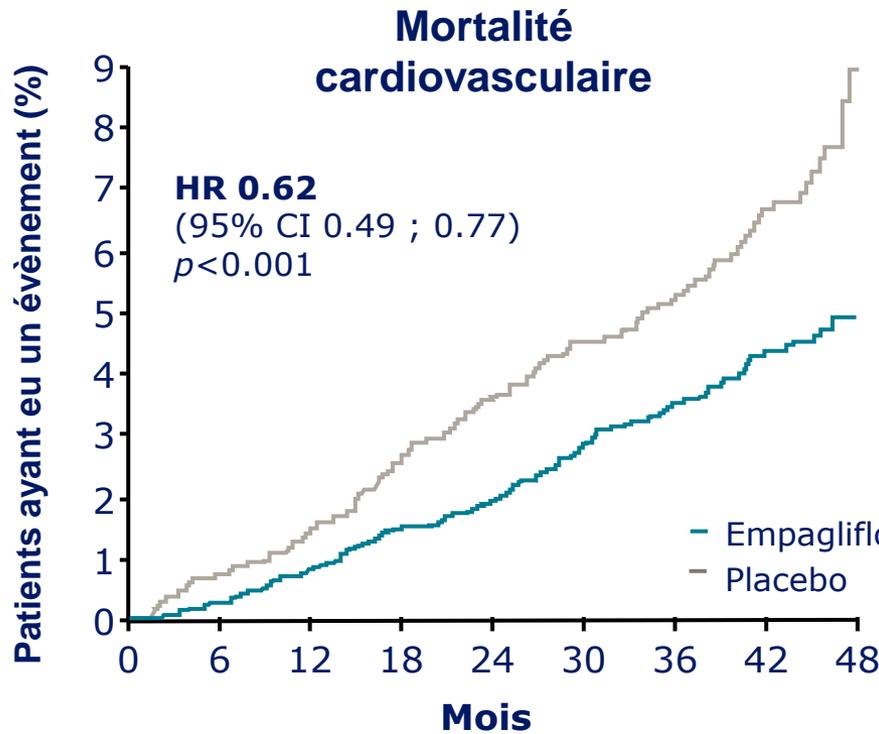
Les inhibiteurs de la SGLT-2, au delà du diabète....

Une classe prisée des :

