

Actualités thérapeutiques en Diabétologie

ORPHEM 2017

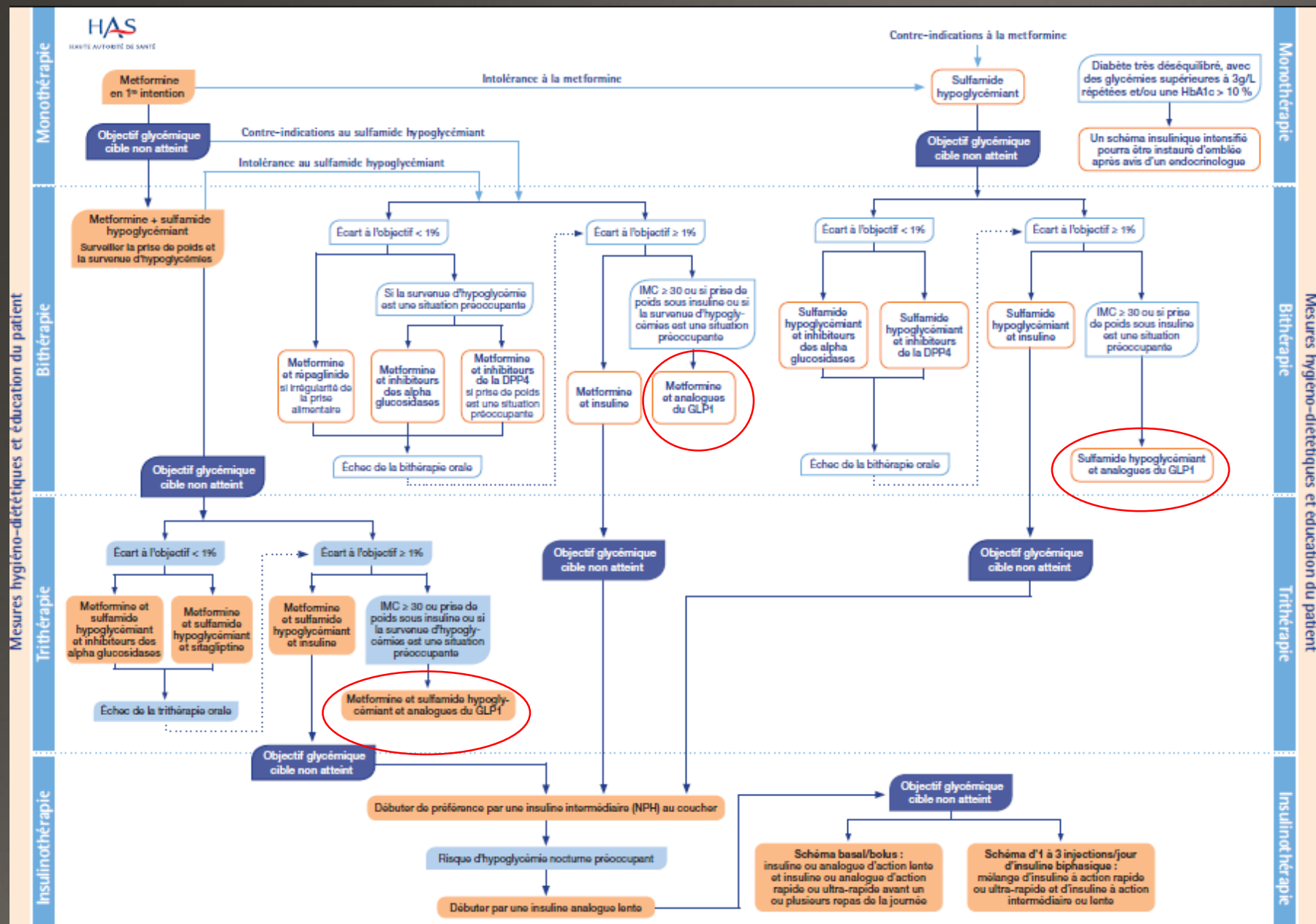
Audrey Bégu-Le Corroller

Service de Nutrition-Maladies Métaboliques-Endocrinologie

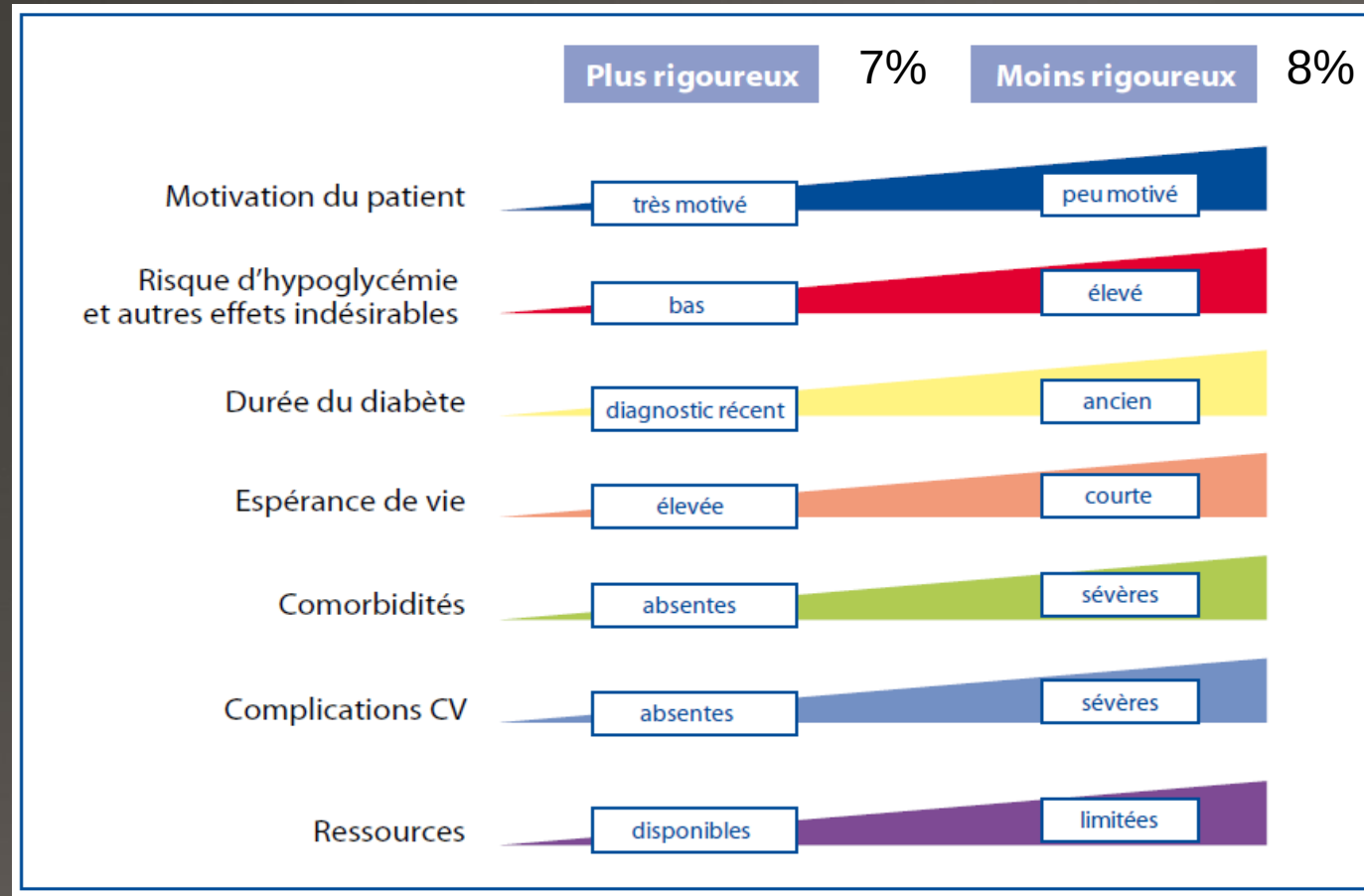
Professeur René Valéro

Hôpital de la Conception-CHU Marseille

Choix thérapeutiques dans le diabète de type 2



Approche personnalisée



Objectifs glycémiques recommandés par la HAS

Objectifs glycémiques selon le profil du patient

Profil du patient

HbA1c cible

La plupart des patients avec DT2

≤ 7 %

DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire

≤ 6,5 %

DT2

- avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans)

- ou avec des complications macrovasculaires évoluées

≤ 8 %

- 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

Impact du contrôle du diabète sur les complications : diabète de diagnostic récent UKPDS 35

Chaque réduction
de 1% de l'HbA1c

Réduction
du risque

1%

Mortalité liée au diabète

- 21%

Infarctus du myocarde

- 14%

Complications microvasculaires

- 37%

AVC fatal et non fatal

- 12%

