

NOUVEAUTÉS DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE EN 2018

Villa Beauregard
Mercredi 11 décembre 2018

Docteur Coupez Ludovic
Médecin Nutritionniste
YUTZ

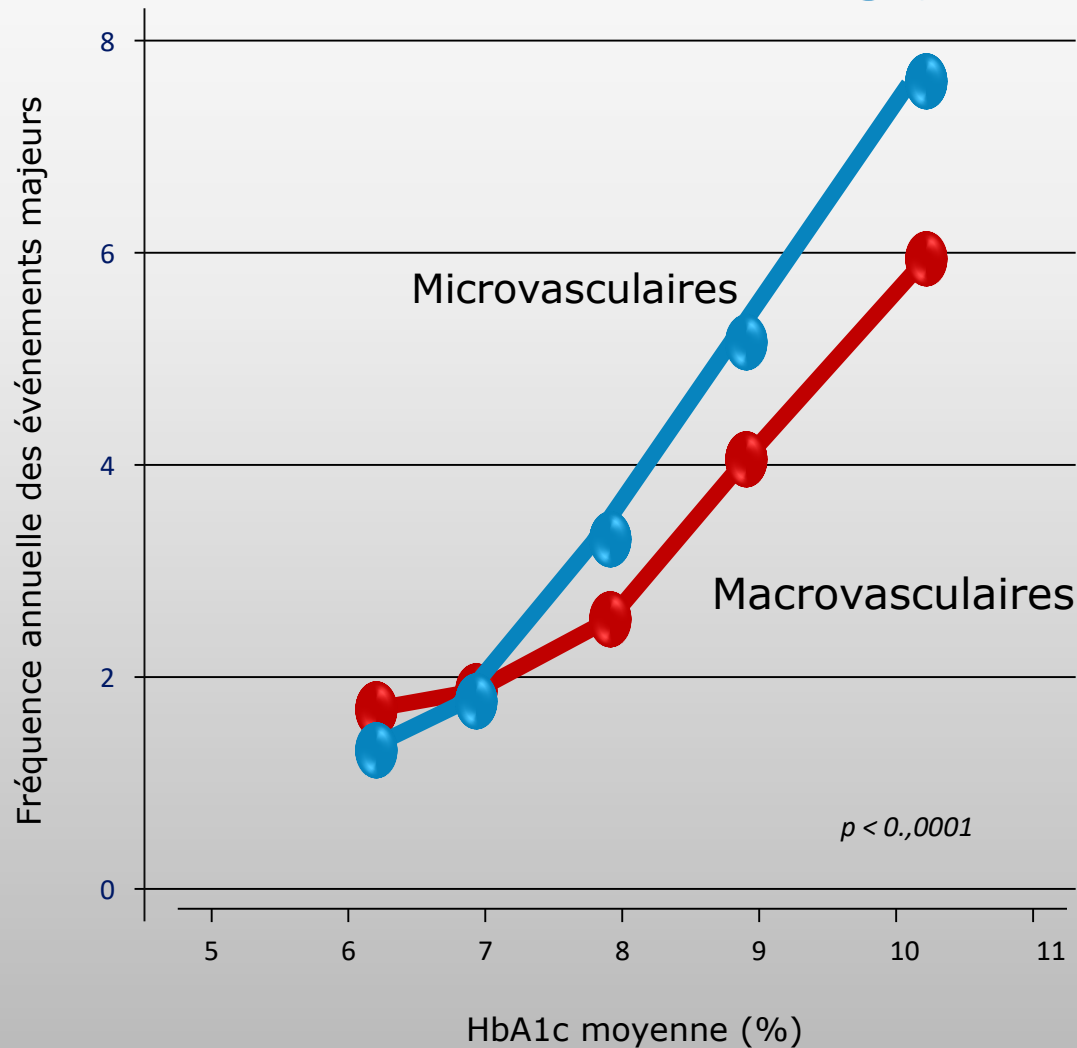
Praticien Attaché
Service d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition
CHR Metz-Thionville

SOMMAIRE

- Objectifs glycémiques et stratégies médicamenteuses
- Sécurité cardiovasculaire des nouveaux ADO
- Nouveautés thérapeutiques :
 - Analogues du GLP-1 :
 - Dulaglutide
 - Sémaglutide
 - Inhibiteurs des SGLT-2
 - Insuline :
 - DEGLUDEC : Tresiba®
 - GLARGINE U 300 : Toujeo®
 - FIASP®

OBJECTIFS GLYCÉMIQUES
STRATÉGIES MÉDICAMENTEUSES
DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

Un risque de complications lié au niveau de glycémie



ADVANCE →

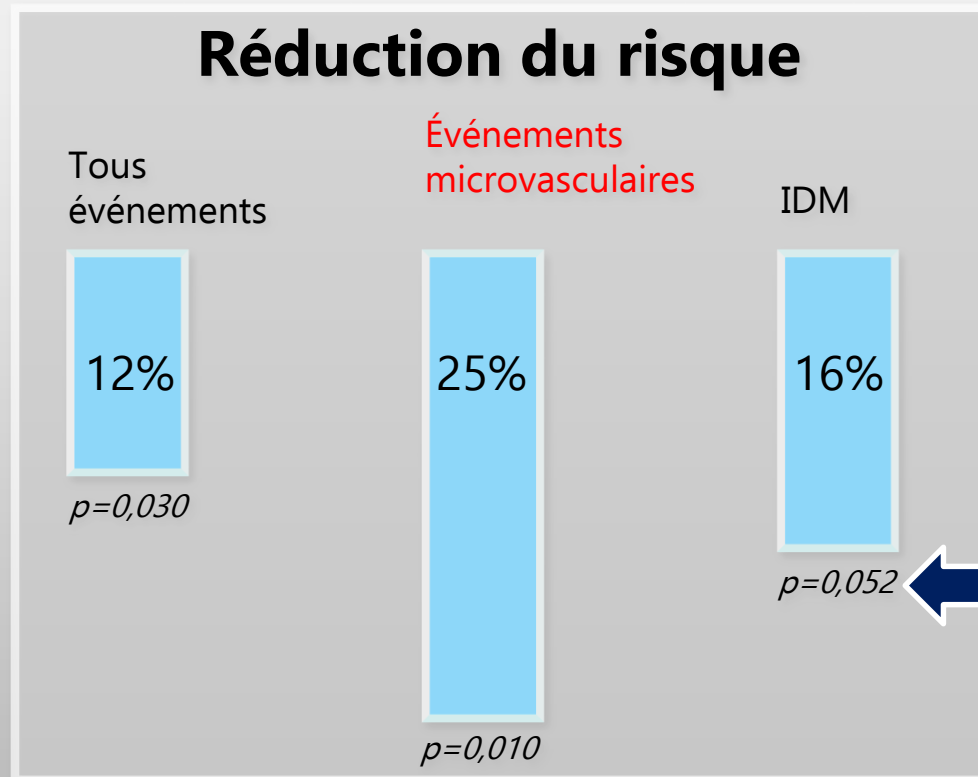
Cible :
HbA1c \leq 6,5%
POUR TOUS
???

Un risque réduit par le contrôle glycémique intensif chez les personnes avec un DT2 récent

UKPDS : étude prospective du diabète au Royaume Uni

**DT2 nouvellement
diagnostiqué**

**Traitement
intensif de la
glycémie :
HbA1c 7,0 vs 7,9%**

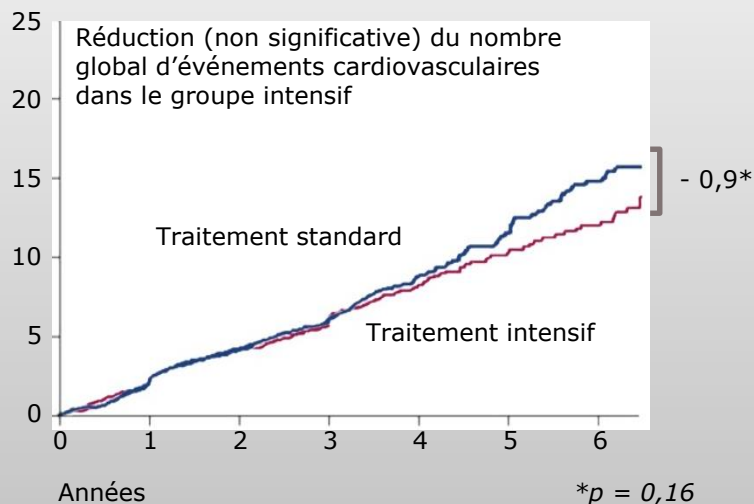


Traitement intensif et mortalité en cas de DT2 ancien et compliqué



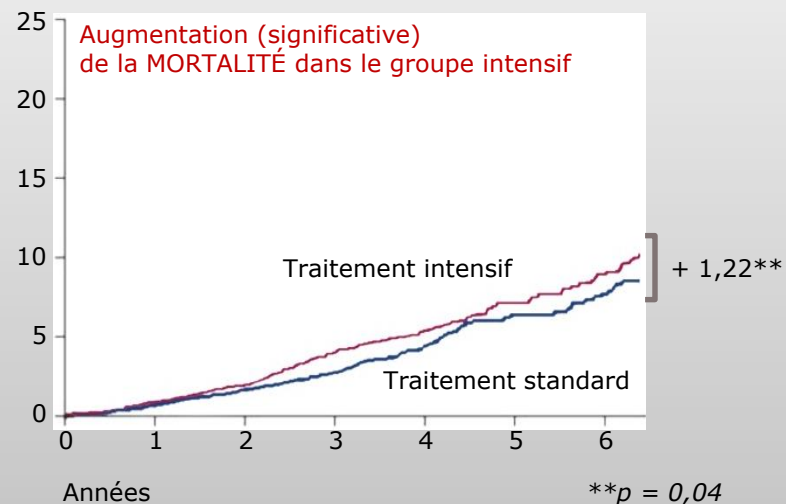
Critère principal : tout événement CV

% patients HR (95% CI) 0.90 (0.78–1.04)



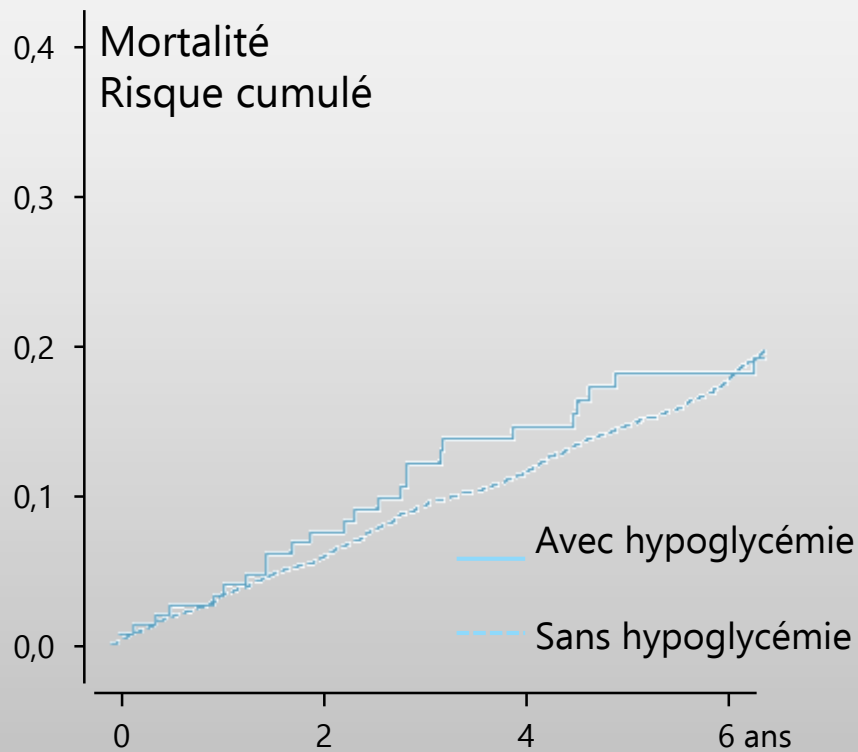
Mortalité globale

% patients HR (95% CI) 1.22 (1.01–1.46)

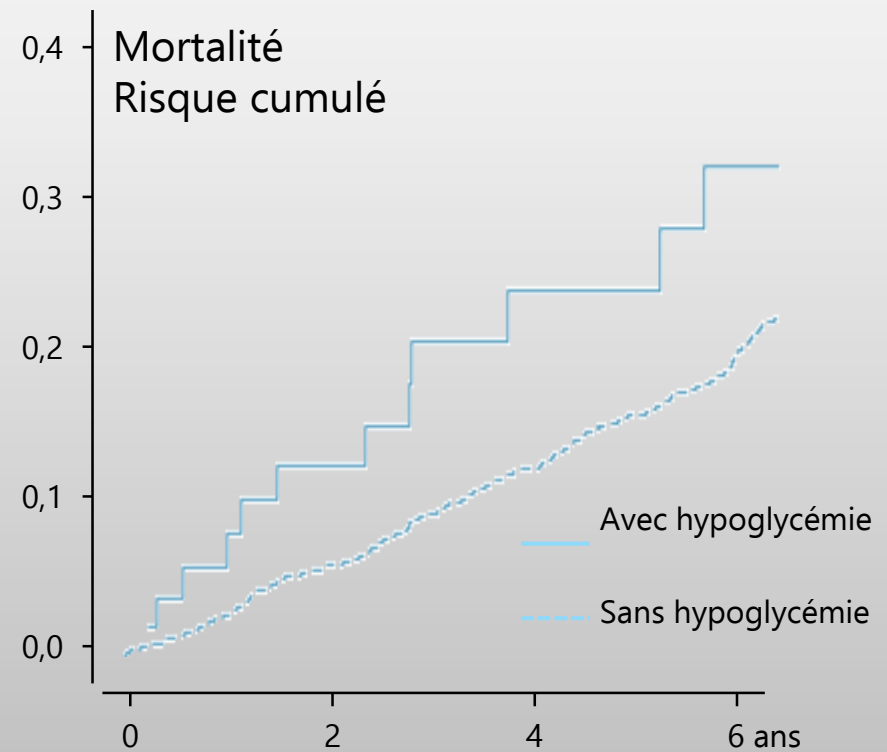


Effet délétère des hypoglycémies en cas de risque cardiovasculaire élevé

Faible risque cardiovasculaire





Risque cardiovasculaire élevé



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**

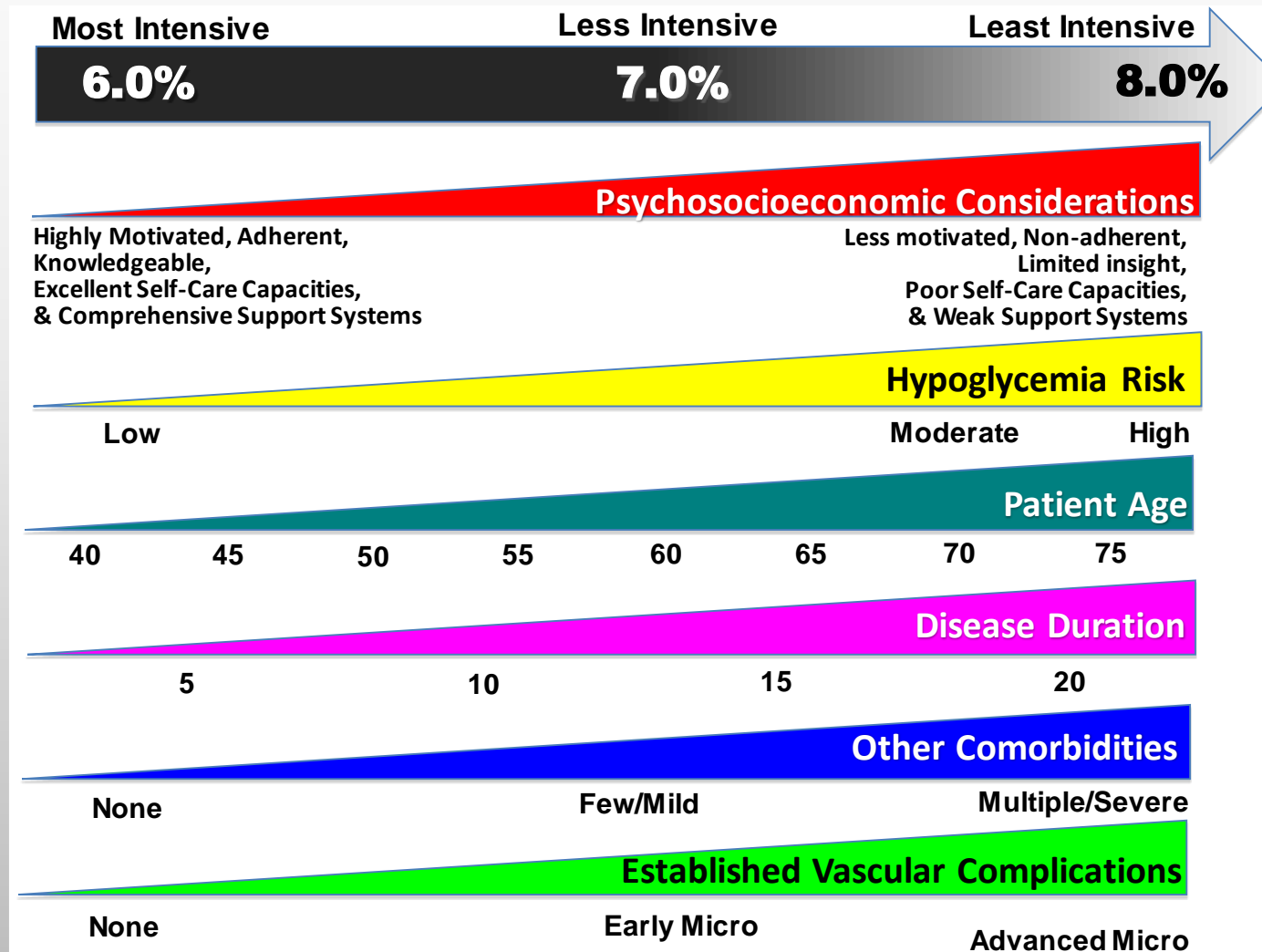
REFERENTIEL SFD (octobre 2017)

Objectifs glycémiques 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 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L
Patients avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme évoluée ³	≤ 8 %

³ Infarctus 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).

