


## Diabète de type 2 en 2015

Nouveaux traitements...  
Nouvelles stratégies?

Dr Catherine ATLAN - Dr Frédéric DADOUN  
CHL




---

---

---

---

---

---


---

---

## Des évolutions multiples...

Au menu:

- **Médicaments: des nouveautés... face aux classiques**
  - Médicaments basés sur les incrélines
    - Inhibiteurs de la DPP-4: 2 molécules de plus! / Sécurité cardiovasculaire
    - Incrétinomimétiques injectables: 2 nouveaux produits / Comment choisir?
  - Une nouvelle classe: inhibiteurs SGLT2 / gliflozines
  - Une nouvelle insuline basale
  - Les classiques: quoi de neuf?
- **Quelle stratégie thérapeutique en 2015?**
  - Principes de prise en charge: des évolutions?
  - Quels objectifs glycémiques?
  - Comment choisir et majorer les traitements?




---

---

---

---

---

---


---

---

## Introduction

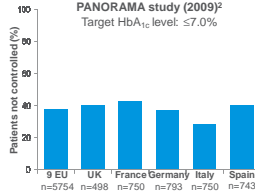
### Le diabète reste insuffisamment contrôlé

CODE-2 study (1998-1999)<sup>1</sup>  
Target HbA<sub>1c</sub> level: ≤6.5%




EU  
n=7000

PANORAMA study (2009)<sup>2</sup>  
Target HbA<sub>1c</sub> level: ≤7.0%



Country	n	Patients not controlled (%)
EU	5754	~40
UK	498	~40
France	750	~45
Germany	793	~40
Italy	750	~30
Spain	743	~40

1. Liebl A, et al. Diabetologia 2002;45:523-8. 2. De Pablo-Velasco P, et al. Diabetologia 2010;53(Suppl. 1):1012-P.




---

---

---

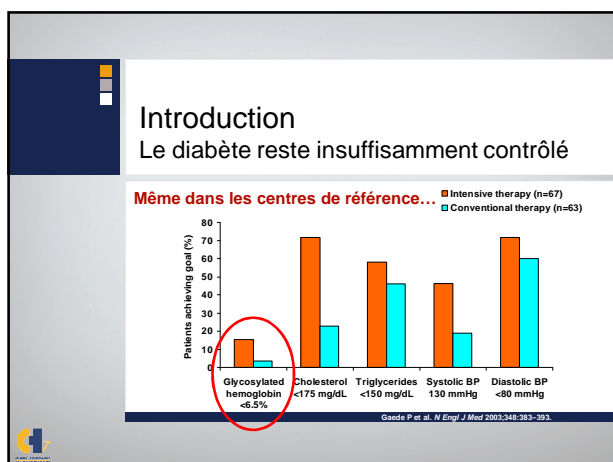
---

---

---

---

---




---

---

---

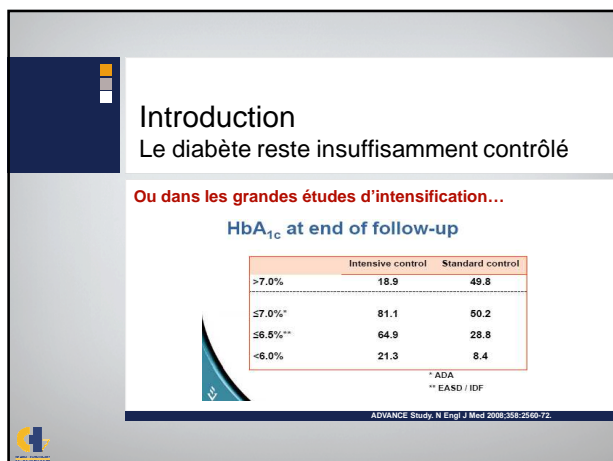
---

---

---

---

---




---

---

---

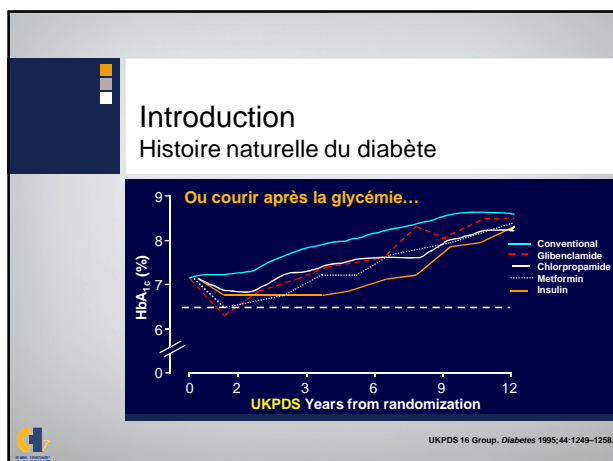
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