Insuffisance cardiaque

- 16%

Choix thérapeutiques dans le diabète de type 2

Alimentation saine, contrôle du poids, augmentation de l'activité physique, ETP

Monothérapie initiale

Metformine

Efficacité (↓ HbA1c)	Élevée
Hypoglycémie	Faible risque
Poids	Neutre/perte de poids
Effets indésirables	Gastro-intestinaux/acidose lactique
Coût	Faible

→ Si nécessaire pour atteindre une cible d'HbA1c individualisée après 3 mois, avancer à la bithérapie orale (l'ordre ne dénote aucune préférence)

Bithérapie orale

Metformine

+	+	+	+	+
Sulfamides	Thiazolidine-dione (TZD)	Inhibiteur DPP-4	Agoniste des récepteurs au GLP-1 (GLP-1 RA)	Insuline (généralement basale)
Élevée	Élevée	Intermédiaire	Élevée	La plus élevée
Risque modéré	Faible risque	Faible risque	Faible risque	Risque fort
Prise de poids	Prise de poids	Neutre	Perte de poids	Prise de poids
Hypoglycémie	Hypoglycémie	Rares	Gastro-intestinaux	Hyperglycémie
Faible	Élevée	Élevée	Élevée	Variable

→ Si nécessaire pour atteindre une cible d'HbA1c individualisée après 3 mois, avancer à la bithérapie orale (l'ordre ne dénote aucune préférence)