- Diabétologues (mais pas que...)
- Cardiologues
- Néphrologues



Les études de sécurité des i-SGLT-2: EMPA-REG OUTCOME

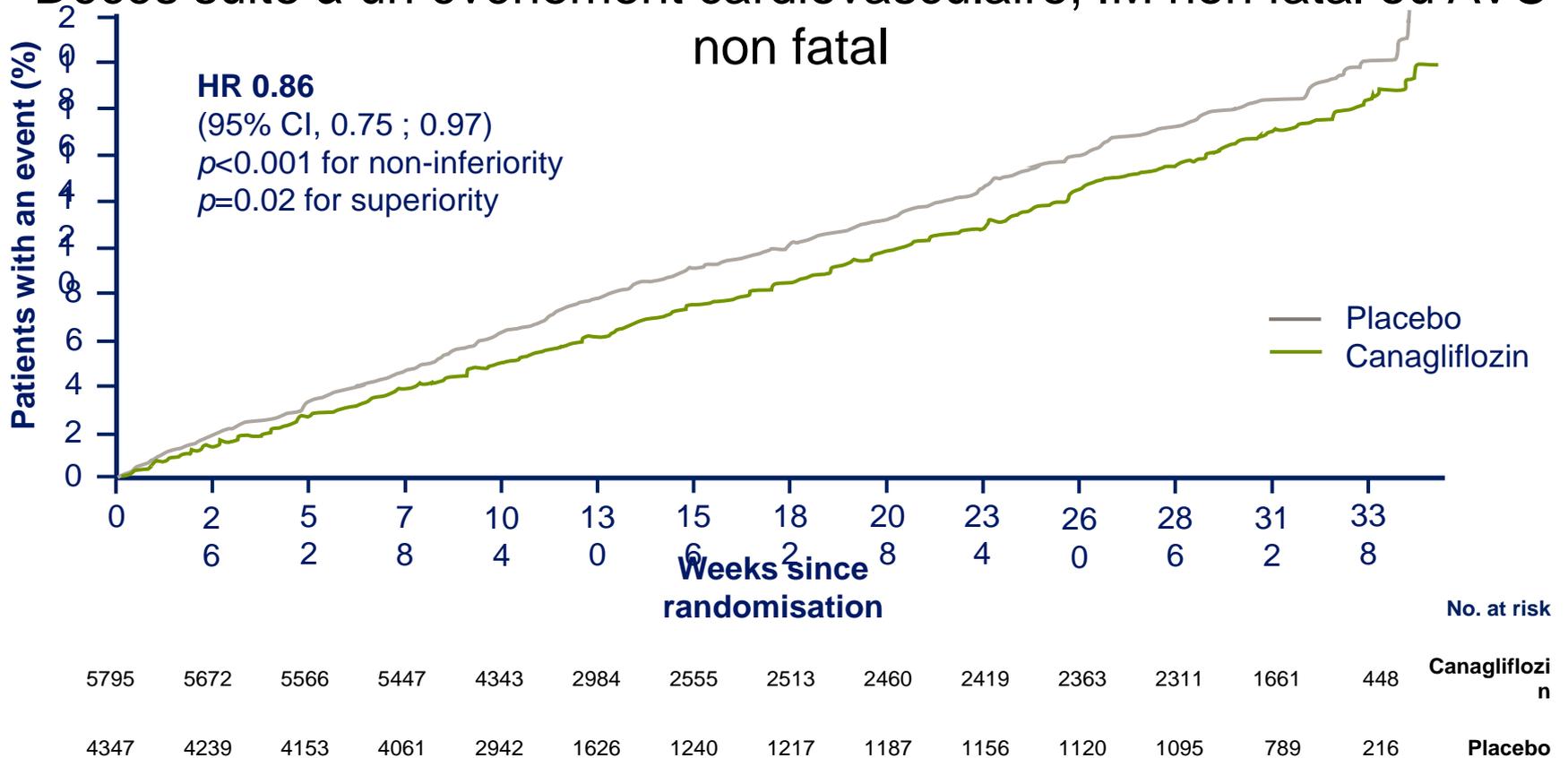


No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empa	4687	4650	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placeb	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

■ CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Empa, empagliflozin; HF, heart failure; HR, hazard ratio; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor

Les études de sécurité CV des i-SGLT-2: CANVAS/CANVAS-R

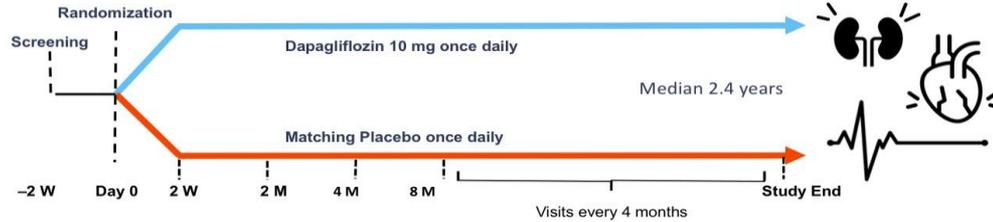
Décès suite à un évènement cardiovasculaire, IM non fatal ou AVC non fatal