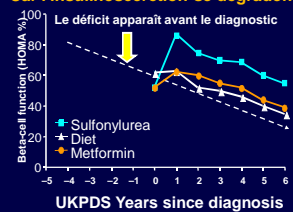
---

## Introduction

### Histoire naturelle du diabète

#### Car l'insulinosécrétion se dégrade...

Le déficit apparaît avant le diagnostic



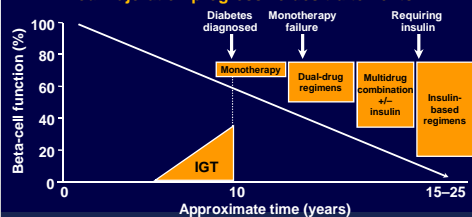
UKPDS Years since diagnosis

UKPDS 16 Group, Diabetes 1995;44:1249-1258.

## Introduction

### Histoire naturelle du diabète

#### D'où majoration progressive des traitements



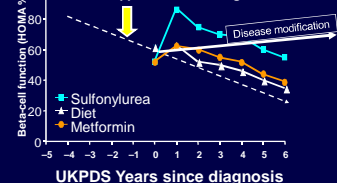
UKPDS 16 Group, Diabetes 1995;44:1249-1258.

## Introduction

### Nouveaux traitements...

#### Nouvelle histoire??

Le déficit apparaît avant le diagnostic



UKPDS Years since diagnosis

UKPDS 16 Group, Diabetes 1995;44:1249-1258.

## Médicaments

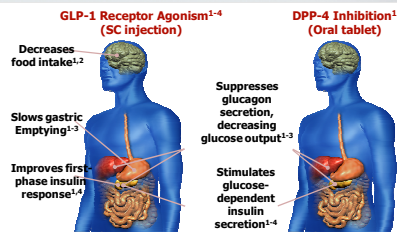
### Les nouveautés

- Médicaments basés sur les incrétines
  - Inhibiteurs de la DPP-4 oraux (gliptines)
    - Nouveaux: Linagliptine (Trajenta®) - Alogliptine (Vipidia®)
  - Agonistes du récepteur du GLP-1 injectables
    - Nouveaux: Lixisenadide (Lyxumia®) - Exenatide R (Bydureon®)
- Inhibiteurs de SGLT-2: nouvelle classe orale
  - Dapagliflozine (Forxiga®)
  - Canagliflozine (Invokana®)
  - Empagliflozine (Jardiance®)
- Un nouvel analogue de l'insuline (insuline basale)
  - Degludec (Tresiba®)

## Nouveaux Médicaments

### Les nouveautés, face aux classiques...

#### Médicaments basés sur les incrétines



## Nouveaux Médicaments

### Les nouveautés, face aux classiques...

#### Incrétines: inhibiteurs de DPP-4

- Multiplication des molécules
  - Sitagliptine (Januvia®- Janumet®)
  - Vildagliptine (Galvus®- Eucreas®)
  - Saxagliptine (Onglyza® - Komboglyze®)
  - Linagliptine (Trajenta®- Jentadueto®)
  - Alogliptine (Vipidia®- Vipdomet®)
- Peu de différences entre les molécules
  - Efficacité assez comparable
  - Insuffisance rénale:
    - Adaptation posologique pour toutes sauf linagliptine/Trajenta®
    - Alogliptine/Vipidia® utilisable si insuffisance rénale terminale

**Nouveaux Médicaments**  
Les nouveautés, face aux classiques...

**Incrétines: inhibiteurs de DPP-4**

- **Avantages**
  - Médicaments oraux - associations préformulées metformine
  - Effet neutre sur le poids
  - Pas de risque d'hypoglycémies (sauf si associés SU/INS)
  - Très bonne tolérance - Peu de contre-indications
- **Effets secondaires: rares - long terme?**
  - Infections bénignes - Rares allergies sévères
  - **Pancréatites aiguës? Cancers pancréatiques??**
- **Inconvénients**
  - Efficacité modérée -  $\Delta$  HbA1c  $\approx$  0,7%
  - Coût élevé: 1,27 à 1,40 €/jour
  - **Sécurité cardiovasculaire? Signal insuffisance cardiaque**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Nouveaux Médicaments**  
Les nouveautés, face aux classiques...