Trithérapie orale

Metformine

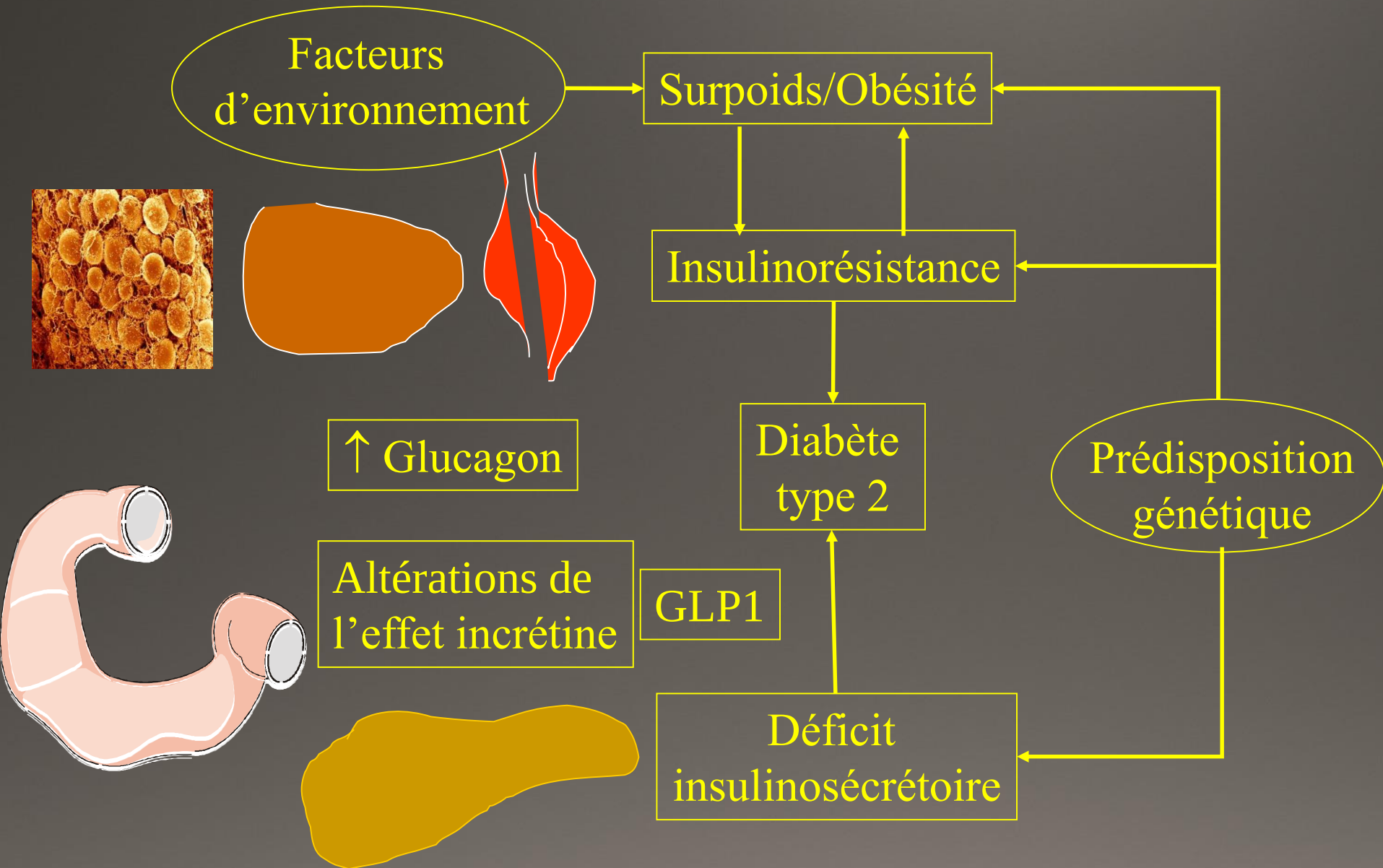
+	+	+	+	+
Sulfamides	Thiazolidine-dione	Inhibiteur DPP-4	Agoniste des récepteurs au GLP-1 (GLP-1 RA)	Insuline (généralement basale)
+	+	+	+	+
TZD	SU	SU	SU	TZD
ou Inhibiteur DPP-4	ou Inhibiteur DPP-4	ou TZD	ou TZD	ou Inhibiteur DPP-4
ou GLP-1 RA	ou GLP-1 RA	ou Insuline	ou Insuline	ou GLP-1 RA
ou Insuline	ou Insuline			

→ Si un traitement combiné incluant l'insuline basale a échoué pour obtenir une cible d'HbA1c après 3 à 6 mois, avancer vers une stratégie plus complexe de traitement par insuline, souvent en combinaison à 1 ou 2 médicaments non insuliniques