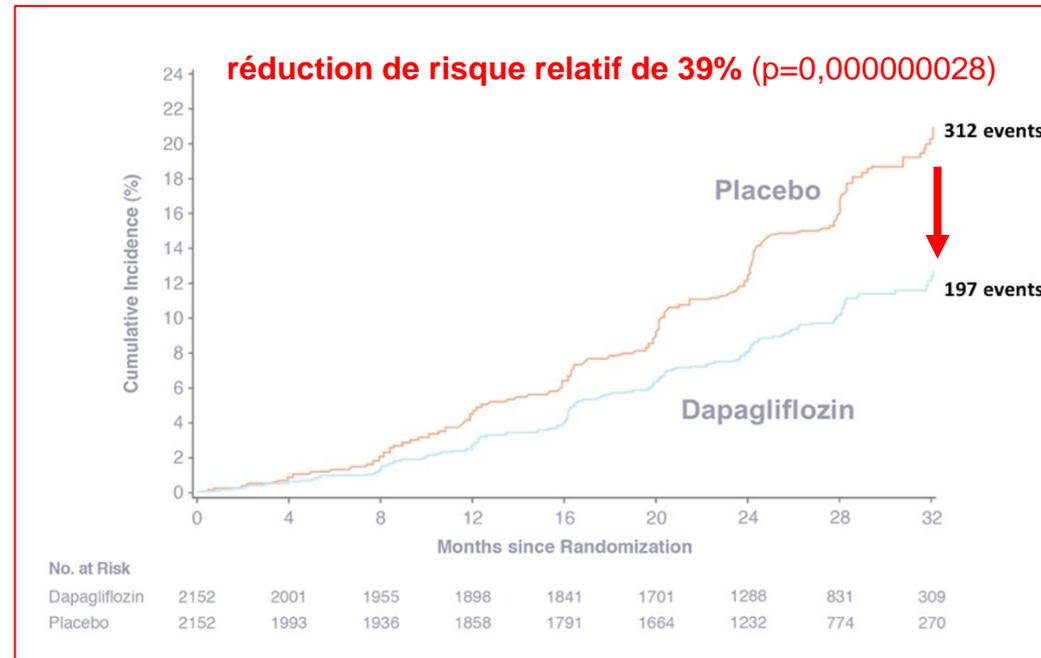
- HR and 95% CI for the primary outcome were estimated using Cox regression models with stratification according to trial and history of CVD for all canagliflozin groups combined versus placebo. Analyses are based upon the full integrated data set comprising all participants who underwent randomisation
- CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor

DAPA- CKD

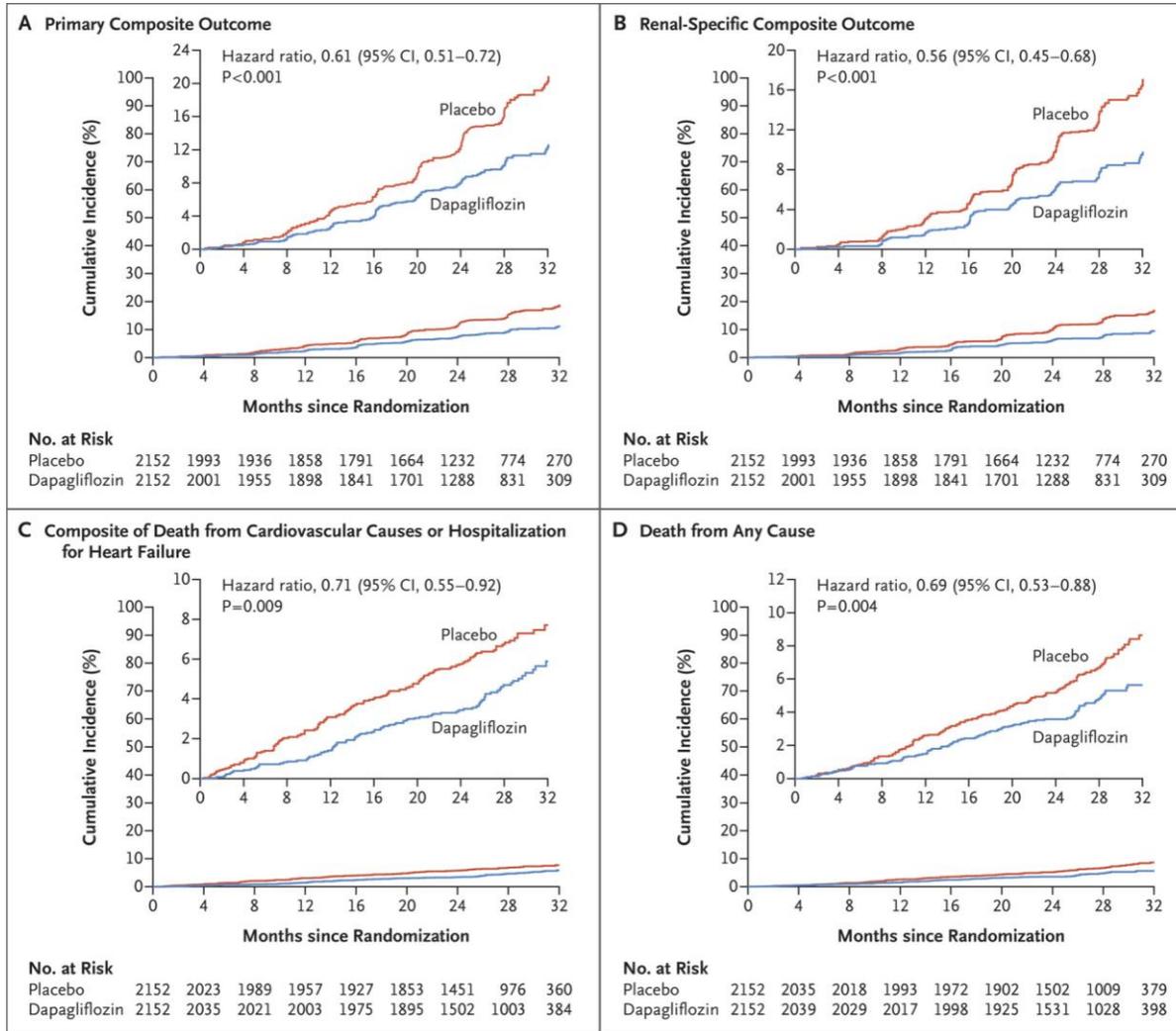
DT2 et non DT2 avec IR
Et microalbuminurie +