Objectifs individualisés



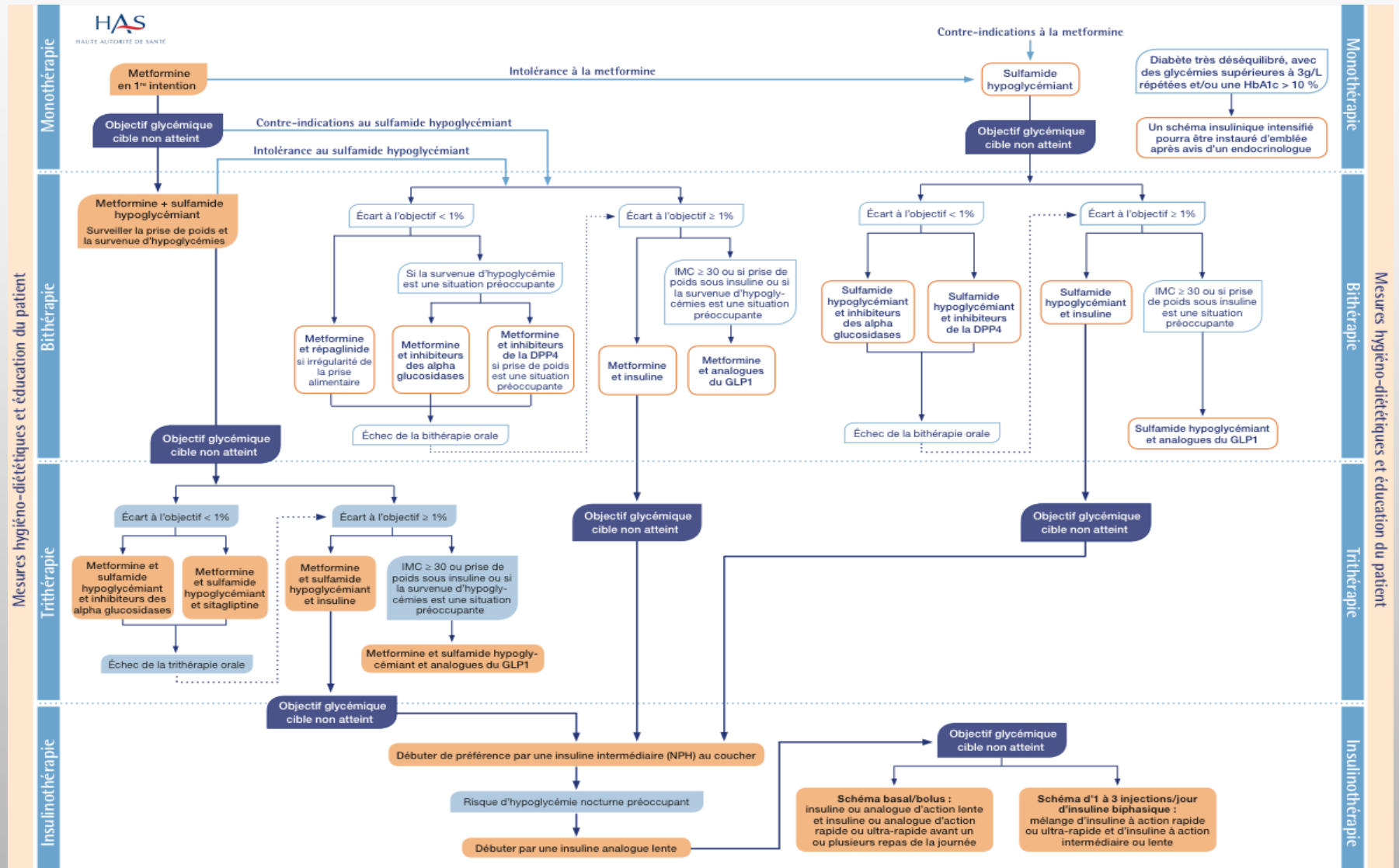
STRATEGIE MEDICAMENTEUSE

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Avantages et inconvénients des différentes classes thérapeutiques

	Metformine	SH	IDPP4	aGLP1	Insuline
Baisse HbA1c attendue	< 1%	≥ 1%	< 1%	≥ 1%	> 1%
Hypoglycémie	Risque faible	Risque modéré	Risque faible	Risque faible	Risque élevé
Poids	Perte	Gain	Neutre	Perte	Gain
Effets secondaires	Troubles digestifs	Hypoglycémies	Peu fréquent	Nausées en début de traitement	Hypoglycémies
	Inhibiteurs α Glucosidases 0,2-0,3% Risque faible	} Troubles digestifs			

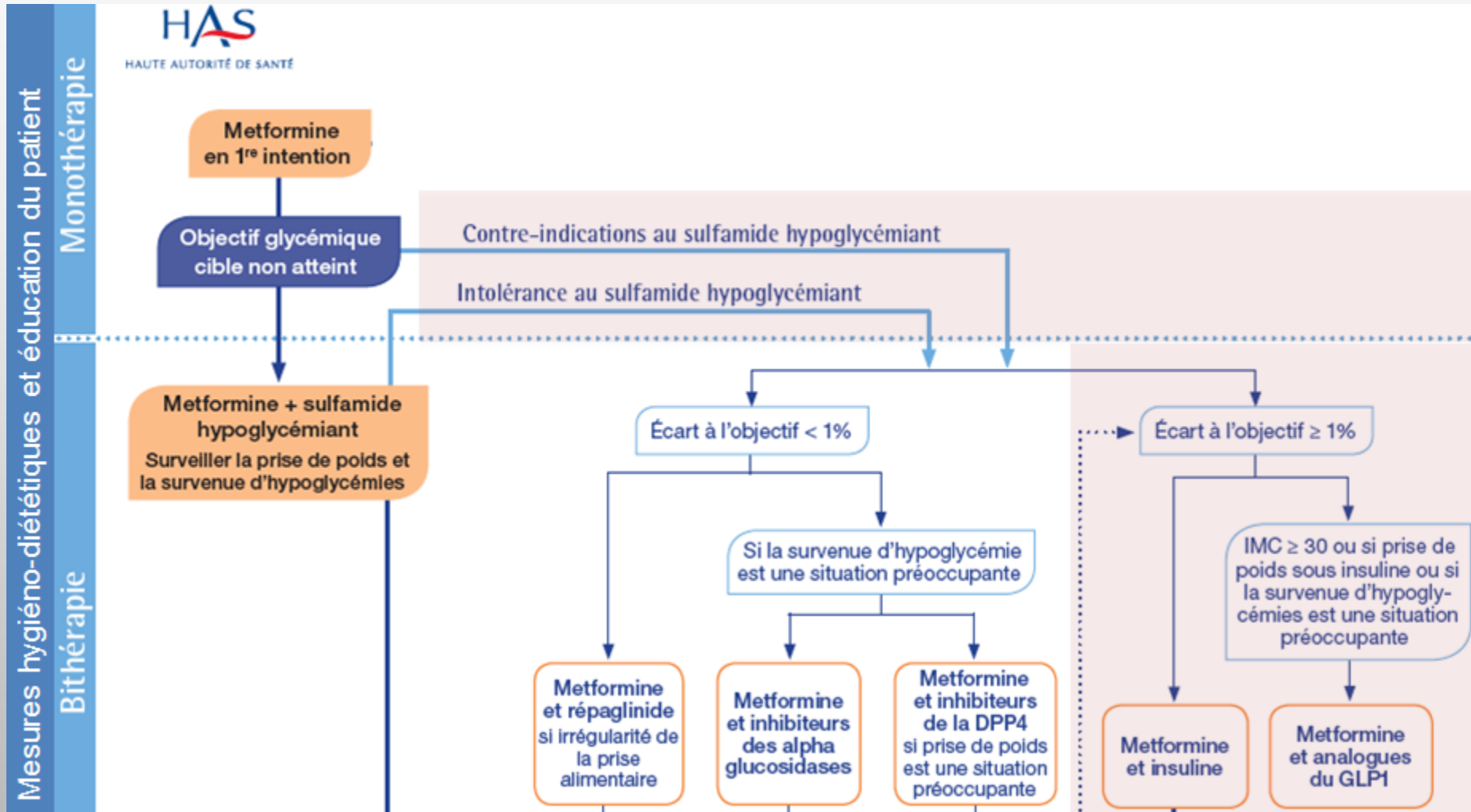
Prise en charge Stratégie médicamenteuse chez le DT2



(d'après les recommandations HAS 2013)

Recommandations HAS/ANSM 2013

Conduite à tenir si contre-indications ou intolérance aux sulfamides hypoglycémiant



ALLELUIA

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



MONOTHÉRAPIE

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.

BITHÉRAPIE

Monothérapie

METFORMINE

Bithérapie initiale

METFORMINE
+ inhibiteur de la DPP4
(iDPP4)

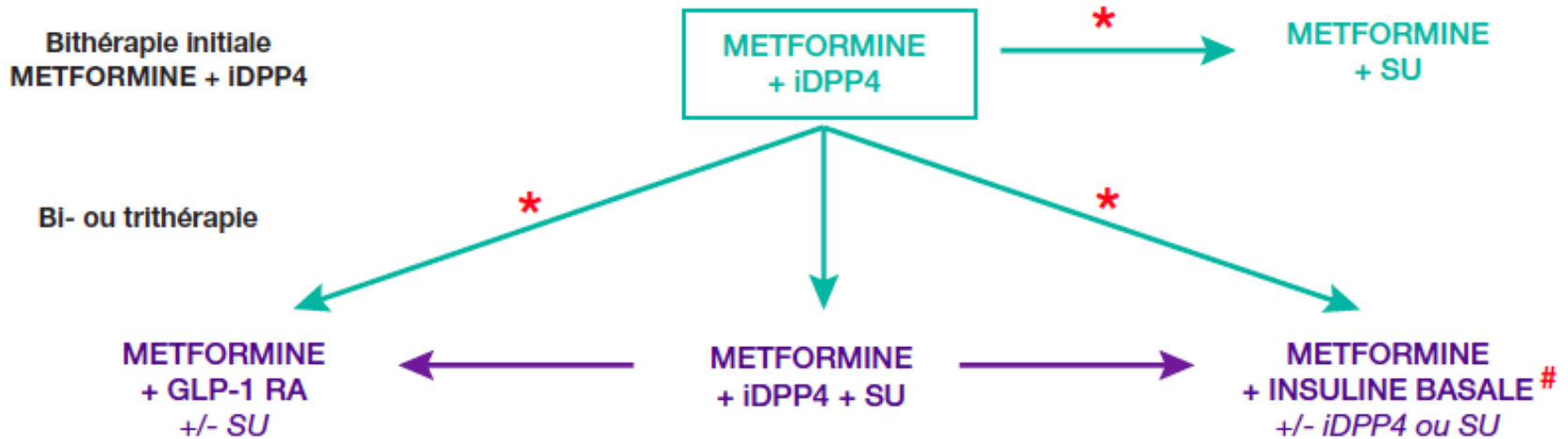
METFORMINE
+ SULFAMIDE (SU)

METFORMINE
+ agoniste des
récepteurs du GLP-1
(GLP-1 RA)

METFORMINE
+ autres options
(IAG, répaglinide, insuline)

- 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
- Metformine : dose maximale tolérée
- Bithérapie d'emblée possible $HbA_{1c} > 9\%$
- Insulinothérapie d'emblée indiquée si $HbA_{1c} > 10\%$ et syndrome cardinal/hypercatabolisme/hyperosmolarité ou si cétonurie/cétonémie
- iDPP4 bithérapie préférentielle (absence d'hypoglycémie, neutralité pondérale, sécurité cardiovasculaire, « combos » avec metformine)
- GLP-1 RA envisageable si $IMC \geq 30\text{ kg/m}^2$ et/ou prévention cardiovasculaire secondaires (liraglutide dans ce cas)

BI- ou TRI-THÉRAPIE



- 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
- * Règle d'arrêt pour les iDPP4 : 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)
- * En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline (voir Avis n°16)
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémifiants après initiation de l'insulinothérapie basale (Avis n°17)
- Préférer un GLP-1 RA si IMC ≥ 30 kg/m² et/ou prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)

BI- ou TRI-THÉRAPIE

Bithérapie initiale
METFORMINE + SU

METFORMINE
+ SU

¥

METFORMINE
+ iDPP4

Bi- ou trithérapie

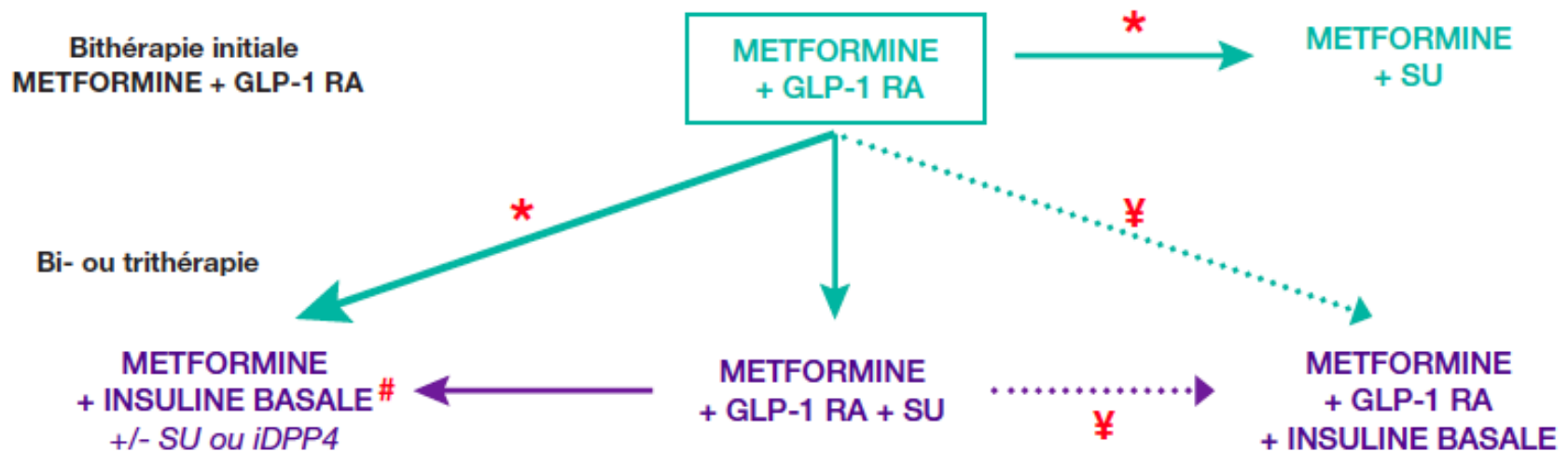
METFORMINE
+ GLP-1 RA
+/- SU

METFORMINE
+ iDPP4 + SU

METFORMINE
+ INSULINE BASALE #
+/- SU ou iDPP4

- 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
- * Règle d'arrêt pour les sulfamides : 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) **OU** hypoglycémies répétées ou sévères
- ▼ Alternative possible en cas d'hypoglycémies répétées ou sévères sous sulfamides
- En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline (voir Avis n°16)
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémifiants après initiation de l'insulinothérapie basale (Avis n°17)
- Préférer un GLP-1 RA si IMC ≥ 30 kg/m² et/ou prévention cardiovasculaire secondaire (tiraglutide dans ce dernier cas)

BI- ou TRI-THÉRAPIE



- 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

* Règle d'arrêt pour les 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)

• En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline (voir Avis n°16)
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémiant après initiation de l'insulinothérapie basale (Avis n°17)

• Conserver le GLP-1 RA en association à l'insuline uniquement s'il a permis de maintenir une perte de poids cliniquement significative (≥ 5 % du poids initial) et/ou chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce derniers cas)

- Préférer un GLP-1 RA si IMC ≥ 30 kg/m² et/ou prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)

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)

Fonction rénale et utilisation des ADO

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



Pas de changement de dose



Réduction de la dose



Non indiqué

INTENSIFICATION INSULINE

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

CLASSES THERAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DU DT2 **LES NOUVEAUTÉS**

ANALOGUES DU GLP-1

Voie du GLP-1 : application thérapeutique

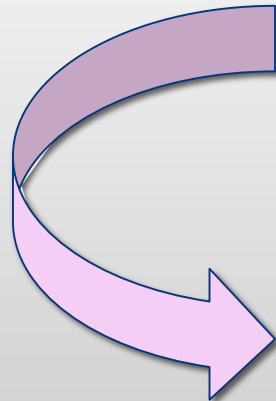
LES INCRETINES

REPAS :
Prise orale
de glucose

THERAPEUTIQUE :
2 VOIES

Inhibiteurs
DPP-4

Sécrétion
Intestinale
GLP-1
GIP



GLP-1
GIP
ACTIVES



~~DPP-4~~



Demi vie :
1 à 2 minutes

GLP-1
GIP
DEGRADEES



Analogues
GLP-1

LES ANALOGUES DU GLP-1

- **LIRAGLUTIDE :**

- **VICTOZA®**

Une injection sous cutanée par jour
0,6 puis 1,2 à 1,8 mg **une fois par jour**



- **EXENATIDE :**

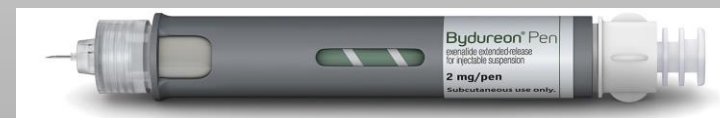
- **BYETTA®**

Deux injections sous cutanées par jour
Initiation 5 µg puis 10 µg **deux fois par jour**