Insulinothérapie plus complexe

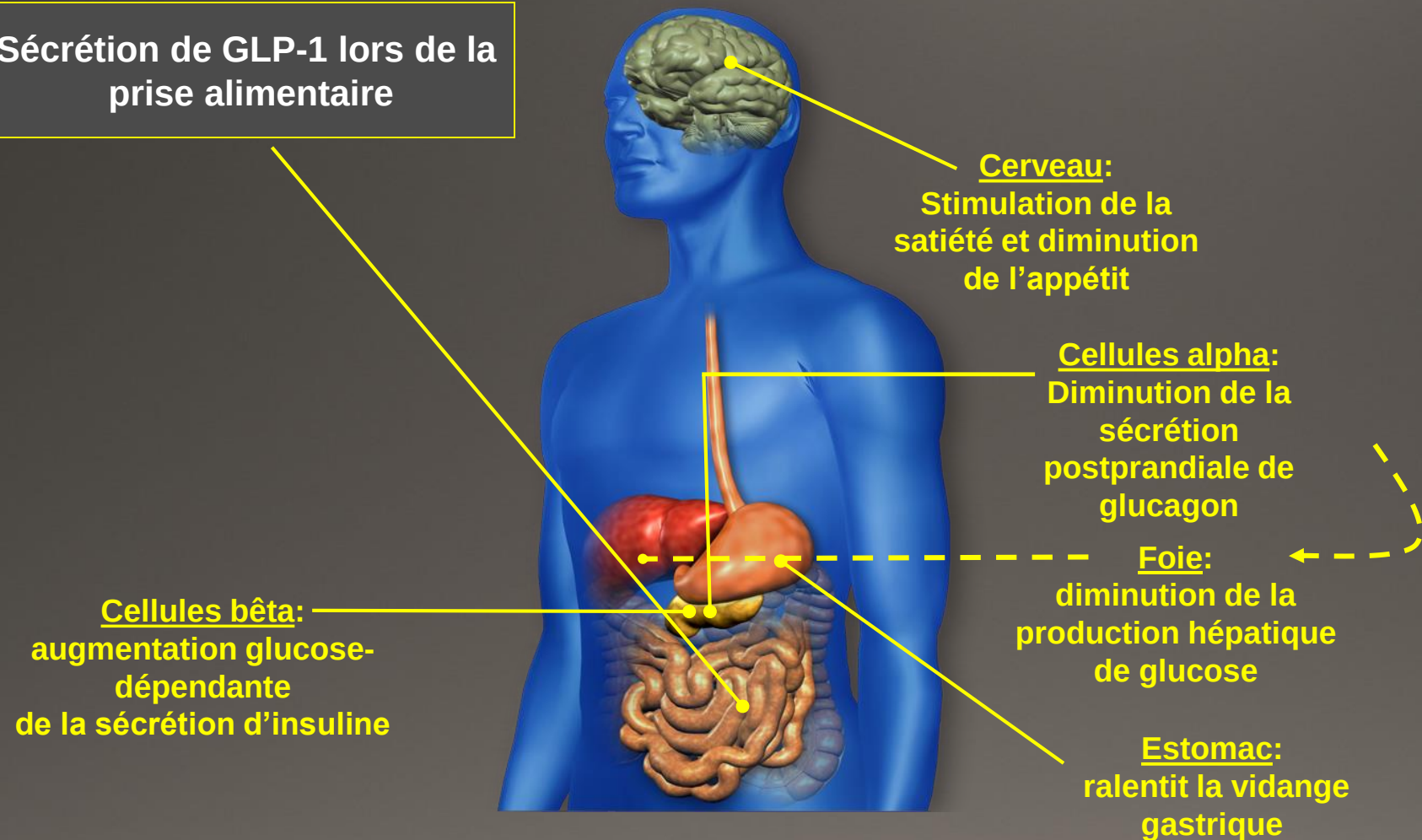
Insuline (injections pluriquotidiennes)

Physiopathologie du DT2



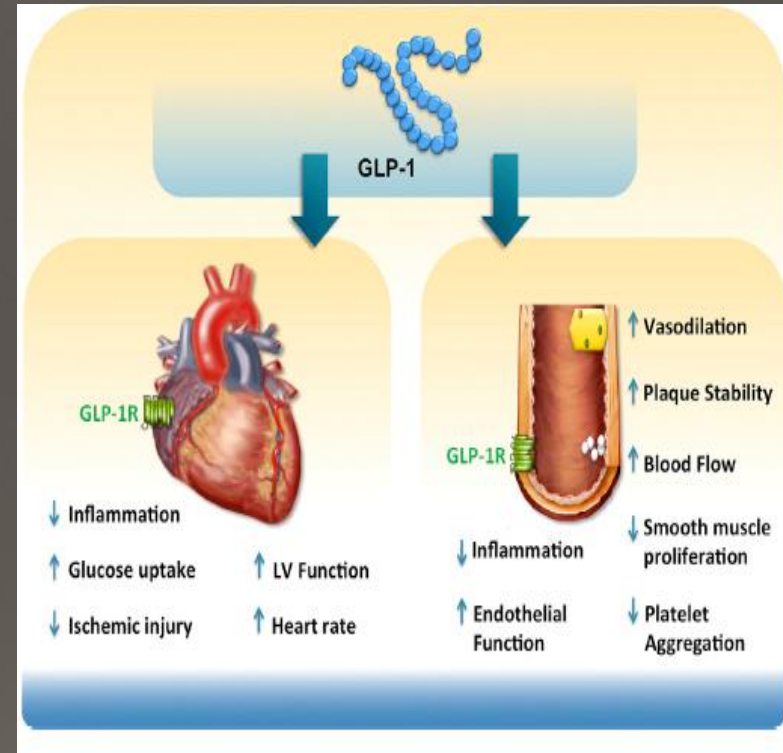
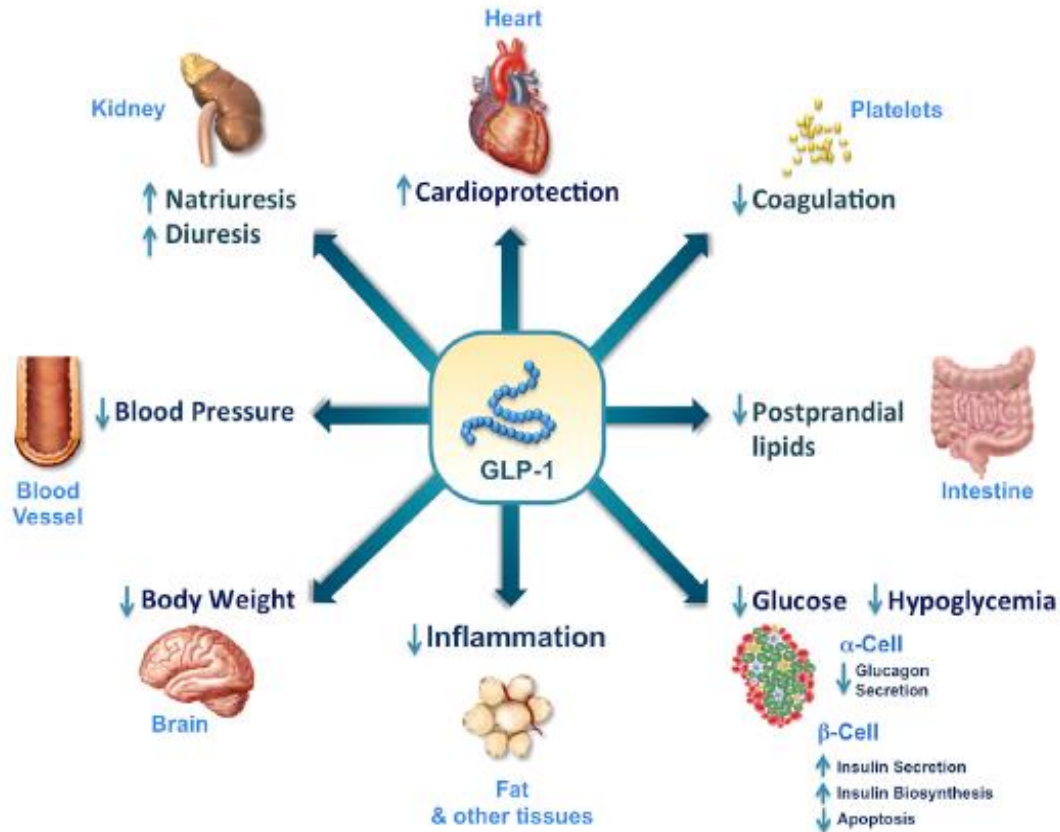
Le système incrétine