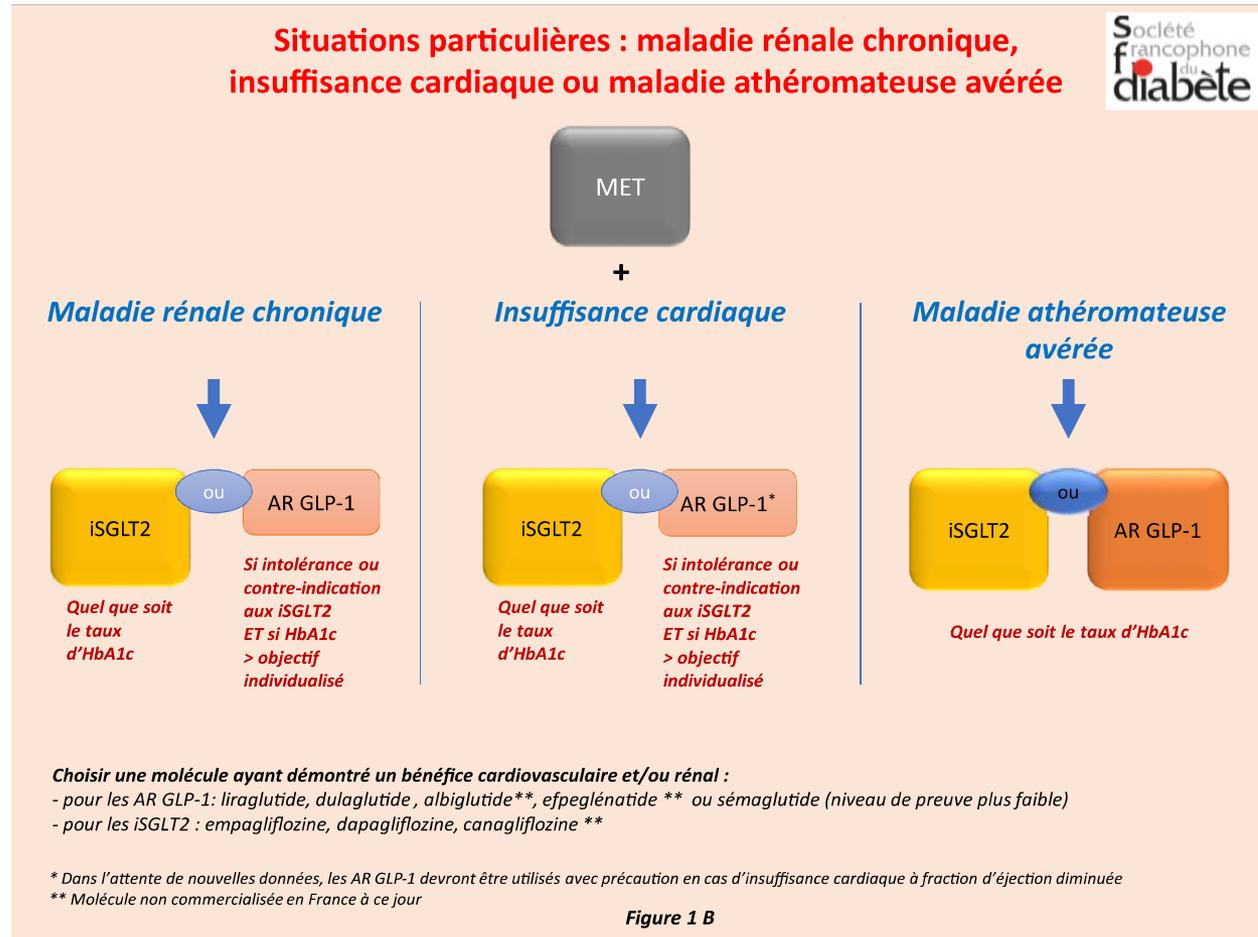
Critère principal :
Critère Composite
de diminution > 50 % du DFG,
de survenue d'une IRC terminale,
de décès par maladie rénale ou
cardiovasculaire



DAPA-CKD



Le choix du traitement : un nouveau paradigme



Les nouvelles recommandations* donnent la priorité à la diminution du risque CV par rapport à la diminution de la glycémie



EASD
European Association
for the Study of Diabetes

Consensus ADA/EASD Octobre 2018

- **Recommendation:** Assess established CVD as the 1st step in 2nd line treatment decision making. Use a **GLP-1 RA or an SGLT-2i** with a proven CV benefit
- **Target population:** type 2 diabetes and established CVD



2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of CVD Mars 2019

- **Recommendation:** Initiation of a **GLP-1 RA or an SGLT-2i** as **second-line** treatment to improve glycemic control and reduce CVD risk
- **Target population:** type 2 diabetes and ASCVD risk



EASD
European Association
for the Study of Diabetes

2019 ESC/EASD Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes, and CVD Août 2019

- **Recommendation:** Initiate a **GLP-1 RA or SGLT-2i** as a **first line treatment option in drug-naïve patients** and in patients already on metformin
- **Target population:** type 2 diabetes and ASCVD or high/very high risk of CVD



EASD
European Association
for the Study of Diabetes

Consensus ADA/EASD Décembre 2019

- **Recommendation:** The decision to treat with a **GLP-1RA or SGLT2i** to reduce MACE, hHF, CV death or CKD progression should be considered **independently of baseline HbA1c**
- **Target population:** High-risk individuals with type 2 diabetes

Les recommandations de la HAS 2013 sont les seules opposables

*Examples of medical guidance/guidelines— list not exhaustive. ACC, American College of Cardiology; ADA, American Diabetes Association; AHA, American Heart Association; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; EASD, European Association for the Study of Diabetes. 50. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. ePub ahead of print. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. 51. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018. 52. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018; 61:2461–2498. 55. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease, 2019. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010> Last accessed: September 2019. 56. Cosentino F, et al. *European Heart Journal* ehz486, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.