- **BYDUREON®**

Forme retard : **une injection hebdomadaire**
2 mg par injection hebdomadaire



LES ANALOGUES DU GLP-1 (2)

- **DULAGLUTIDE :**

- **TRULICITY®**

Une injection sous cutanée **hebdomadaire**
0,75 mg /1,5 mg



- **SEMAGLUTIDE :**

- **OZEMPIC®**

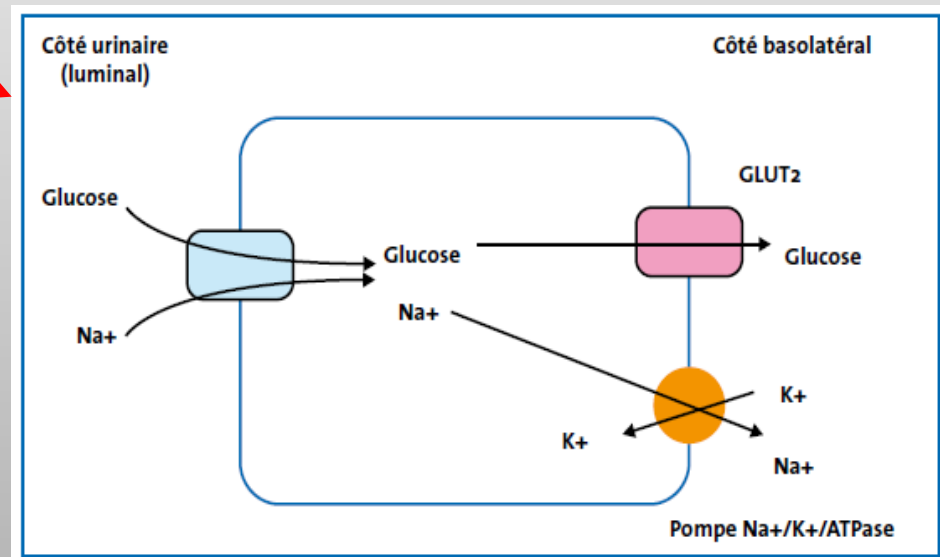
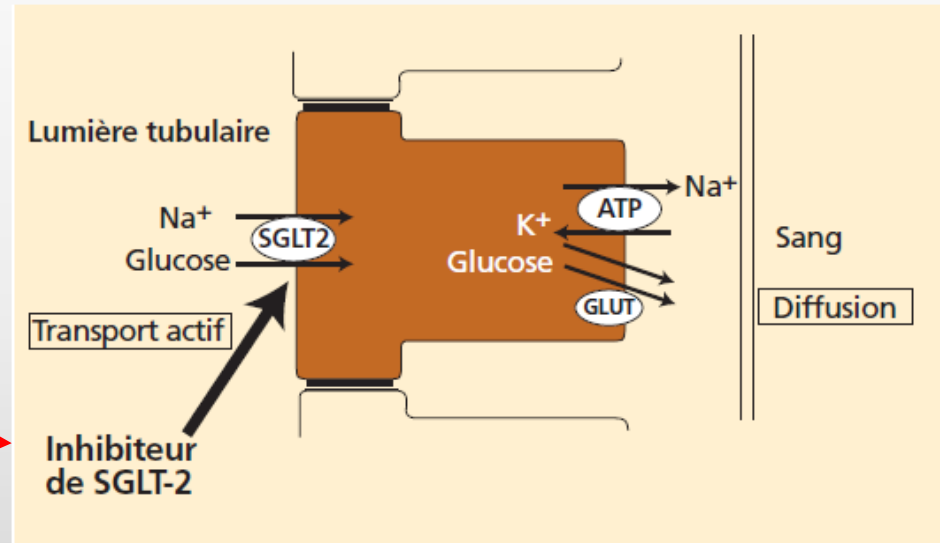
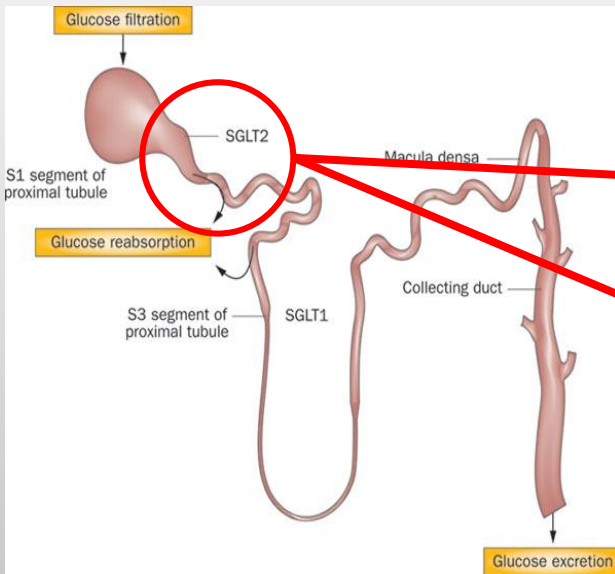
Une injection sous cutanée **hebdomadaire**
4 semaines : 0,25mg
Puis 0,5 mg au long cours
→ En attente AMM

- forme orale.....

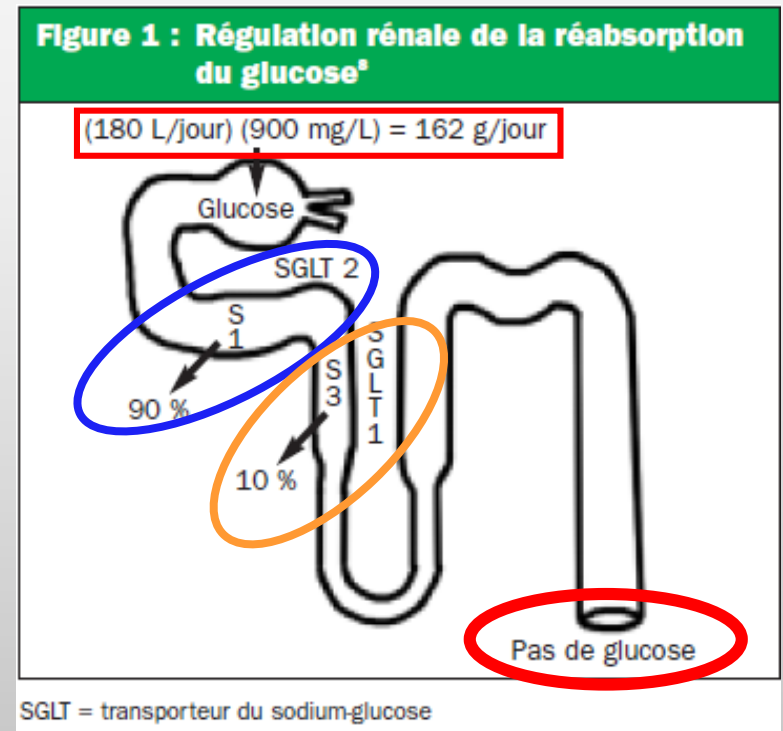
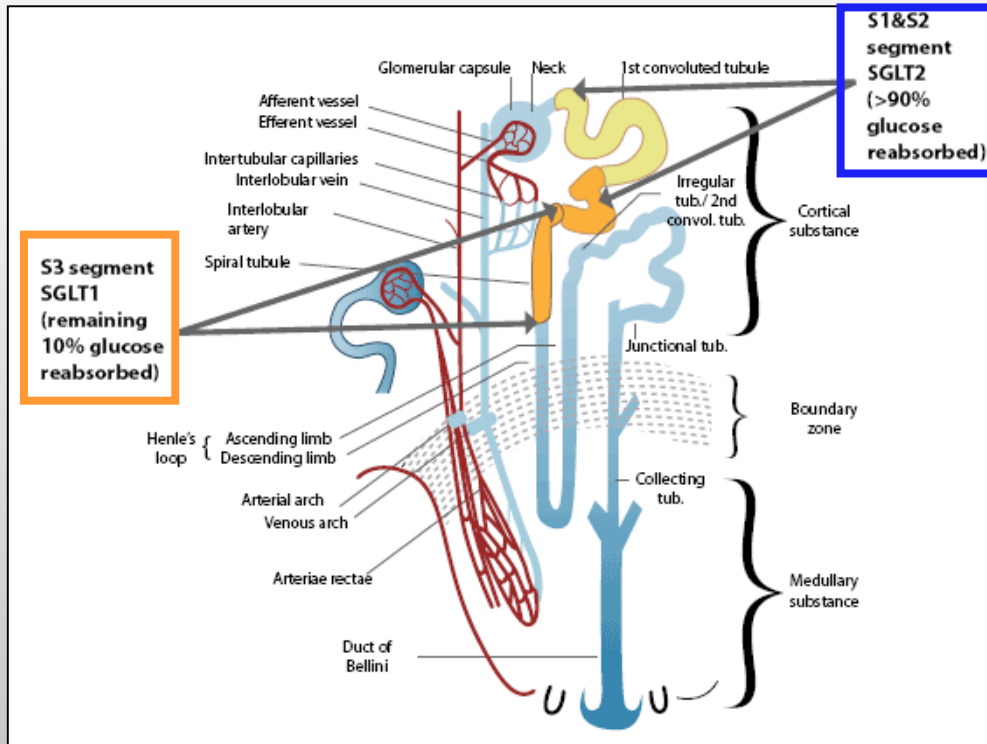


LES INHIBITEURS DES SGLT2

Sodium/Glucose co-Transporter 2



Régulation rénale de la réabsorption du glucose



Si glycémie < 1,80g/l : la totalité du glucose filtré est réabsorbé



Glycosurie NEGATIVE

En cas d'hyperglycémie > 1,80 g/l

- La capacité maximale de réabsorption tubulaire est atteinte : saturation des mécanismes des transports SGLT 1 et 2
 - Le glucose non réabsorbé est excrété dans les urines :
→ **GLYCOSURIE**
 - Au prorata du niveau glycémique
- Mécanisme physiologique d'adaptation permettant de faire baisser la glycémie...

Les i-SGLT2 ou Glifozines

- Dapaglifozine (AstraZeneca/BMS)
- Canaglifozine (Janssen)
- Empaglifozine (Boehringer Ingelheim/Lilly)
- ...

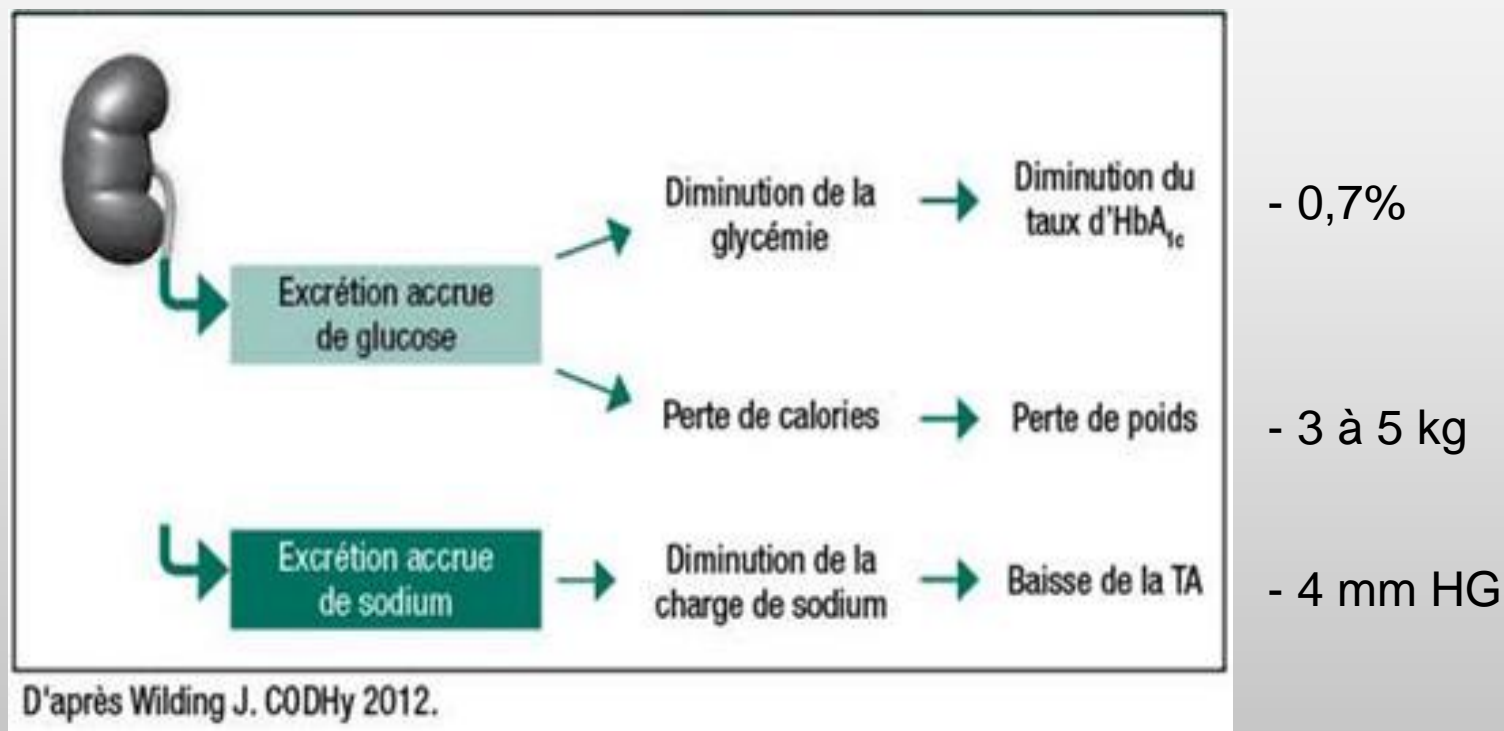


Inhibition de la réabsorption tubulaire du glucose (par blocage sélectif de SGLT2)

Diminution du seuil rénal du glucose

(jusqu'à 0,80 g/l)

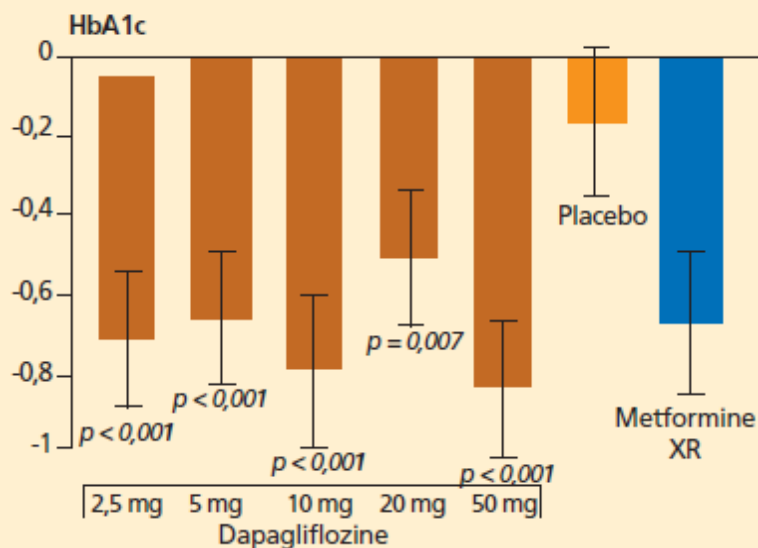
Effets cliniques attendus des i-SGLT2...



Effets sur l'HbA1c à 3 mois

Monothérapie

Effets sur l'HbA1c à 12 semaines de la dapagliflozine en monothérapie

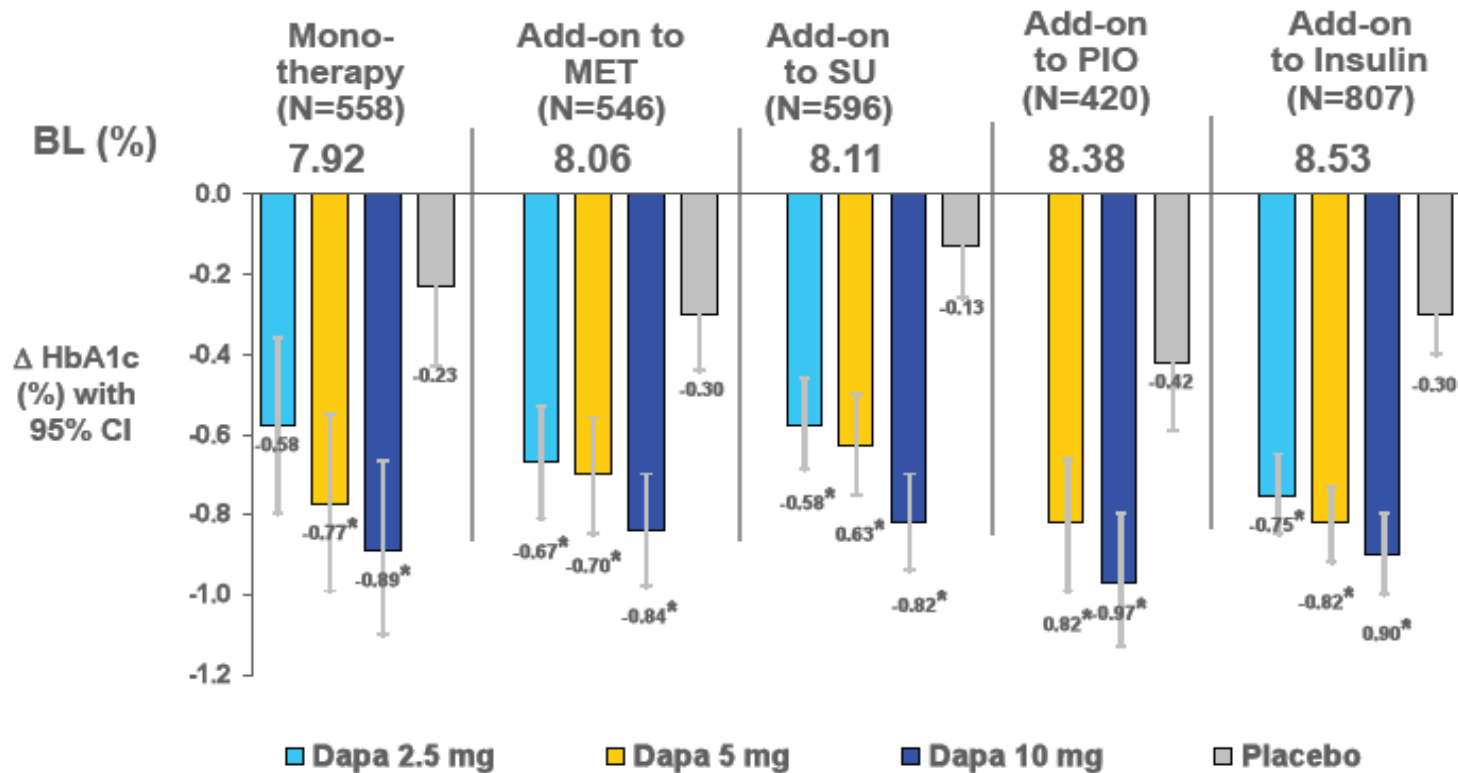


p versus placebo à la semaine 12

Agent (dose)	HbA _{1c} (%)	Valeur P (vs placebo)*
Dapagliflozin		
2,5 mg	-0,71	<0,001
5 mg	-0,72	<0,001
10 mg	-0,85	<0,001
20 mg	-0,55	0,007
50 mg	-0,90	<0,001
Metformine	-0,73	
Placebo	-0,18	