Sécrétion de GLP-1 lors de la prise alimentaire



Demi-vie GLP1 très courte : 1 à 2 minutes (dégradation par dipeptidyl-peptidase IV : DPP-IV)

Effets pléiotropes du GLP-1



Le système incrétine

* Les incrétino-mimétiques :

- Mode d'action :

 - Analogues du GLP-1 insensibles à l'action DPP-IV

- DCI et nom commercial :

 - Exénatide :

 - Byetta 5 et 10 μ g : 2 injections sous-cutanée/jour

 - Liraglutide :

 - Victoza 0,6 à 1,8 mg : 1 injection sous-cutanée/jour

 - Exénatide :

 - Byduréon 2 mg : 1 injection sous-cutanée/semaine

 - Dulaglutide :

 - Trulicity 0,75 à 1,5 mg : 1 injection sous-cutanée/semaine

- Pharmacocinétique :

 - Elimination rénale (byetta, byduréon et trulicity)

GLP₁ Rc Agonistes- sont ils tous les mêmes?

PHARMACOCINETIQUE		STRUCTURE MOLECULAIRE Homologie Immunogénicité		TAILLE MOLECULAIRE Pénétration de la BHE, action SNC	
Courte durée d'action	Longue durée d'action (Stimulation continue du pancréas, tachyphylaxie gastrique)	Exendin 50% homologie	Analogue GLP ₁ > 90% homologie	Petite	Grande
Exe BID Lixi	Exe QW Lira, Dula, Albi, Sema,	Exe, Lixi	Lira, Dula, Albi, Sema	Exe, Sema, Lira, Lixi	Albi (x50), Dula (x40)
Vidange gastrique ++ GPP++	GAJ ++ HbA _{1c} ++ Effet poids	Taux d'Ac élevé (44 à 63%)	Très faible taux d'Ac (4 à 9%)	↑Pénétration SNC ↑Effet satiétogène	↓ Effet sur le poids Effets indésirables

Filip Knop Lundi 12 septembre Munich, EASD 2016

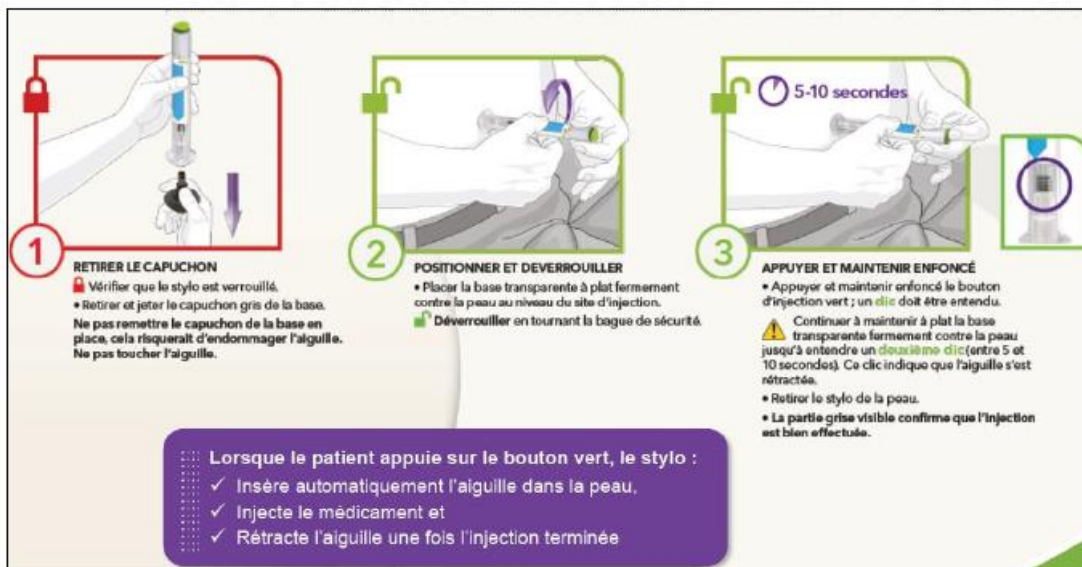
Trulicity® (dulaglutide)