En conclusion

- Prise en charge globale : plus uniquement sous l'unique angle de l'HbA1c...
 - Le patient et ses autres pathologies vont guider l'objectif glycémique à atteindre et le choix des thérapeutiques :
 - Maladies cardiovasculaires ?
 - Insuffisance cardiaque ?
 - Maladie rénale chronique : Insuffisance rénale et/ou protéinurie ?
-

LES AUTRES NOUVEAUTÉS

■ EN BREF...

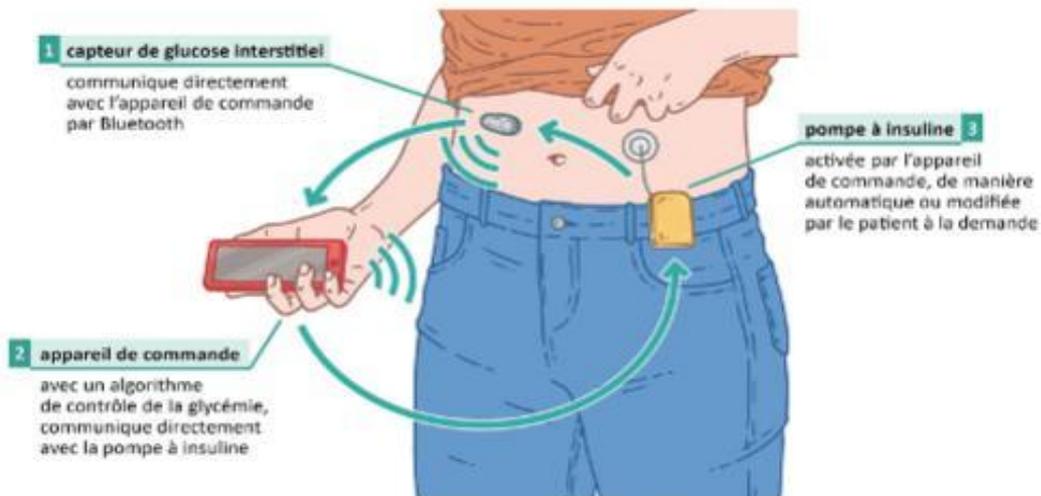


L'arrivée des boucles fermées...