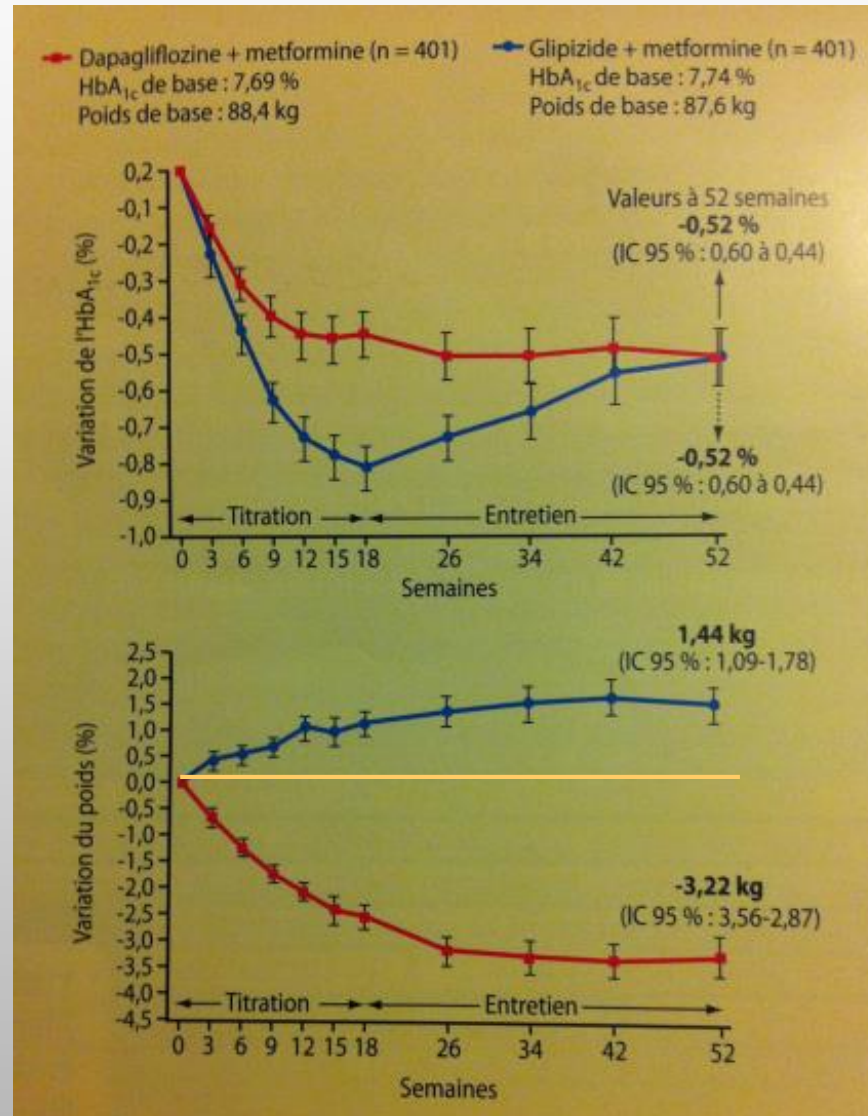
En « add-on »

Variation de l'HbA1C avec le Dapagliflozin Études de 24 semaines

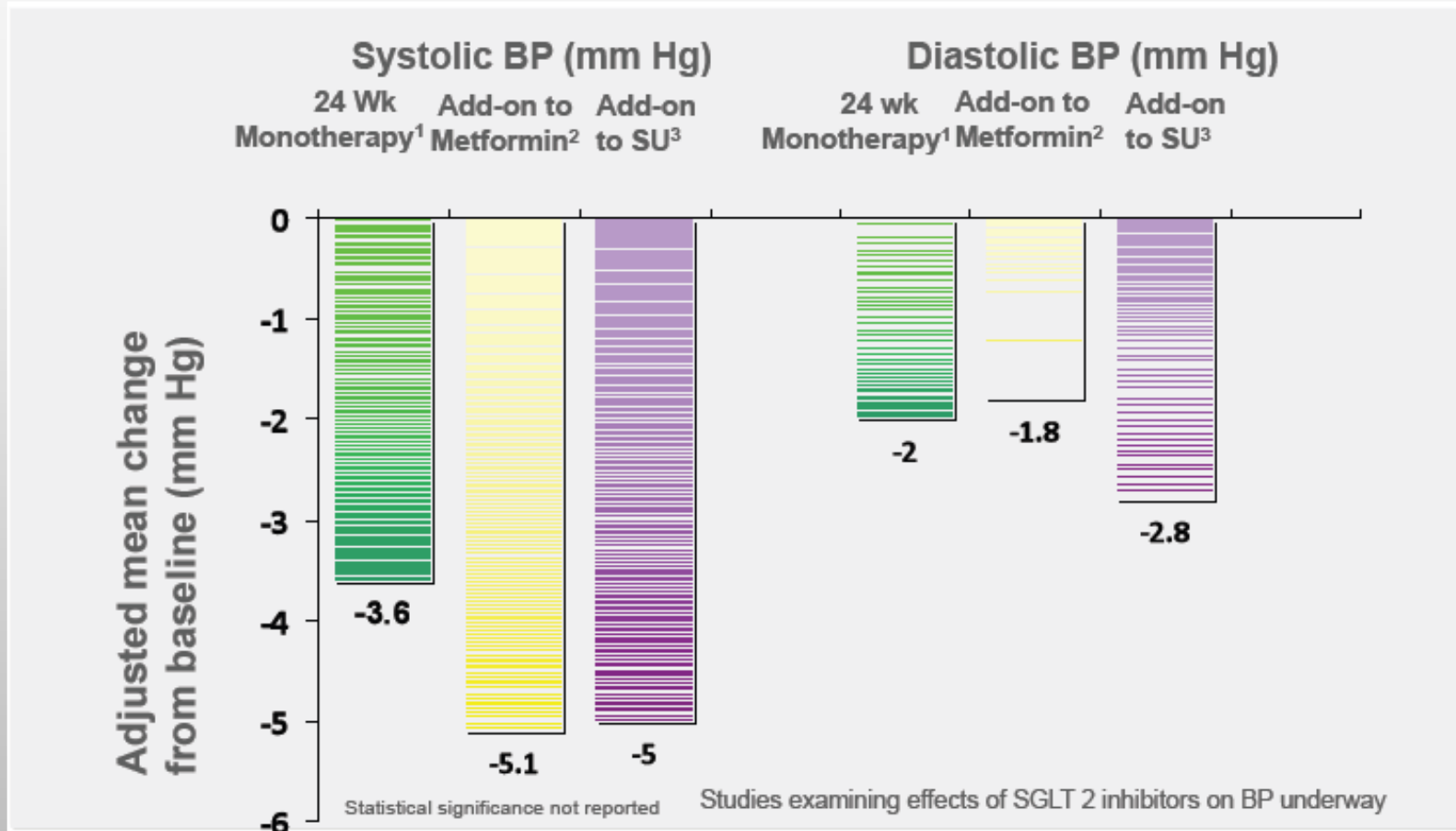


*Statistically significant vs. placebo using Dunnett's correction
Adjusted mean change from baseline using ANCOVA, excluding data after rescue (LOCF)

Effets sur le poids



Effets sur la pression artérielle



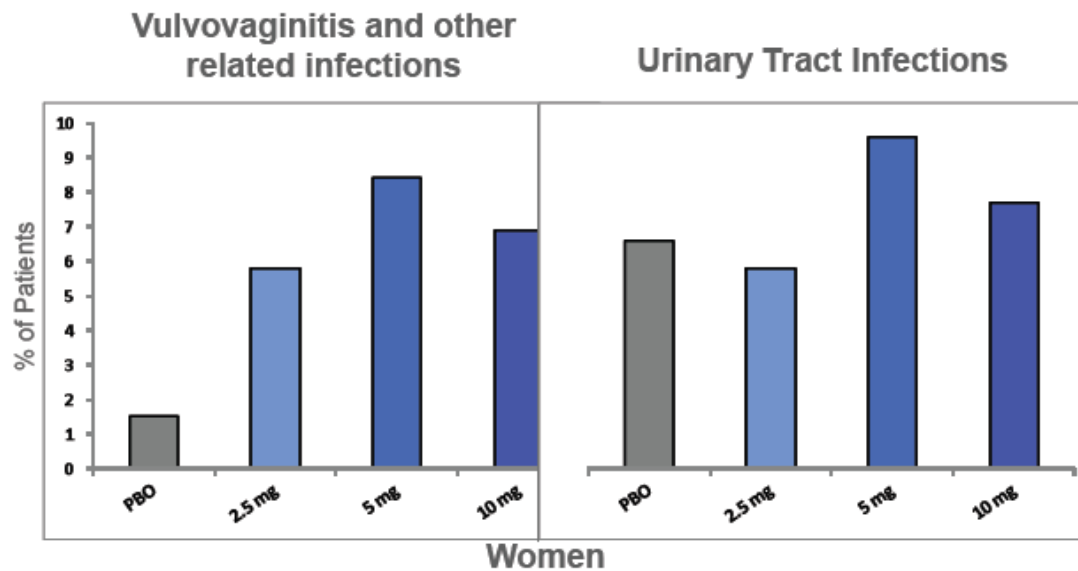
I-SGLT2 et LDL-cholesterol

	C-LDL initial (mmol/L)	Variation en mmol/L	Variation en %
CANA 100 mg	2,76	0,11*	4,5*
CANA 300 mg	2,70	0,21*	8,0*
	C-LDL initial (mmol/L)	Variation en mmol/L	Variation en %
DAPA 10 mg	2,95	0,13*	4,6*
	C-LDL initial (mmol/L)	Variation en mmol/L	Variation en %
EMPA 10 mg	2,57	0,06	2,4
EMPA 25 mg	2,57	0,08*	3,1*

* Différence significative par rapport au placebo

Effets secondaires

Infections urinaires et génitales (Dapagliflozin)

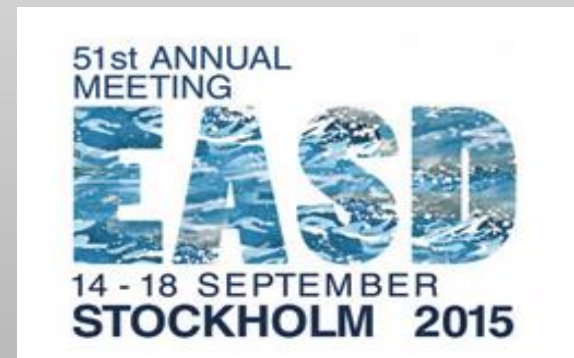


- Majoration des infections génitales (vulvo-vaginites) chez la femme
- Déshydratation et hypotension orthostatique par polyurie osmotique (! Sujet âgé)
- Diminution de l'efficacité avec la baisse de la filtration glomérulaire :
→ contre indication chez le patient présentant une clairance de la créatinine < 60 ml/min

Glifozines ou i-SGLT2

- En adjonction à la metformine ou en première intention en cas d'intolérance à la metformine
- Prescription initiale par spécialiste
- CI chez l'insuffisant rénal modéré (Cl_r < 60 ml/min)
- Baisse de l'HbA1c de 0,5 à 1,2%
- Baisse du poids : 3 Kg en moyenne
- Baisse de la TA (1,7 à 6,6 mmHg)
- Pas d'hypoglycémies (sauf en association aux SH et/ou insuline)
- Augmentation des infections génitales
- Risque d'hypotension orthostatique, déshydratation
- élévation minime du LDL-cholestérol
- Evénements CV : Empareg® prometteurs, (à confirmer?...)
- **En attente d'AMM...**

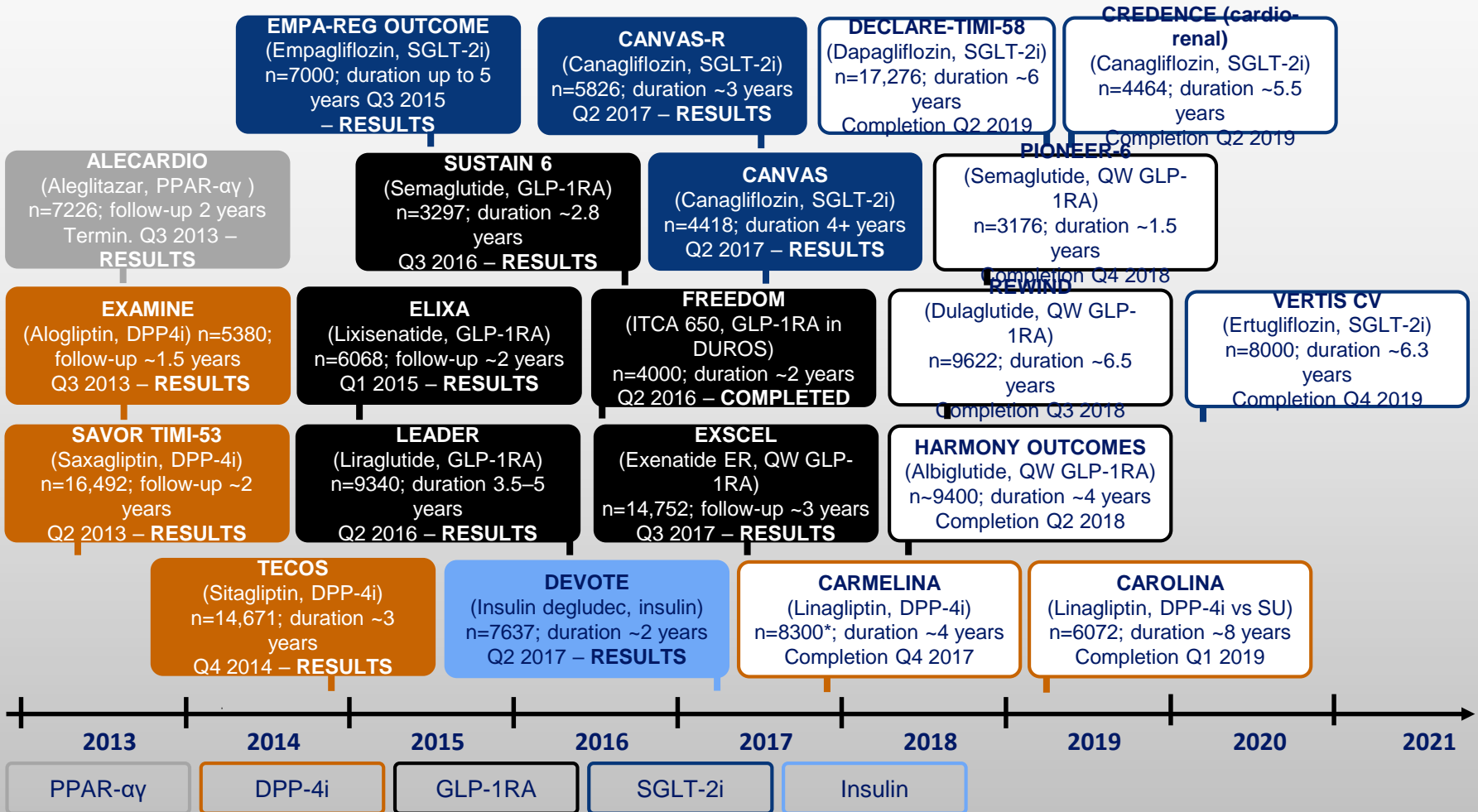
SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE DES NOUVEAUX ADO



Pourquoi des études de non-infériorité ?