- Trulicity® est le premier agoniste du récepteur du GLP-1 hebdomadaire prêt à l'emploi
- Indiqué chez l'adulte DT2 pour améliorer le contrôle glycémique, en monothérapie en cas de CI ou d'intolérance à la metformine ou en association avec d'autres hypoglycémifiants y compris l'insuline lorsque ces derniers ne permettent pas un contrôle adéquat de la glycémie
-
- Trulicity®, est disponible sous 2 dosages :
 - 1,5 mg de dulaglutide dans 0,5 ml de solution
 - 0,75 mg de dulaglutide dans 0,5 ml de solution
-
- La dose recommandée est de 1,5mg en une injection sous-cutanée par semaine.
- Pour les populations potentiellement vulnérables, tels que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale.



Bon usage

- Stylo auto injecteur pré rempli et jetable
- 1 stylo = 1 seule dose hebdomadaire de Trulicity® (1,5mg ou 0,75 mg)
- Trulicity® ne nécessite aucune reconstitution préalable ni sélection de dose, ni manipulation d'aiguille
- Aiguille incorporée auto rétractable permettant une plus grande sécurité pour le patient et pour le personnel soignant



www.trulicity.eu



Vidéo de démonstration du stylo disponible pour les patients et les professionnels de santé

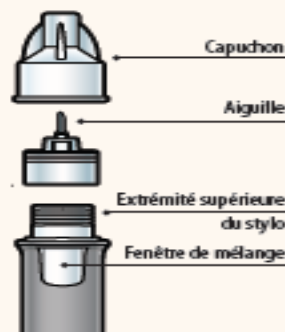
BYDUREON® EN PRATIQUE ⁽¹⁾

1 injection/semaine
BYDUREON®
Ethinodiol 2 mg, levonorgestrel 0,02 mg, gélules pour suspension injectable, 1 injection par semaine

PRÉSENTATION du stylo pré-rempli BYDUREON®

Volume d'injection = 0,65mL

Voie sous-cutanée



1

PRÉPARATION

- Vérifier le liquide dans la fenêtre d'inspection : il doit être limpide et sans particule



- Fixer l'aiguille au stylo sans retirer le capuchon



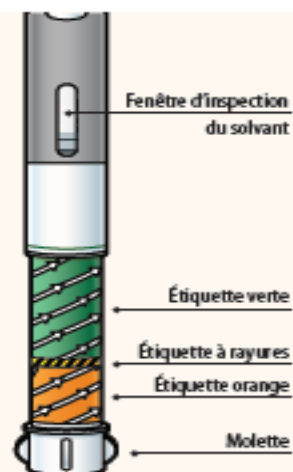
2

MÉLANGE

- Remettre en suspension le médicament en tournant la molette jusqu'à ce que l'étiquette verte disparaisse

- Taper le stylo contre la paume de main

- Vérifier la suspension : elle doit être uniformément trouble et ne contenir aucune particule. Si ce n'est pas le cas, taper plus longtemps et plus fermement



3

INJECTION

- Tourner la molette jusqu'à libération du bouton d'injection



- Retirer le capuchon de l'aiguille en tirant (ne pas dévisser)