**Incrétines: agonistes récepteurs du GLP-1**

- **Multiplication des molécules**
  - Exenatide (Byetta®- 10 à 20 µg/jour) analogue exendine-4
  - Liraglutide (Victoza®- 0,6 à 1,8 mg/jour) analogue GLP-1
  - **Exenatide Retard (Bydureon®- 2 mg/mois) analogue exendine-4**
  - **Lixisenatide (Lyxumia®- 10 à 20 µg/jour) analogue exendine-4**
- **Différences entre molécules**
  - **Demi-vie**
    - Exenatide: 2,4 h → 2 injections/jour (20-30 min avant repas)
    - Lixisenatide: 3 h → 1 injections/jour (20-30 min avant repas)
    - Liraglutide: 13 h → 1 injection/jour
    - Exenatide R: >1 semaine → 1 injection/semaine / délai d'action ++
  - **Effet différent sur la vidange gastrique (tachyphylaxie)**
    - Effets variables sur glycémies post-prandiales / nausées-vomissements

---

---

---

---

---

---

---

---

**Nouveaux Médicaments**  
Les nouveautés, face aux classiques...

**Incrétines: agonistes récepteurs du GLP-1**

- **Avantages**
  - Efficacité importante -  $\Delta$  HbA1c  $\approx$  1,0 à 2,0% - assez durable
  - Effet favorable et persistant sur le poids
  - Pas de risque d'hypoglycémie (sauf si associé SU/INS)
- **Effets secondaires:**
  - Nausées/vomissements, transitoires (éducation +++)
  - Allergies – immunisation – réactions cutanées (Bydureon®)
  - Pancréatites aiguës? Kc pancréatiques? Kc thyroïde?
- **Inconvénients**
  - Coût élevé: 3,05 à 5,15 €/jour
  - Sécurité cardiovasculaire?
  - Contre-indications: IRC sévère / pathologies digestives

---

---

---

---

---

---

---

---

## Nouveaux Médicaments

### Les nouveautés, face aux classiques...

#### Inhibiteurs de SGLT2 / Gliflozines

#### o Nouvelle classe thérapeutique

- Mécanisme d'action original non physiopathologique
- "Gucorétiques"
- Abaisse le "seuil rénal" du glucose




---

---

---

---

---

---

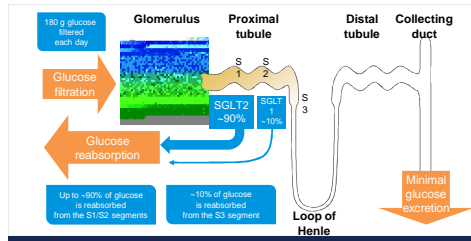
---

---

## Nouveaux Médicaments

### Les nouveautés, face aux classiques...

#### Inhibiteurs de SGLT2 / Gliflozines




---

---

---

---

---

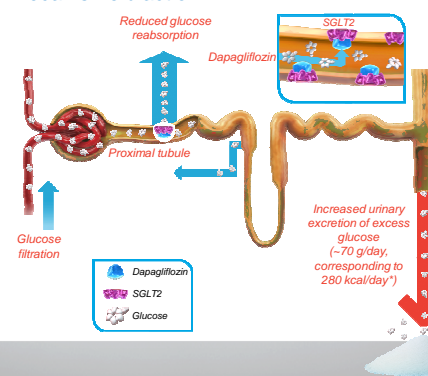
---

---

---

## Inhibiteurs de SGLT2 / Gliflozines

### Mécanisme d'action




---

---

---

---

---

---

---

---

**Nouveaux Médicaments**  
Les nouveautés, face aux classiques...

**Inhibiteurs de SGLT2 / Gliflozines**

- Nouvelle classe thérapeutique: 3 molécules disponibles
  - Dapagliflozine (Forxiga®- 10 mg)
  - Canagliflozine (Invokana®- 100 mg / 300 mg)
  - Empagliflozine (Jardiance®- 10 mg / 25 mg)
  - Peu de différences entre les molécules
    - Puissance légèrement supérieure pour la canagliflozine?
- Effets observés
  - Baisse des glycémies à jeun et pp, et d'HbA1c: 0,6 à 1,1%
  - Glycosurie avec perte calorique dans les urines (2 canettes de Coca par jour)
  - Perte de poids modérée: 2 à 4 kg à 6 mois
  - Effet natriurétique / diurétique
  - Baisse de pression artérielle - TAs: 4-6 mm Hg / TAd: 2 mm Hg