Les études CVOTs dans le diabète de type 2 depuis 2013



*Estimated enrolment

CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; ER, extended release; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; ITCA 650, continuous subcutaneous delivery of exenatide; PPAR- receptors-α, peroxisome proliferator-activated receptors-α and γ; QW, once weekly; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SU, sulphonylurea; T2DM, type 2 diabetes mellitus

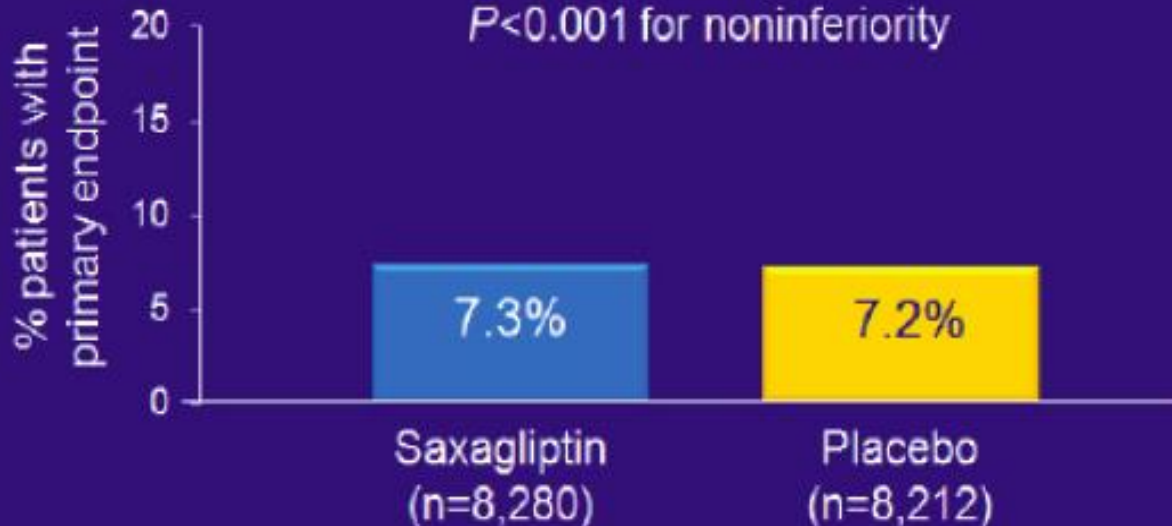
ClinicalTrials.gov. Accessed 20 September 2017

i-DPP4 : études de non infériorité...



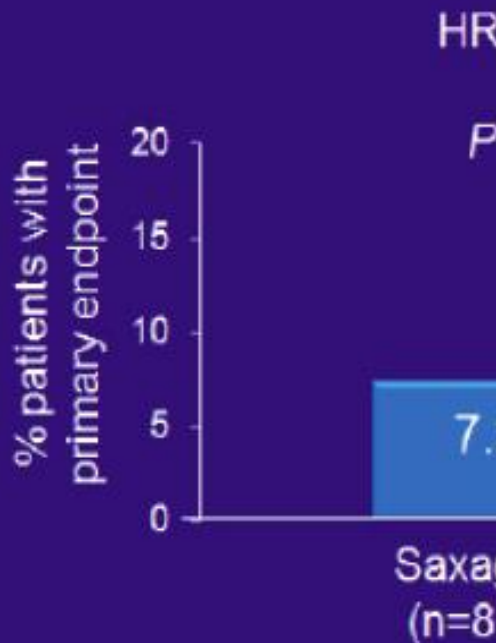
SAVOR-TIMI 53: Primary Endpoint

HR, 1.0 (95% CI, 0.89-1.12);
 $P=0.99$ for superiority
 $P<0.001$ for noninferiority



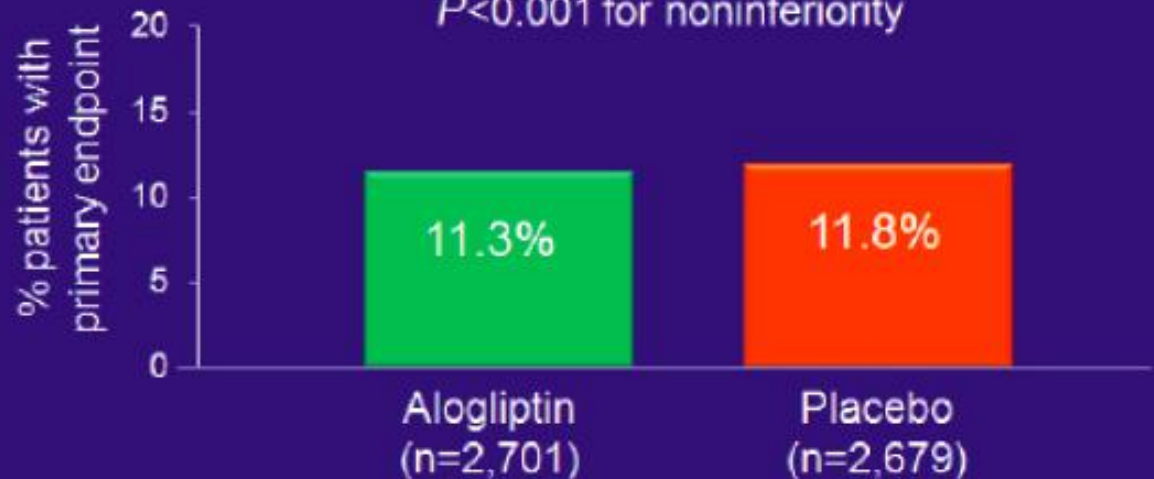
i-DPP4 : études de non infériorité...

SAVOR-T Primary Endpoint



EXAMINE: Primary Endpoint

HR, 0.96 (95% CI, $\leq 1.16^*$);
 $P=0.32$ for superiority
 $P<0.001$ for noninferiority

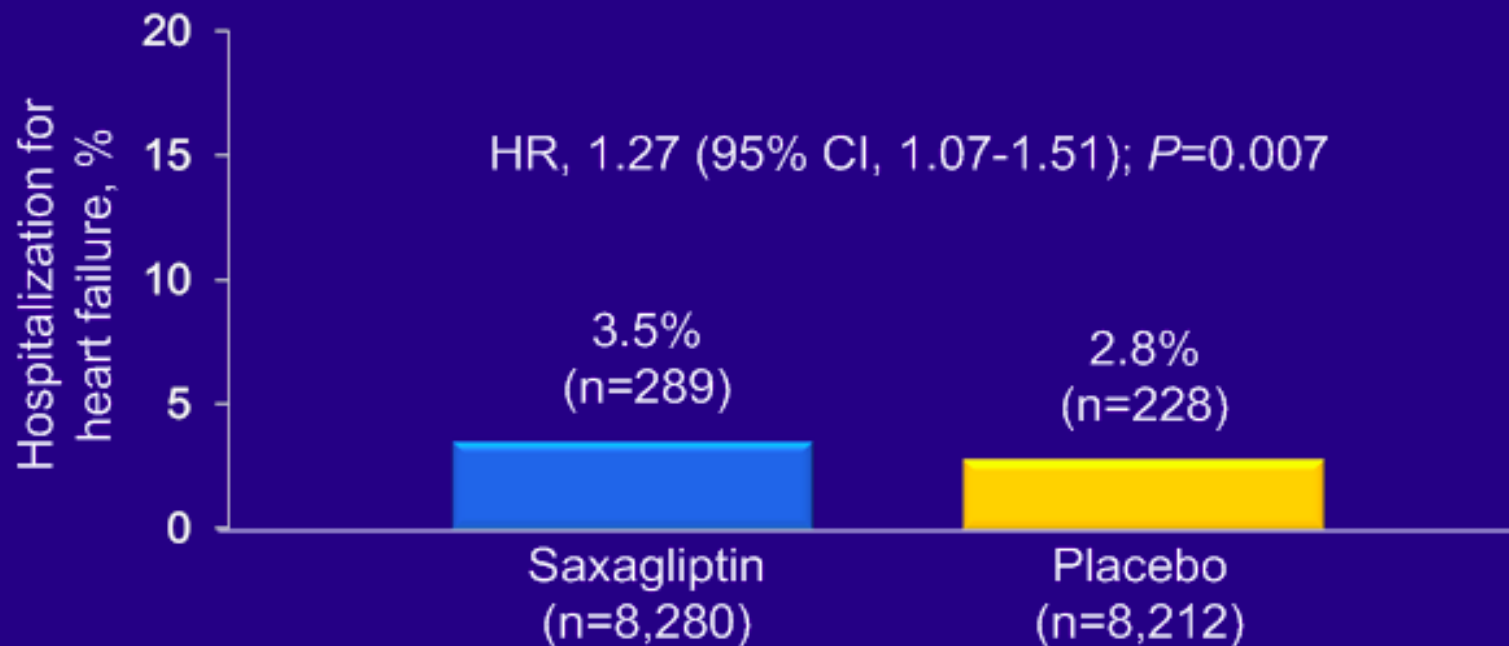


*Upper boundary of one-sided repeated CI

(n=8,212)



SAVOR-TIMI 53: Saxagliptin Increased Hospitalization for Heart Failure

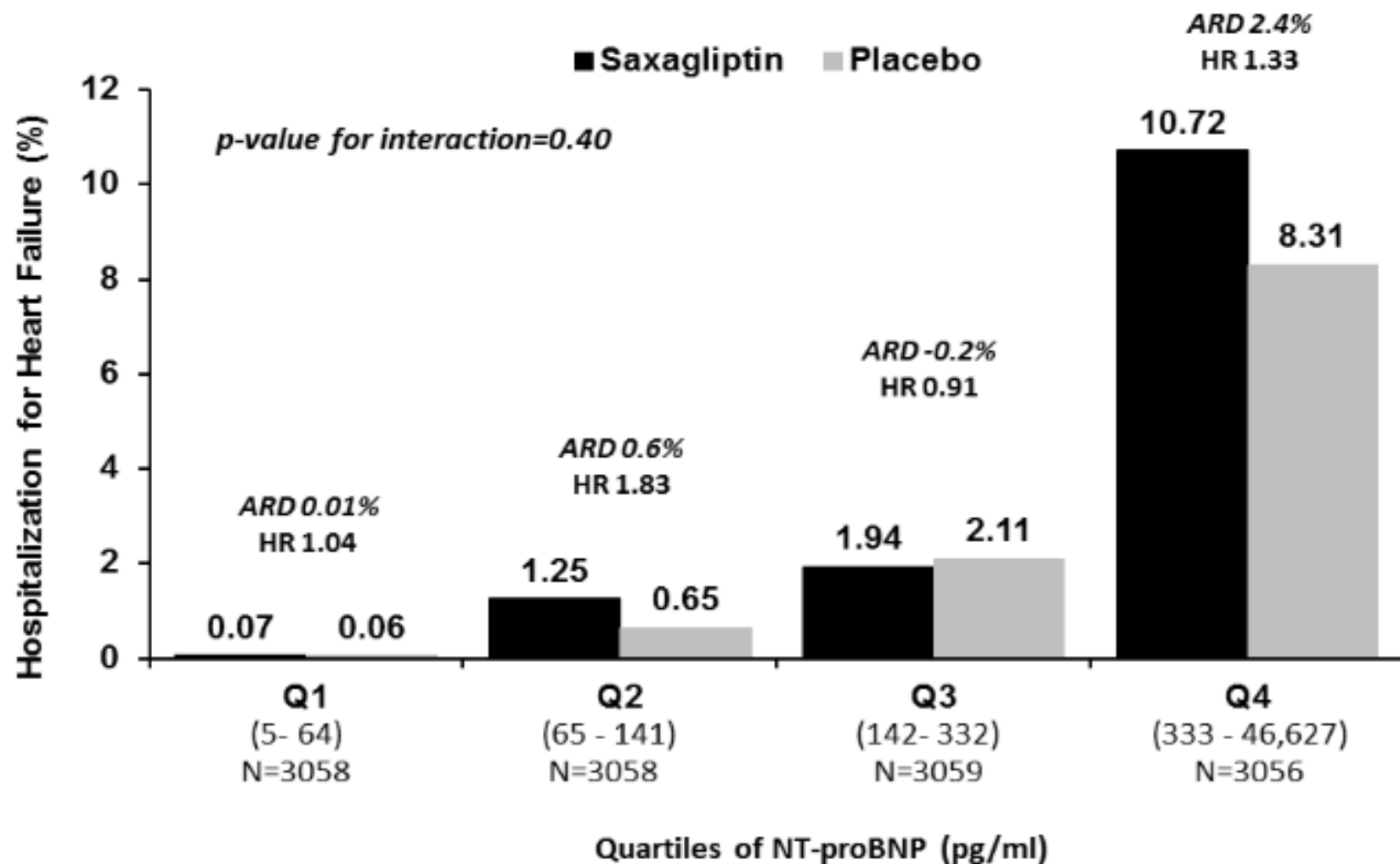


Saxagliptin is not FDA approved for cardiovascular risk reduction.

SAVOR-TIMI 53=Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction 53

Figure 13

Risk of hospitalization for HF by baseline NT-proBNP quartile (ITT population)

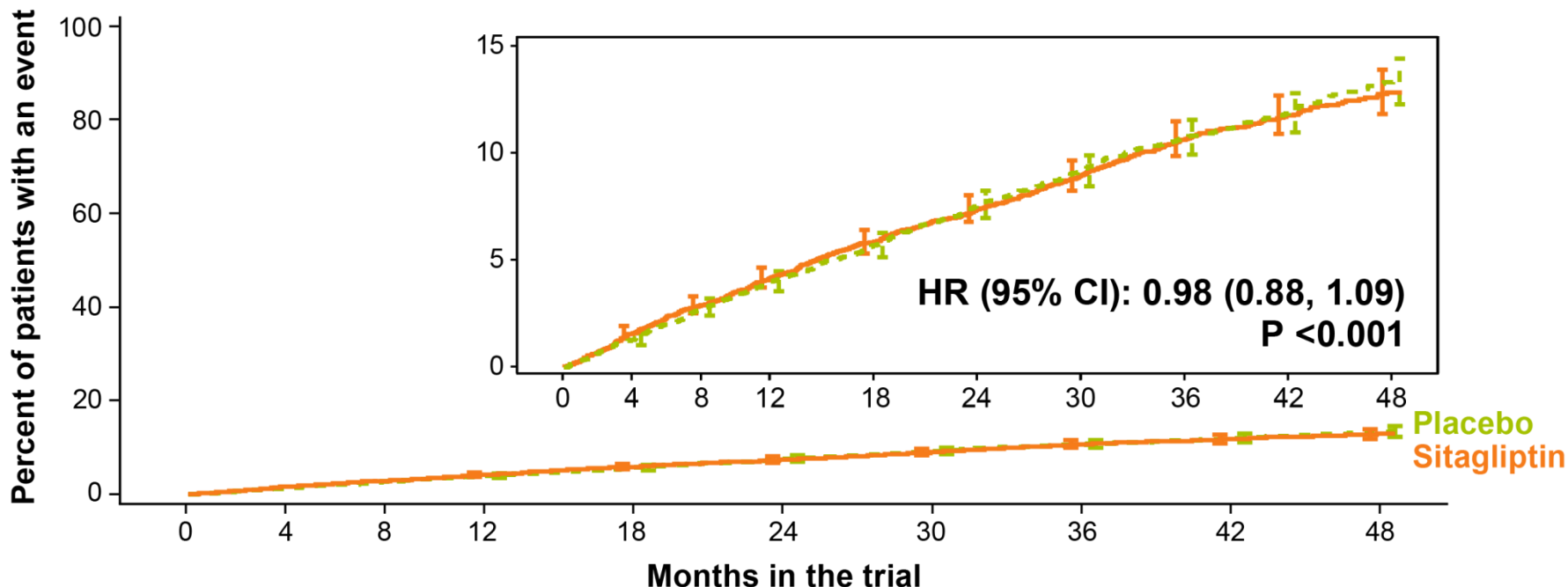


TECOS



TRIAL EVALUATING **CARDIOVASCULAR**
OUTCOMES WITH **SITAGLIPTIN**

Primary Composite Cardiovascular Outcome* PP Analysis for Non-inferiority



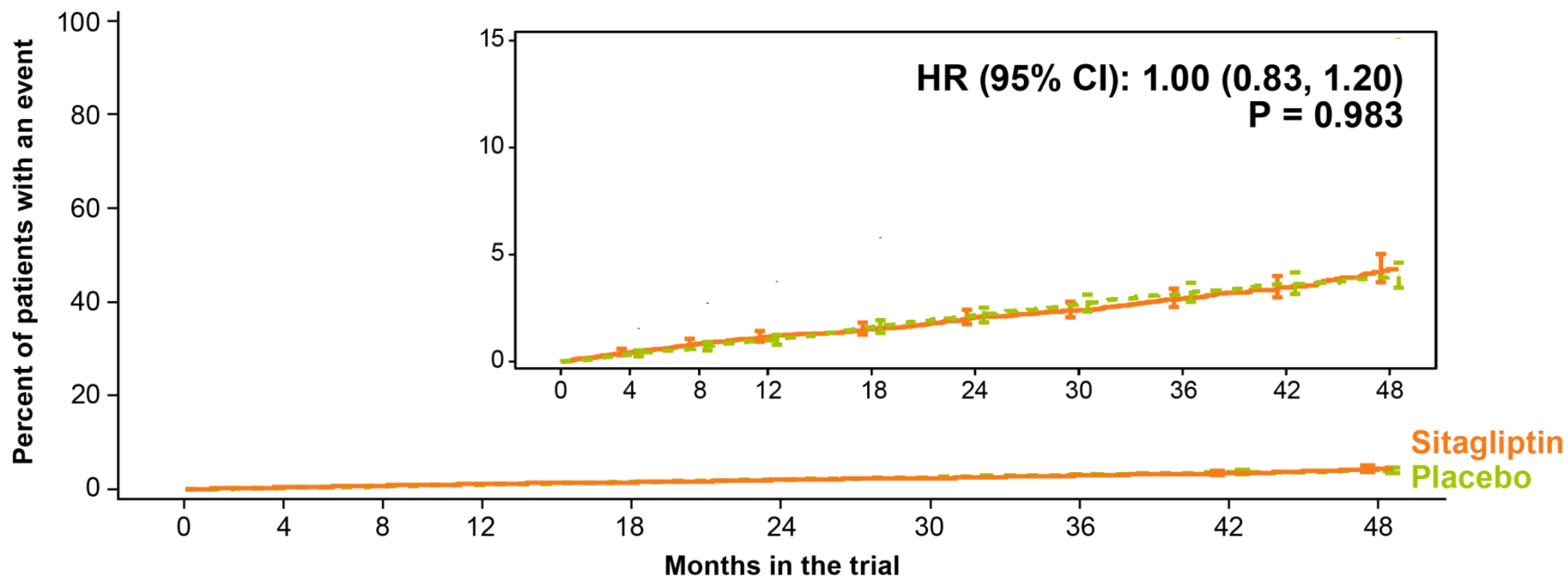
Patients at risk:

Sitagliptin	7,257	6,857	6,519	6,275	5,931	5,616	3,919	2,896	1,748	1,028
Placebo	7,266	6,846	6,449	6,165	5,803	5,421	3,780	2,743	1,690	1,005

* CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina

Hospitalization for Heart Failure*

ITT Analysis



Patients at risk:

Sitagliptin	7,332	7,189	7,036	6,917	6,780	6,619	4,728	3,515	2,175	1,324
Placebo	7,339	7,204	7,025	6,903	6,712	6,549	4,599	3,443	2,131	1,315

* Adjusted for history of heart failure at baseline



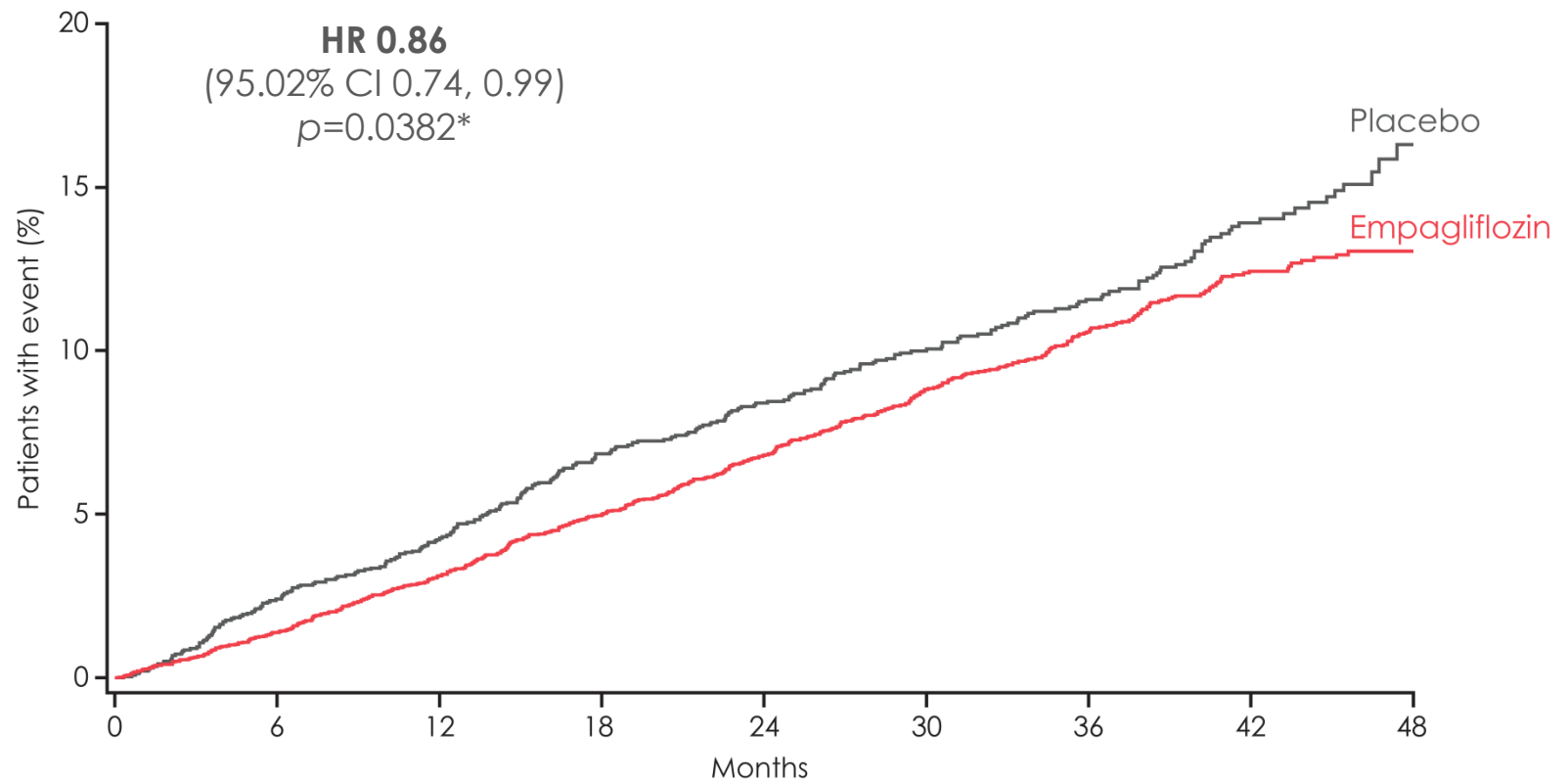
EMPA-REG
OUTCOME®

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes,
and Mortality in Type 2 Diabetes

Primary outcome: 3-point MACE



No. of patients

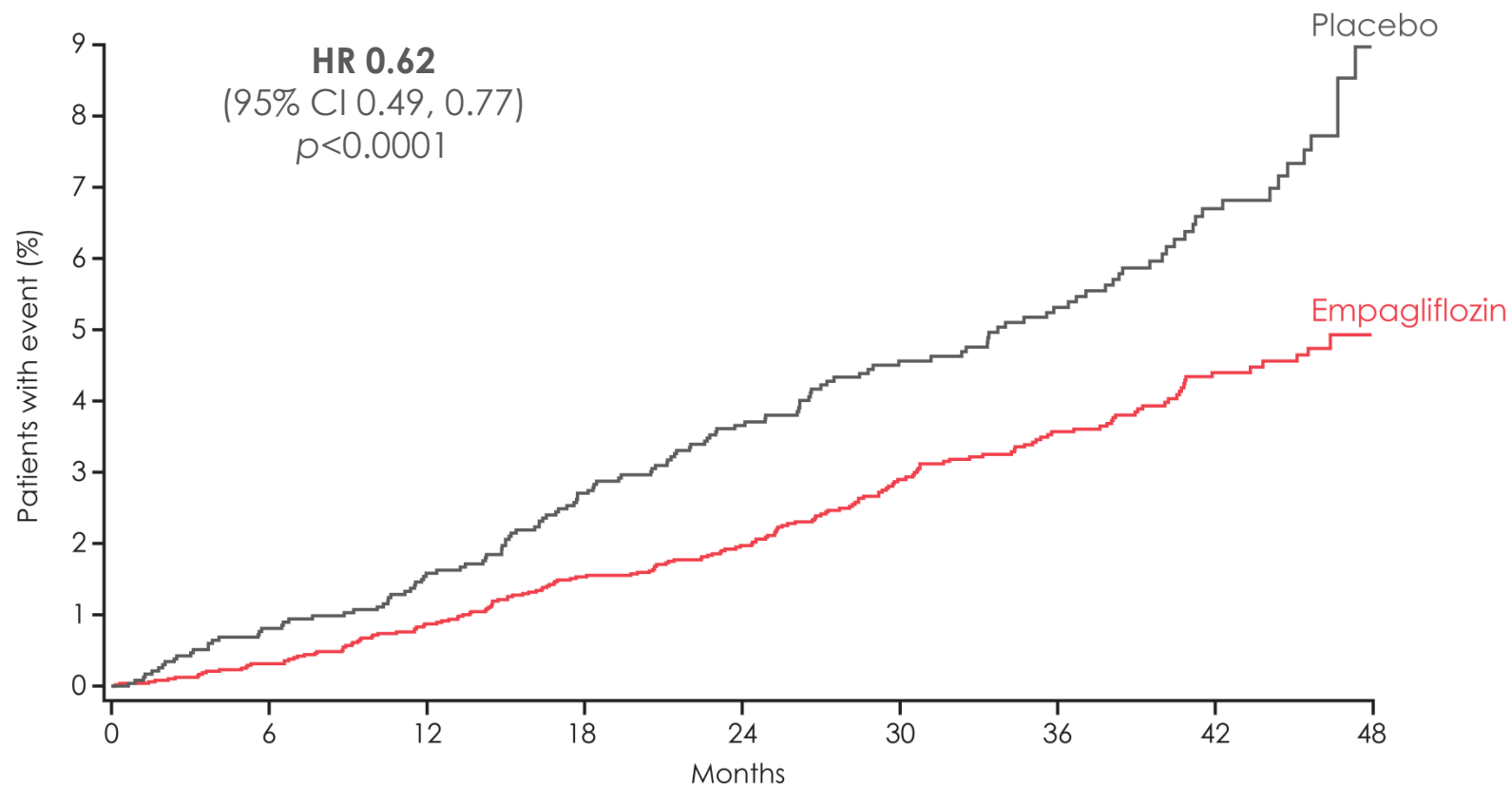
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.

* Two-sided tests for superiority were conducted (statistical significance was indicated if $p \leq 0.0498$)



CV death

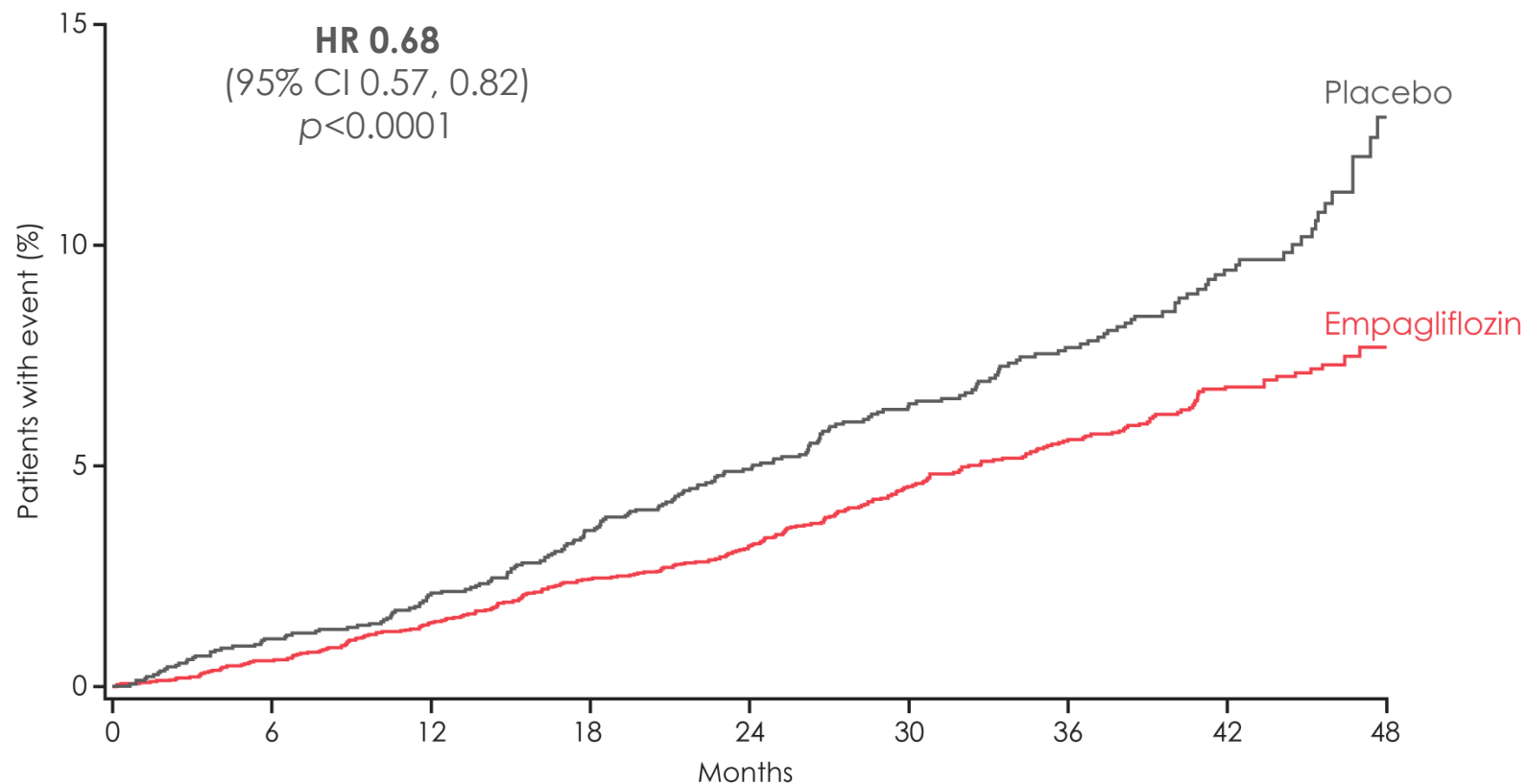


No. of patients

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

All-cause mortality

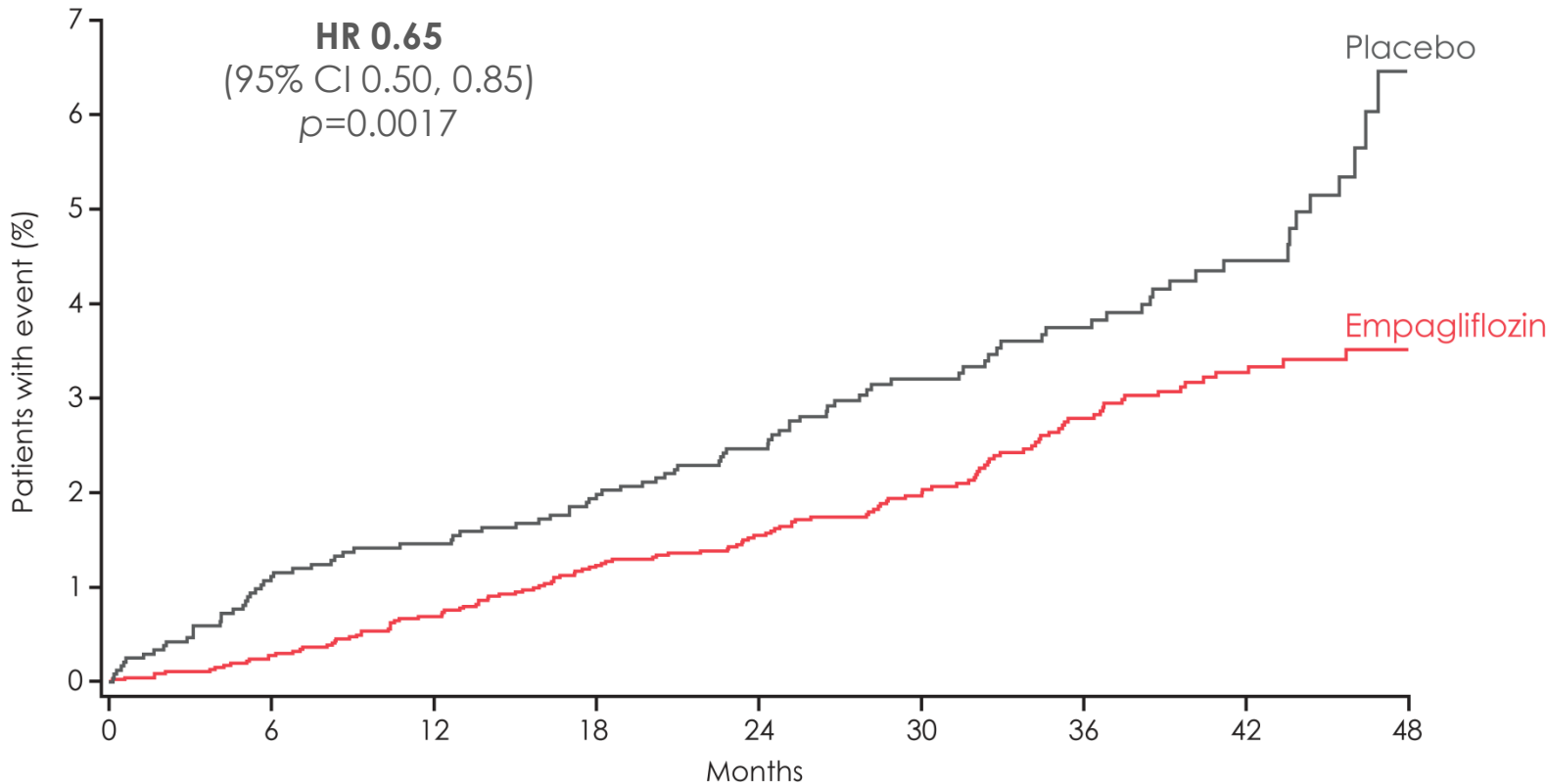


No. of patients

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Kaplan-Meier estimate. HR, hazard ratio