- Injecter par voie sous-cutanée

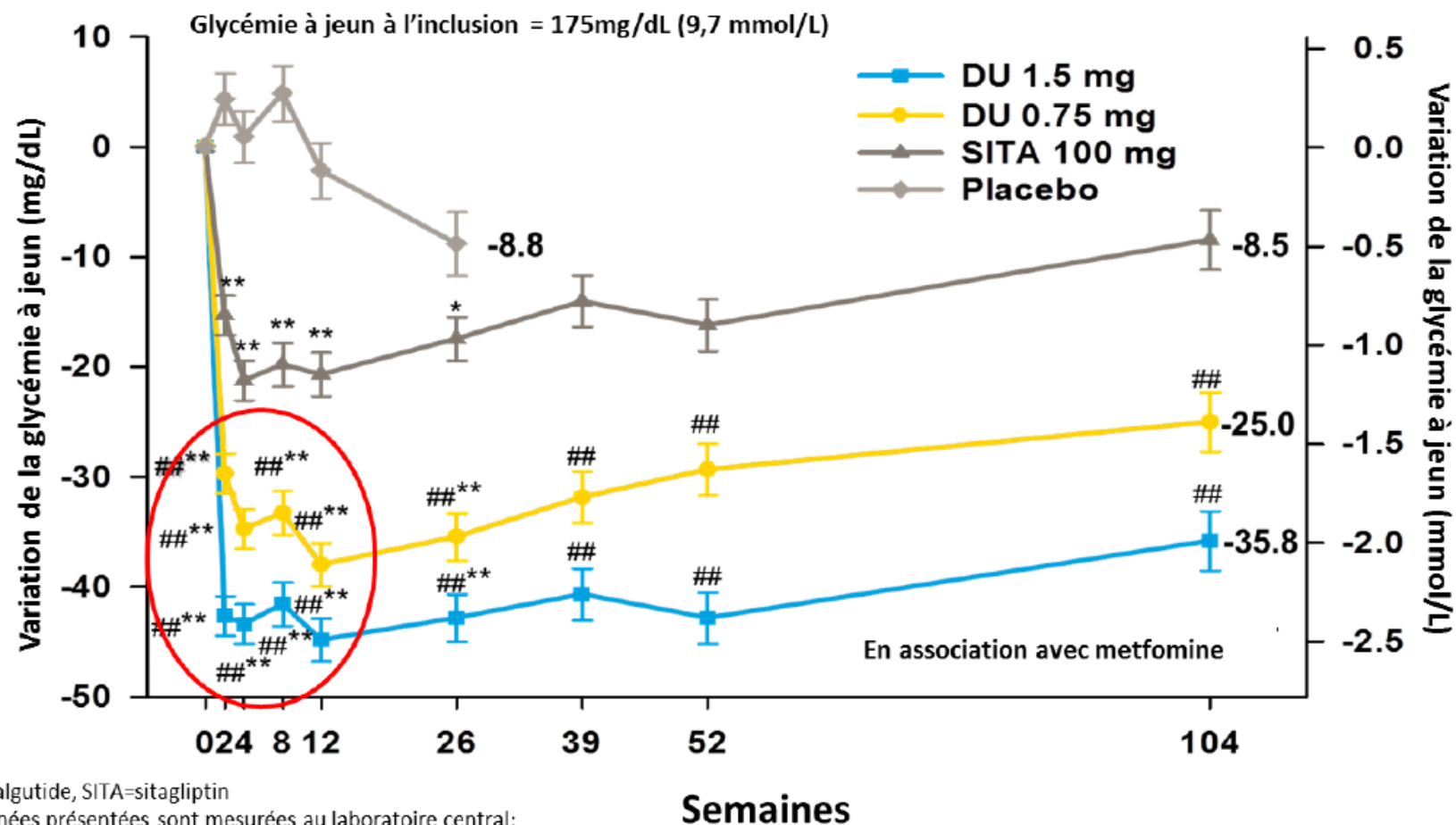


longuement et plus fermement



Variation de la glycémie à jeun, AWARD-5 (versus sitagliptine): effet précoce dès 48h