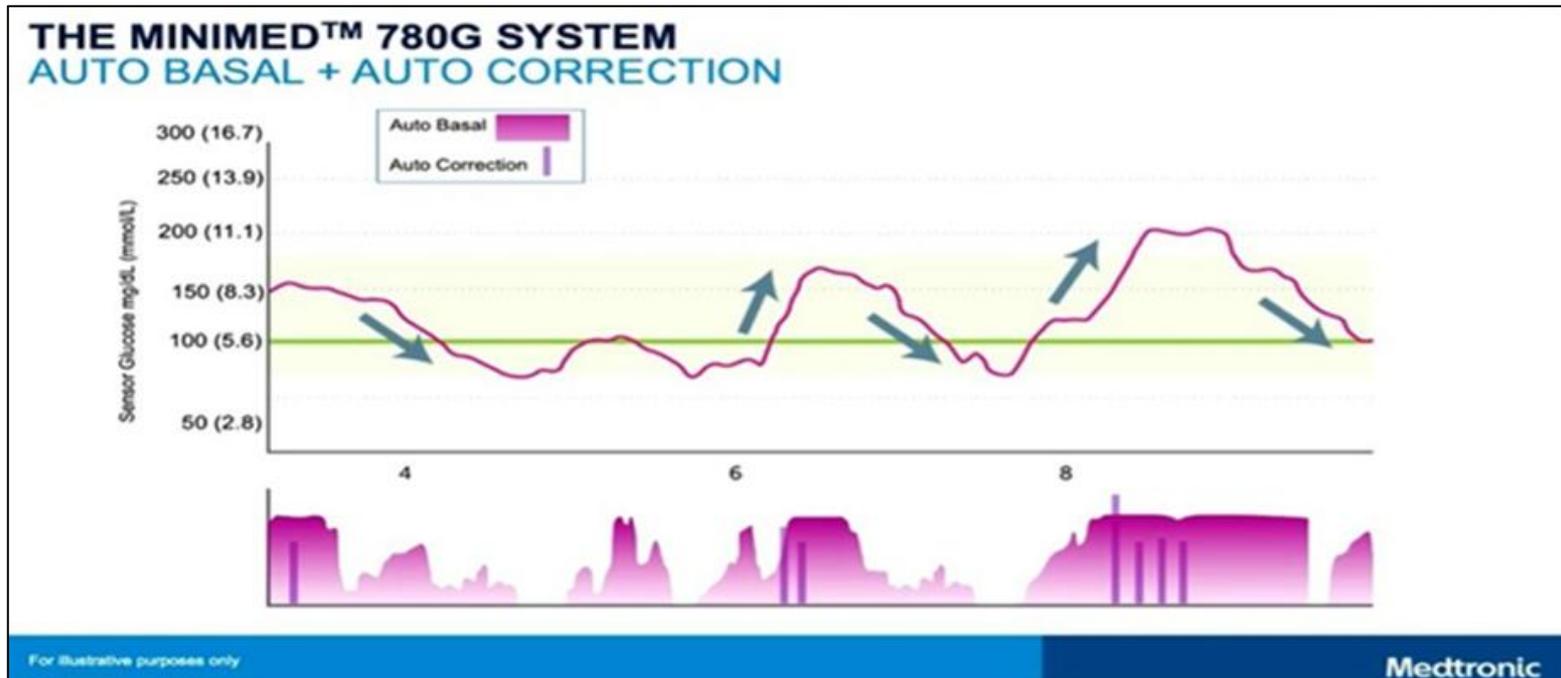


LA BOUCLE FERMÉE

« BOUCLE FERMÉE » À TROIS COMPOSANTS



LA BOUCLE FERMÉE



BF : INDICATIONS CHEZ L'ADULTE

- **Prérequis:**

- DT1 depuis au moins 6 mois
- Éducation au comptage des glucides
- Maîtrise de la pompe et du capteurs (deux périodes de 15 jours minimum)
- Engagement du patient à respecter le parcours de soin spécifique

Objectifs métaboliques (HbA_{1c}, temps dans la cible, temps en hypoglycémie, temps en hyperglycémie) des recommandations [4,73,74] non atteints

et/ou

Qualité de vie altérée (par les contraintes de la gestion du diabète au quotidien et/ou par la charge mentale du diabète)

BF: INDICATIONS CHEZ L'ENFANT

- **Prérequis:**

- DT1
- Âge : 6-18 ans
- Pompe depuis > 6 mois
- Maîtrise du CGM
- Maîtrise du comptage des glucides
- Information éclairée et engagement parents/enfants à suivre les formations et à adhérer au suivi spécifique

Critères

Objectifs ISPAD et consensus international métaboliques et/ou de qualité de vie non atteints

- ISPAD 2018 [84] : $HbA_{1c} < 7\%$ chez les patients ayant accès à des soins complets
- International consensus on TIR [4] : TIR (Time In Range) 70-180 mg/dL > 70 %, TBR (Time Below Range) < 70 mg/dL < 4 %, GV (Glycemic Variability) < 36 %

TEMPO[®] : exemple de stylo « connecté »



Freestyle libre 2[®]



↑ Sensibilité
☞ Alarmes



FREESTYLE LIBRE 3...

The background features a series of concentric circles in shades of blue and grey, creating a tunnel-like effect. A solid blue horizontal band crosses the middle of the image.

The End

Merci pour

votre attention