Hospitalisation for heart failure

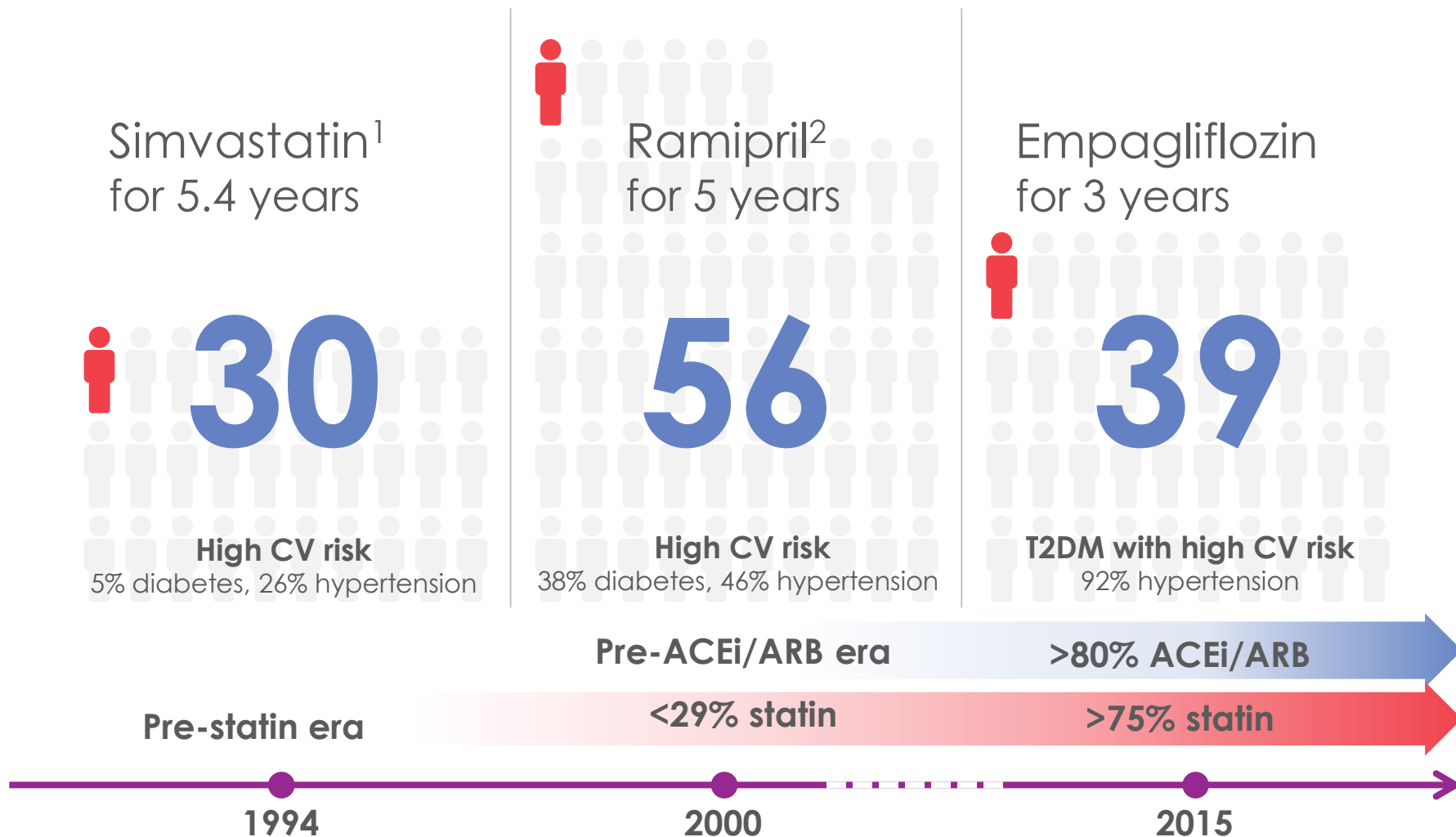


No. of patients									
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Cumulative incidence function. HR, hazard ratio



Number needed to treat (NNT) to prevent one death across landmark trials in patients with high CV risk



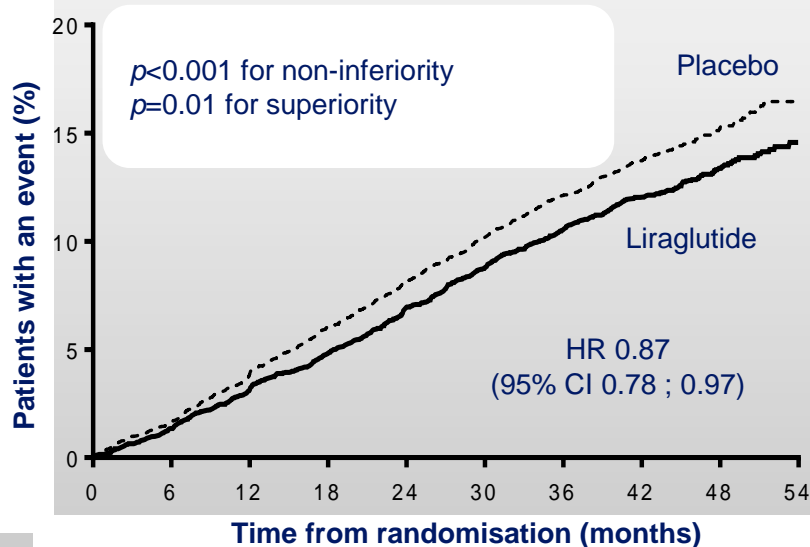
1. 4S investigator. Lancet 1994; 344: 1383-89, <http://www.trialresultscenter.org/study2590-4S.htm>;

2. HOPE investigator N Engl J Med 2000;342:145-53, <http://www.trialresultscenter.org/study2606-HOPE.htm>

Les études pour les analogues du GLP-1

LEADER¹

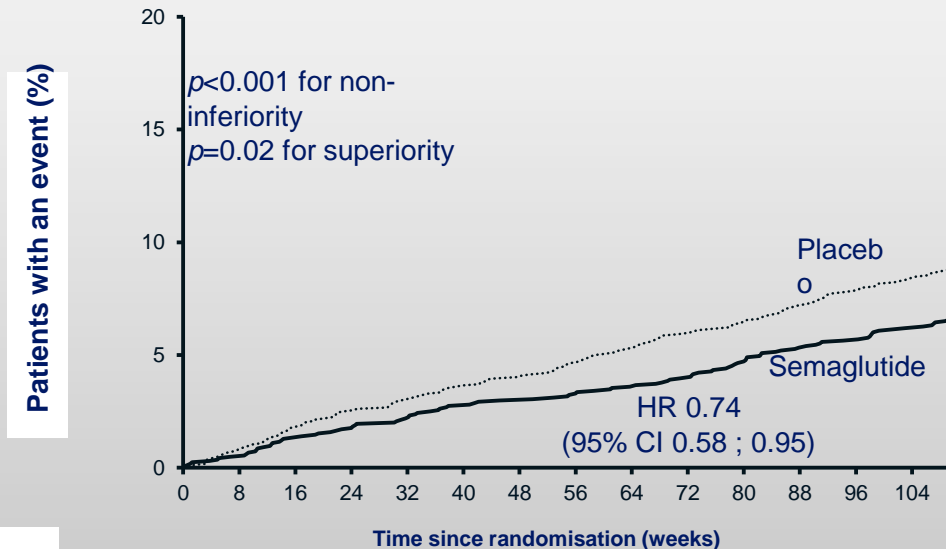
Time to first occurrence of CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke



LEADER is a post-approval CVOT with 1302 primary events

SUSTAIN 6²

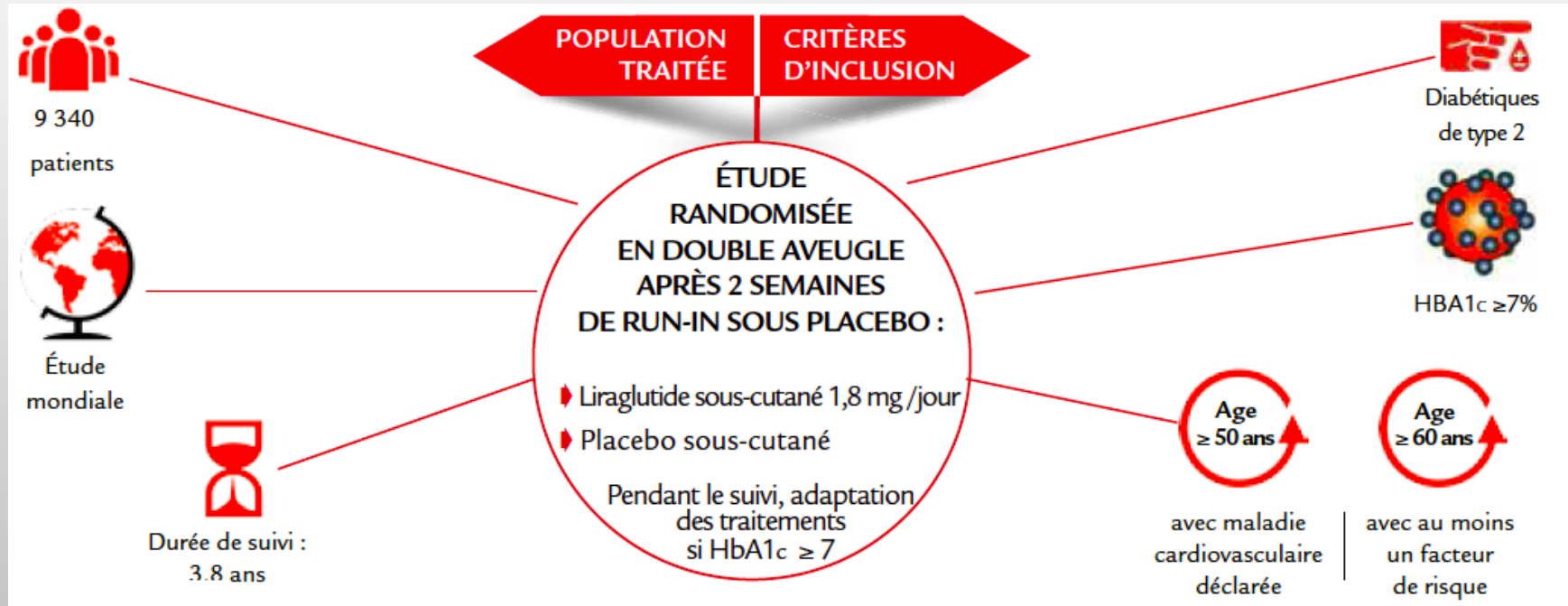
Time to first occurrence of CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke



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

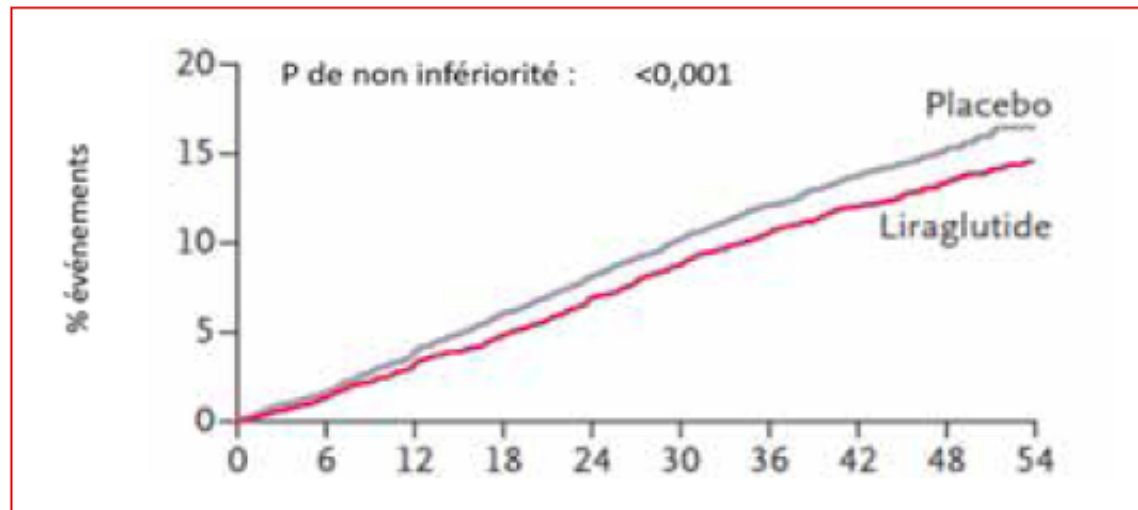
- CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction

LEADER en bref...



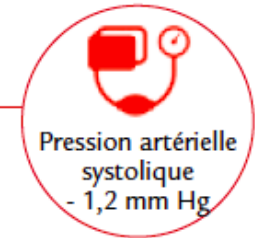
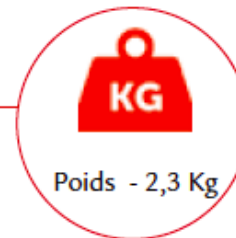
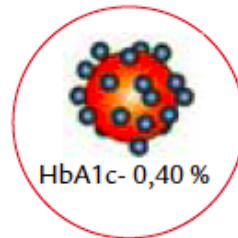
LEADER en bref...

**CRITÈRE PRINCIPAL
DE JUGEMENT :
DÉCÈS
CARDIOVASCULAIRE,
INFARCTUS NON FATAL
OU AVC NON FATAL.**



LEADER en bref...

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE
ET FACTEURS DE RISQUE
CARDIOVASCULAIRE
ÉVALUÉS À 36 MOIS DANS
LE GROUPE LIRAGLUTIDE



CRITÈRE PRINCIPAL DE JUGEMENT :
DÉCÈS CARDIOVASCULAIRE, INFARCTUS NON FATAL OU AVC NON FATAL.

Décès CV, infarctus, AVC

-13% ($P = 0,01$)

Décès toute cause

-15% ($P = 0,02$)

Décès CV

-22% ($P = 0,007$)

Infarctus

-14% ($P = 0,046$)

AVC

-14% ($P = 0,16$) NS



RÉSULTATS SOUS-GROUPE AVEC MALADIE CARDIO-VASCULAIRE PRÉ-EXISTANTE

Décès CV, infarctus, AVC

- 17% ($P = 0,007$)

Choix de l'analogue du GLP-1 ?

L'association metformine + GLP-1 RA peut être envisagée lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine :

- chez le patient obèse ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), tout en tenant compte du prix élevé des GLP-1 RA ; pour des raisons économiques, il convient de privilégier le GLP-1 RA dont le coût journalier est le moins élevé ;**
- chez le patient en situation de prévention cardiovasculaire secondaire, en choisissant alors le liraglutide, compte tenu des bénéfices démontrés dans l'étude LEADER (voir Avis n°26).**

L'efficacité des iDPP4 et des GLP-1 RA devra être soigneusement réévaluée à intervalles réguliers, compte tenu de leur prix supérieur à celui des sulfamides.

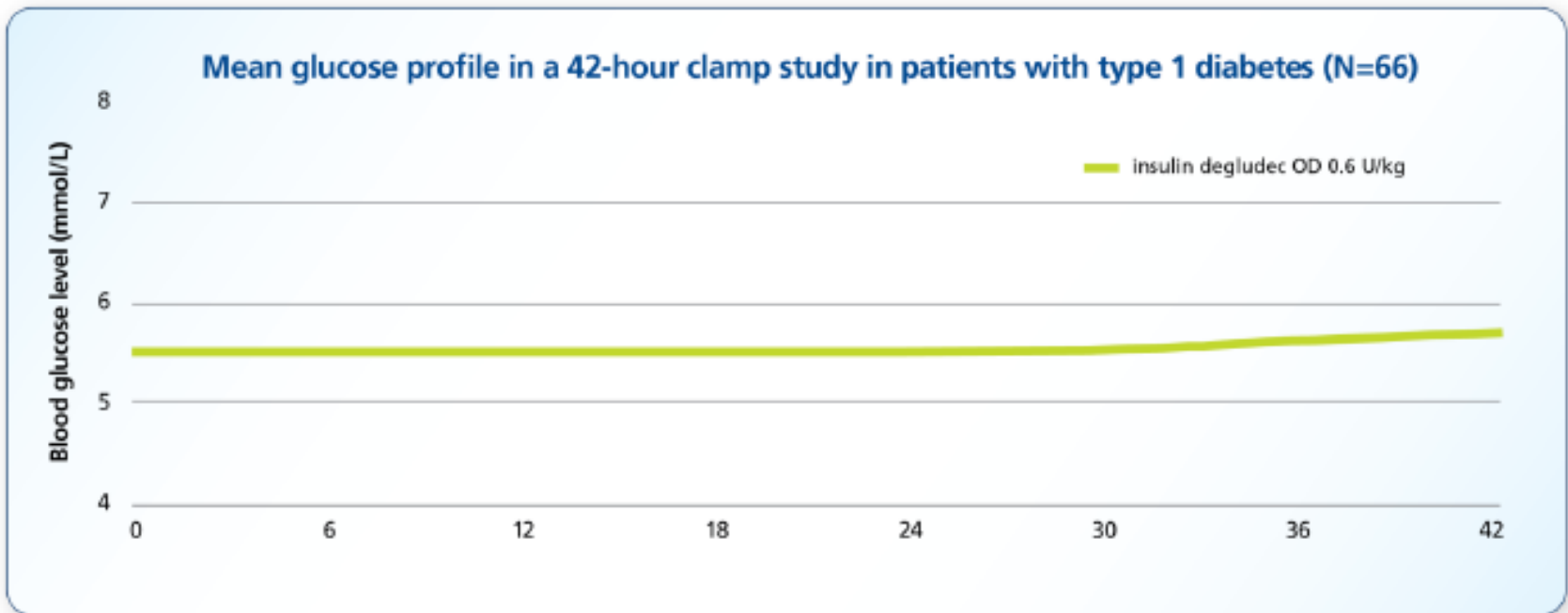
INSULINOTHERAPIE NOUVEAUTES

DEGLUDEC (TRESIBA[®])

DEGLUDEC : action prolongée

Insuline dégludec: action ultra-longue >42h

- La glycémie s'est maintenue à un niveau stable pendant 42 h
- La fin d'action n'a pas été atteinte à l'exception de trois sujets



42-hour euglycaemic clamp on day 8 under steady-state conditions with once-daily dosing.

DEGLUDEC : demi-vie

Demi-vie de 25.4 heures

Terminal half-life of insulin degludec

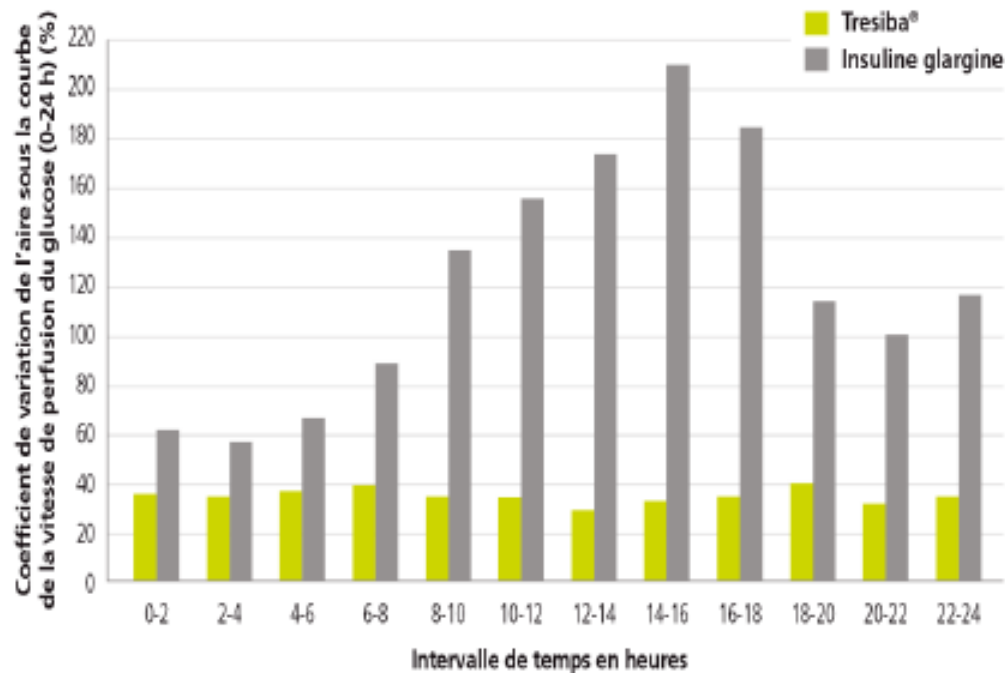
	insulin degludec		
Estimate	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg
$t_{1/2}$ (h)	25.9	27.0	23.9
Mean $t_{1/2}$ (h)		25.4	

Data are harmonic means.