---

---

---

---

---

---

---

---

**Nouveaux Médicaments**  
Les nouveautés, face aux classiques...

**Inhibiteurs de SGLT2 / Gliflozines**

- Avantages
  - Effet favorable sur le poids et la TA
  - Pas de risque d'hypoglycémie (sauf si associé SU/INS)
  - Peut s'associer à tous les autres traitements
    - Pas d'études d'association avec les incrétinomimétiques
    - Forxiga non indiqué avec Actos
- Effets secondaires:
  - Infections génitales ++ / Infections urinaires +
  - Précautions: sujets âgés / traitements diurétiques
- Inconvénients
  - Perte d'efficacité si insuffisance rénale
  - Coût élevé: 1,42 à 2,13 €/jour
  - Sécurité cardiovasculaire?

---

---

---

---

---

---

---

---

**Nouveaux Médicaments**  
Les nouveautés, face aux classiques...

**Un nouvel analogue de l'insuline**

- Nouvelle insuline basale
  - Degludec (Tresiba®)
- Caractéristiques
  - Durée d'action très longue: >42 heures - Profil très plat sur 24 h
  - Très faible variabilité: Excellente reproductibilité d'un jour à l'autre
  - Action plus puissante qu'autres basales: Réduire la dose de 15%
- Avantages
  - Moins d'hypoglycémies nocturnes qu'avec Lantus
  - Horaire d'injection plus flexible (>8h entre injections)
- Inconvénients
  - Titration plus lente / hypoglycémies prolongées si surdosage
  - Coût élevé: 2,63 €/40U/jour (Lantus: 1,54 € / Lévénir: 1,66 €)

---

---

---

---

---

---

---

---

**Les classiques**  
Quoi de neuf ?  
**Metformine**

- **Traitement physiopathologique**  
Insulinorésistance – production hépatique de glucose
- **Tt de 1<sup>ère</sup> ligne dès le diagnostic sauf CI car avantages**
  - Orale - Faible coût: 0,15 €/jour - assez puissante:  $\Delta$  HbA1c  $\approx$  1%
  - Perte de poids modérée ou neutralité pondérale
  - Pas de risque d'hypoglycémie
  - Ancienneté - données de sécurité
  - **⚠ complications cardiovasculaires / mortalité / risque cancers?**
- **Inconvénients**
  - Intolérance digestive: souvent contournable
  - **Risque d'acidose lactique: réévalué, très faible**  
les contre-indications rénales et hépatiques deviennent relatives

---

---

---

---

---

---

---

---

**Les classiques**  
Quoi de neuf ?  
**Pioglitazone**

- **Traitement physiopathologique**  
Insulinorésistance musculaire et adipeuse / stéatose hépatique
- **Avantages**
  - Oral - Pas de risque d'hypoglycémie
  - Efficacité :  $\Delta$  HbA1c  $\approx$  1 à 1,5% - Action durable
- **Inconvénients**
  - Coût élevé: 0,85 €/jour
  - Œdème des membres inférieurs - Prise de poids
  - Ostéoporose et fractures
  - **⚠ 20 à 40% des insuffisances cardiaques graves (CI cardiaques)**  
Bénéfice non prouvé sur la mortalité CV / globale
  - **Cancer de vessie?**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Les classiques**  
Quoi de neuf ?  
**Sulfamides et sécrétagogues de l'insuline**

- **Traitement physiopathologique**  
Majorer l'insulinosécrétion – action  $\pm$  indépendante de la glycémie
- **Avantages**
  - Oral - Faible coût: 0,18 à 0,36 €/jour
  - Action rapide et puissante:  $\Delta$  HbA1c  $\approx$  1 à 1,5%
  - Ancienneté (sécurité?)
- **Inconvénients**
  - Risque d'hypoglycémies (jeûne / saut de repas / IRC - IHC)
  - Prise de poids modérée
  - **Action assez peu durable - épuisement pancréas?**
  - **Effet néfaste sur la mortalité CV / globale? Molécules sélectives +++**
  - **Majorent l'hyperinsulinémie (cancers?)**

---

---

---

---


---

---

---

---





## Les classiques

### Quoi de neuf ?

#### Insulines

- **Traitement physiopathologique**  
Compense l'insulinopénie progressive
- **Avantages**
  - Action rapide, puissante et durable:  $\Delta$  HbA1c  $\approx$  1 à 3%
  - Pas de limitation du dosage – Pas de contre-indication
  - Ancienneté (sécurité?)
- **Inconvénients**
  - Injectable - Coût notable: 0,74 à 2,63 €/40 U par jour
  - Risque d'hypoglycémies + à +++ selon type
  - Prise de poids
  - Effet neutre voire néfaste sur la mortalité CV / globale
  - Majorent l'hyperinsulinémie (cancers?)