DEGLUDEC : profil sur 24h

- Une variabilité 4 fois moindre que celle de l'insuline glargine sur 24h ($p < 0,0001$)
- La variabilité d'action moindre pour chaque intervalle de temps

Variabilité d'un jour à l'autre de l'effet hypoglycémiant sur 24 h à l'état d'équilibre chez des sujets diabétiques de type 1



TRESIBA®

- Traitement du diabète de l'adulte



- ***Utilisation pour le diabète de type 1***

- En association à une insuline d'action courte/rapide afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas



- ***Utilisation pour le diabète de type 2***

- En monothérapie
- En association avec les antidiabétiques oraux
- En association avec une insuline d'action courte/rapide

- Injection sous cutanée une fois par jour

- Possibilité de moduler l'horaire d'injection en respectant un minimum de 8 heures entre deux injections

TRESIBA®

- Traitement du diabète de type 1



- Utilisation

- En association avec l'insuline rapide afin de couvrir les besoins

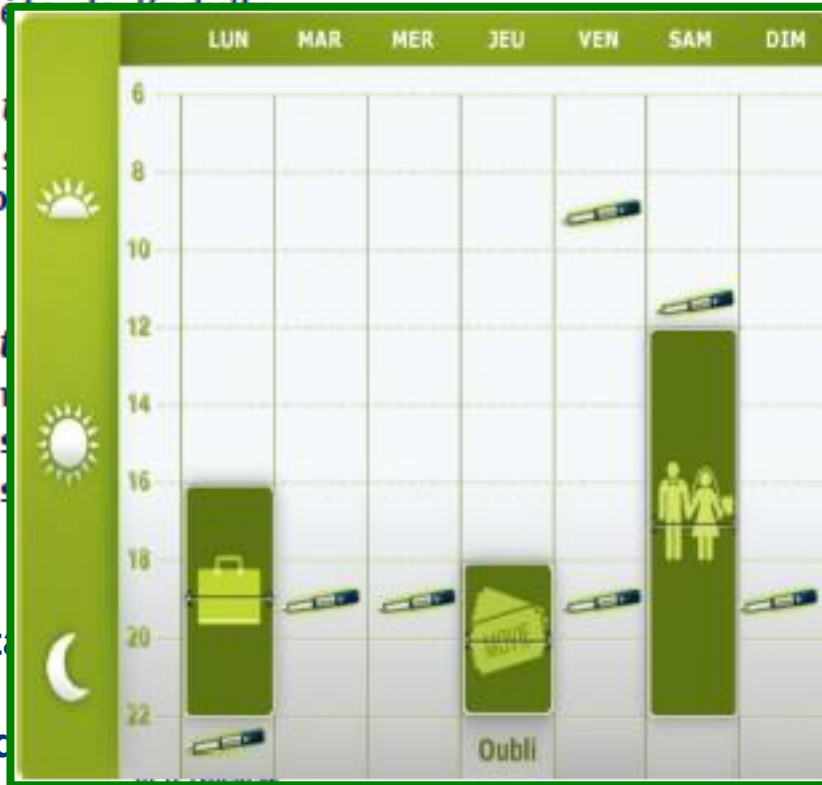


- Utilisation

- En monothérapie
- En association avec l'insuline rapide
- En association avec l'insuline à action prolongée

- Injection sous-cutanée

- Possibilité de modifier l'heure de l'injection de 8 heures entre deux injections



ide afin de couvrir les

rapide

n minimum

TRESIBA®

Le nouveau stylo prérempli FlexTouch®



- Jusqu'à **80 unités** en une injection
- Incréments d'une unité
- 100 unités/ml
- 1 stylo = 300 unités
- 1 emballage = 5 stylos
- Avant ouverture : conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8° C)
- Pendant l'utilisation : conserver à température ambiante (< 30° C)

GLARGINE U300 : TOUJEO®



GLARGINE U300

Reduction of Volume by 2/3

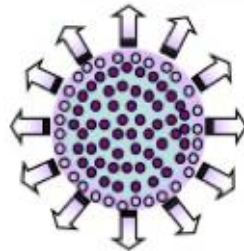


Lantus®

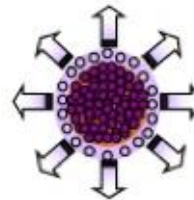


Toujeo®

Reduction of Depot Surface Area by 1/2



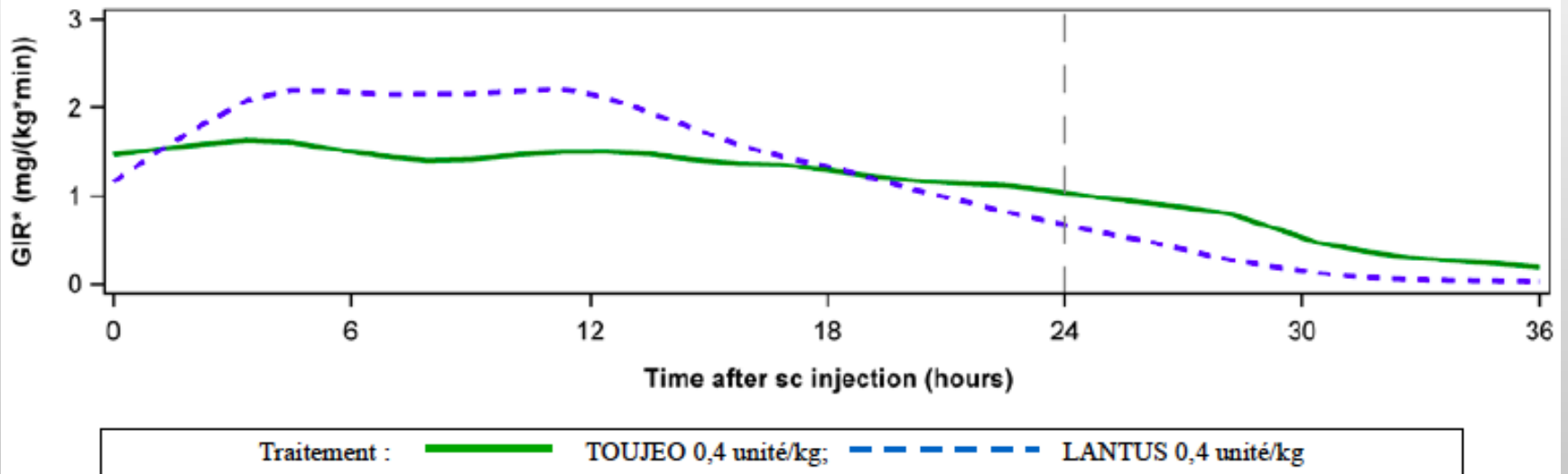
Lantus®



Toujeo®

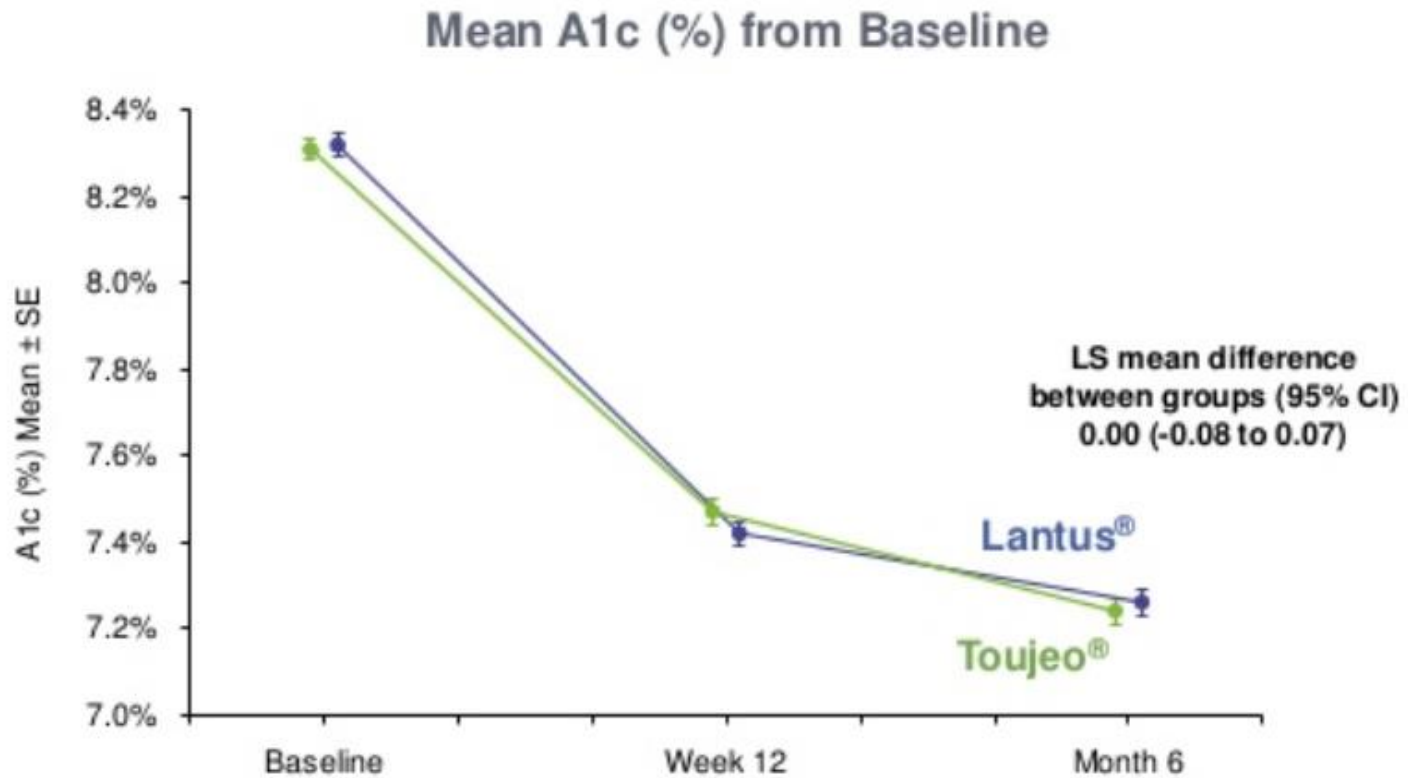
Toujeo[®] : profil d'action

Figure 1 – Profil d'activité dans une étude avec un clamp euglycémique hyperinsulinémique de 36 heures chez des patients atteints de DT1

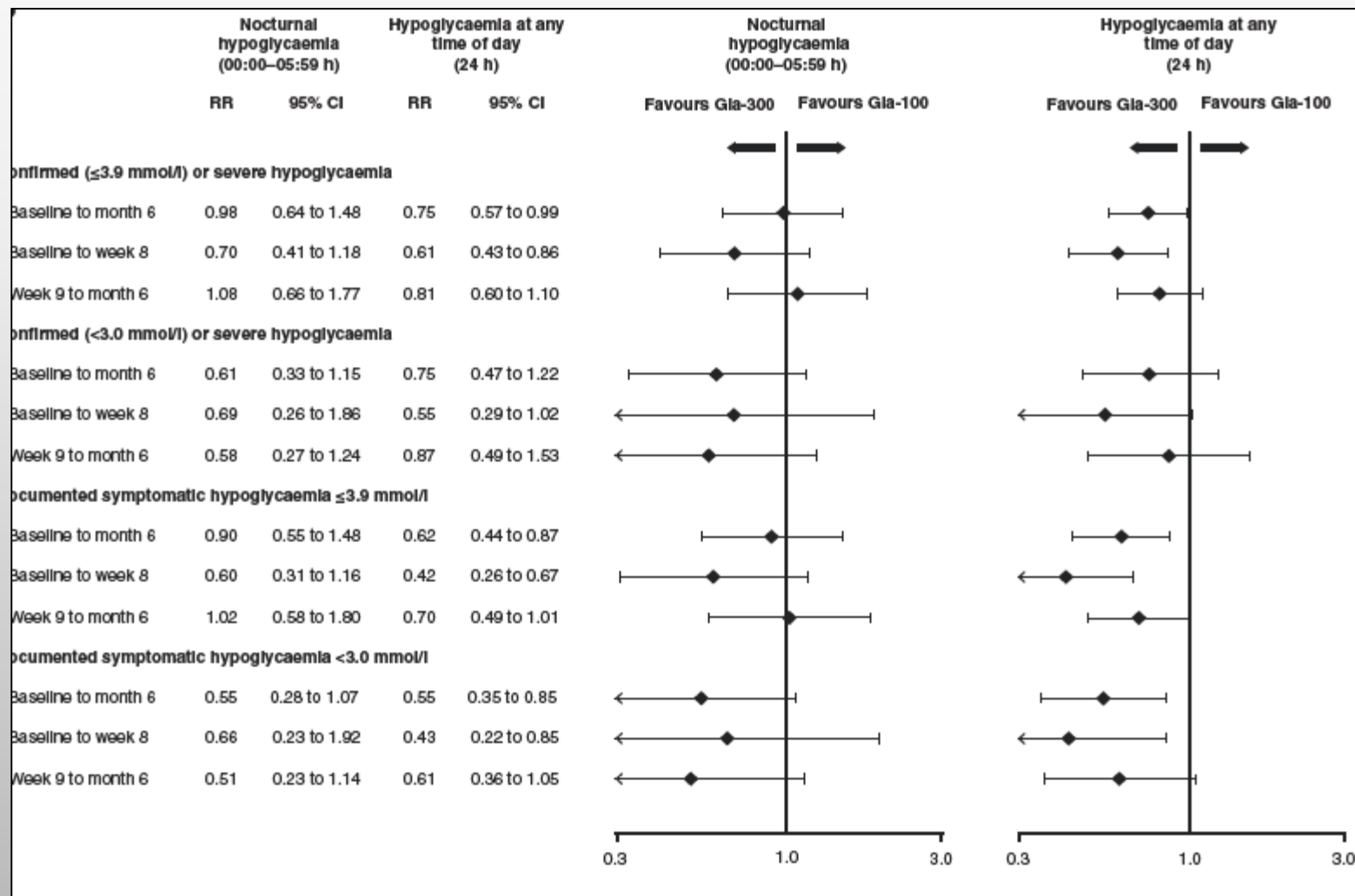


* Vitesse de perfusion du glucose (VPG)

Effets



Intérêts (vs Lantus) ?



FIASP®

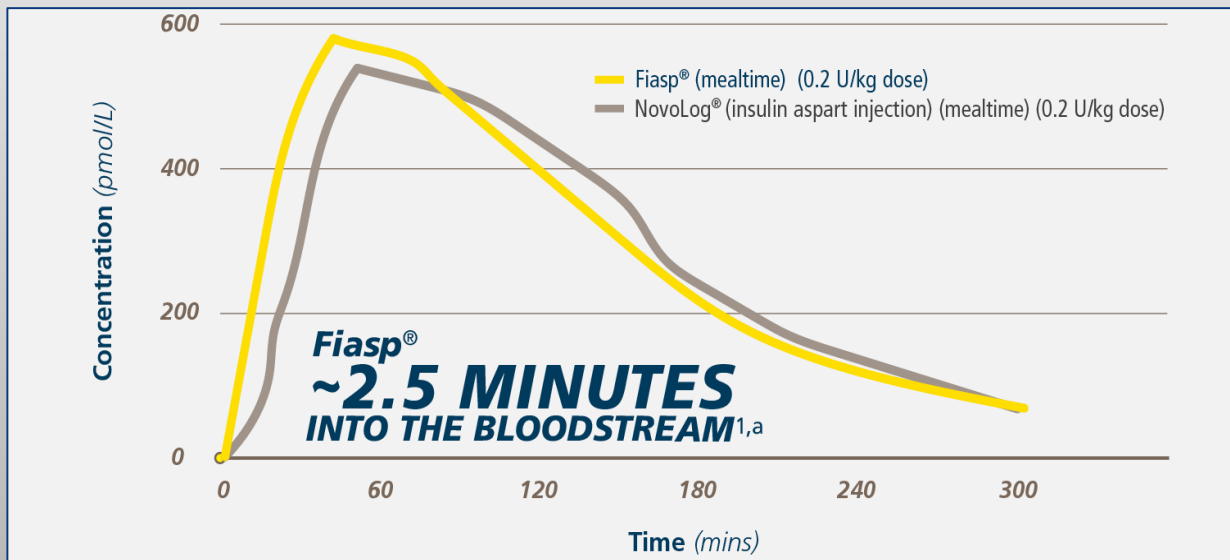
NovoLog®
insulin aspart injection 100 Units/mL

Insulin aspart

Fiasp®
insulin aspart injection 100 units/mL

Insulin aspart + **Vitamin B3** *Increases the speed of initial absorption²*

Amino Acid *Aids in stabilizing the formulation²*



FIASP®

Mealtime dosing

Fiasp®
+ insulin detemir

Novolog®
+ insulin detemir

-0.32%

-0.17%

MERCI DE
VOTRE
ATTENTION



ET
BONNES
FÊTES