---

---

---


---

---

---

---

---



## Stratégie thérapeutique: de la "glycémologie" à la Diabétologie

- Les objectifs glycémiques
- Stratégie médicamenteuse
- Les "piliers" de la prise en charge:
  - Education
  - Nutrition
  - Activité physique
  - Sevrage tabagique
  - Prise en charge psychologique
  - Vaccinations

---

---

---


---

---

---

---

---



## Quels objectifs glycémiques?

### Objectifs d'HbA1c individualisés

---

---

---

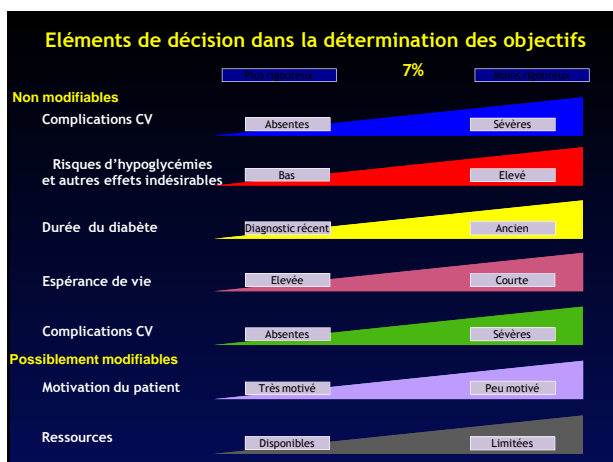
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Quels objectifs glycémiques?**  
Glycémies à jeun/post-prandiales

HbA1c < 7%:  
Glycémies capillaires pré prandiales 80-130 mg/dl  
Glycémies capillaires post prandiales \* < 180 mg/dl

---

---

---

---

---

---

---

---

**Quelles stratégie médicamenteuse?**

---

---

---

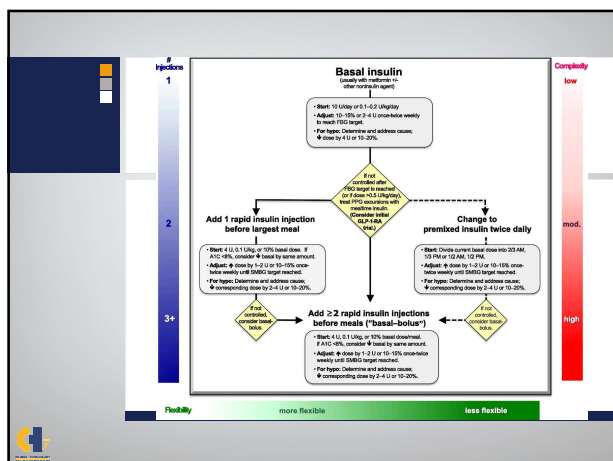
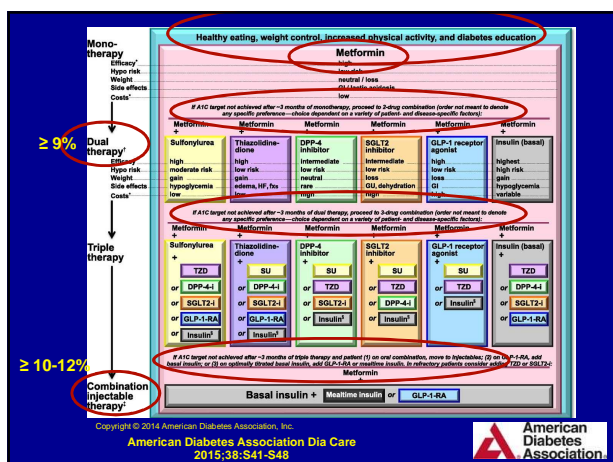
---

---

---

---

---



## CONCLUSION

- Stratégie thérapeutique : une approche centrée sur le patient, un traitement « personnalisé »
- Des associations multiples et non pas des empilements
- Des objectifs adaptés, souvent plus stricts et à atteindre plus précocement et plus rapidement
- Une prise en charge « globale » des Risques CV