Critère de jugement secondaire

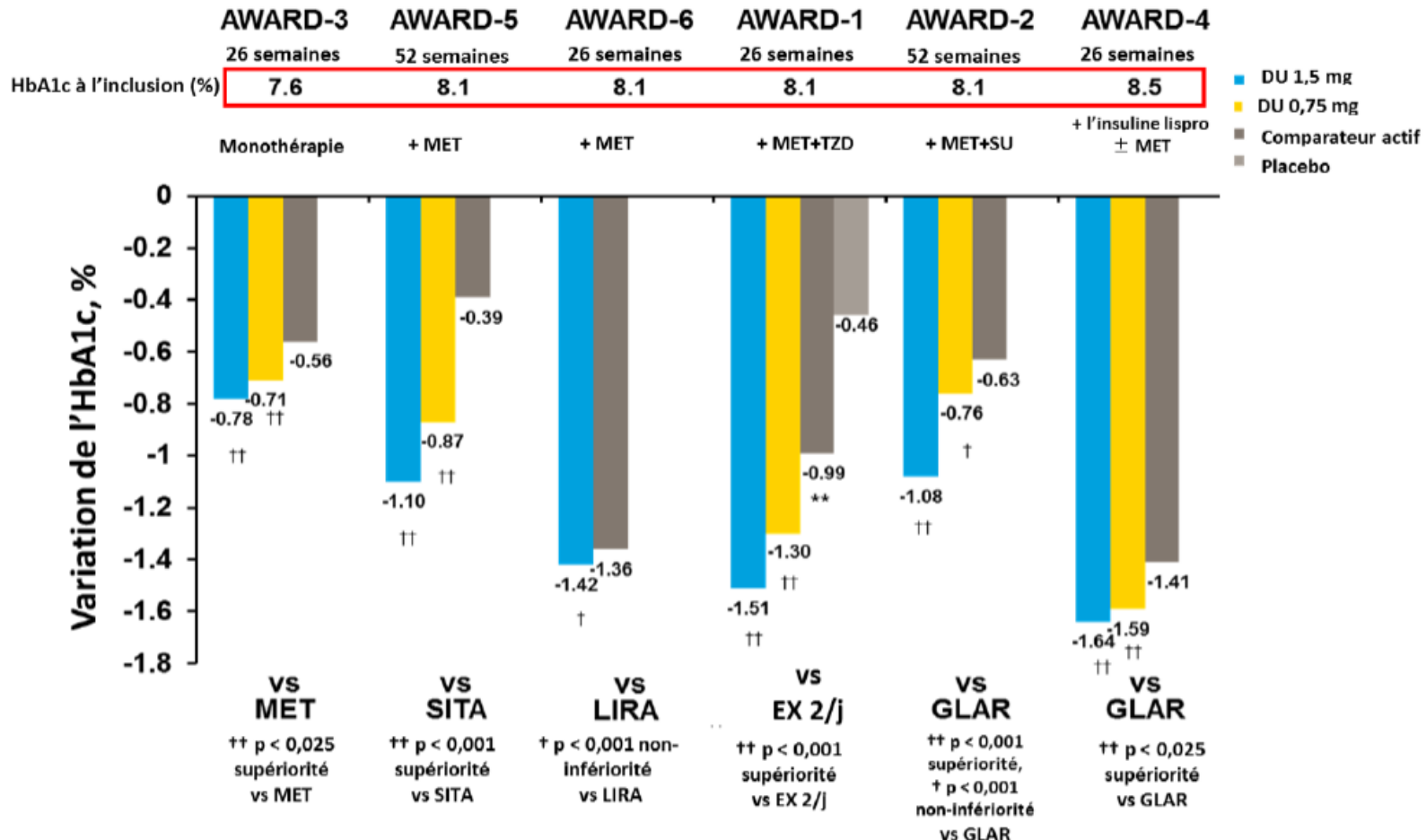


DU=dulaglutide, SITA=sitagliptin

Les données présentées sont mesurées au laboratoire central; moyennes des moindres carrées $\pm$ erreur standard. Analyse en intention de traiter, MMRM

Variation de l'HbA1c à l'objectif principal

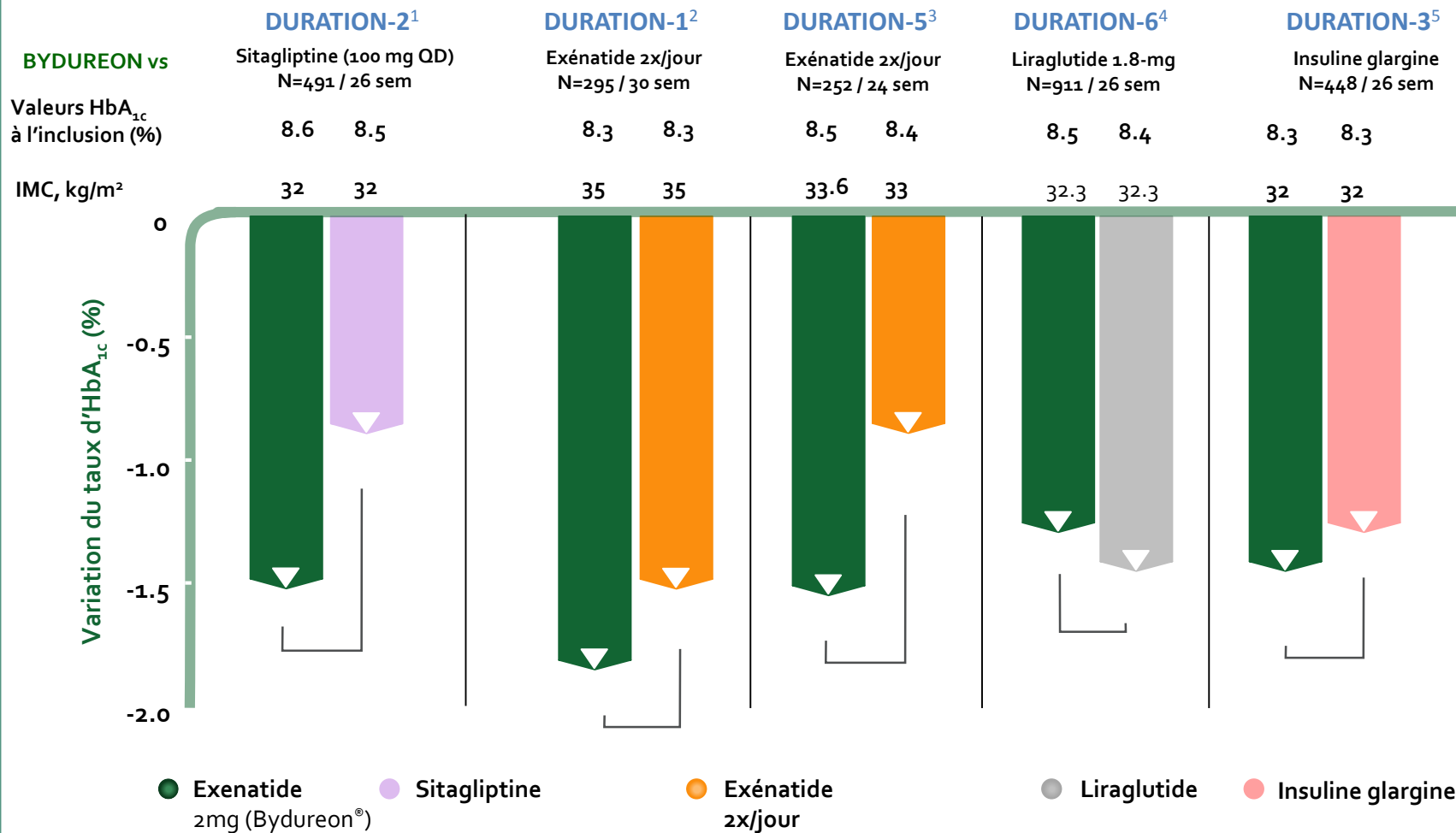
Critère de jugement principal et secondaire



Données présentées en moyenne de moindres carrés. Analyse en intention de traiter. ANCOVA LOCF (hormis AWARD 6 : MMRM).

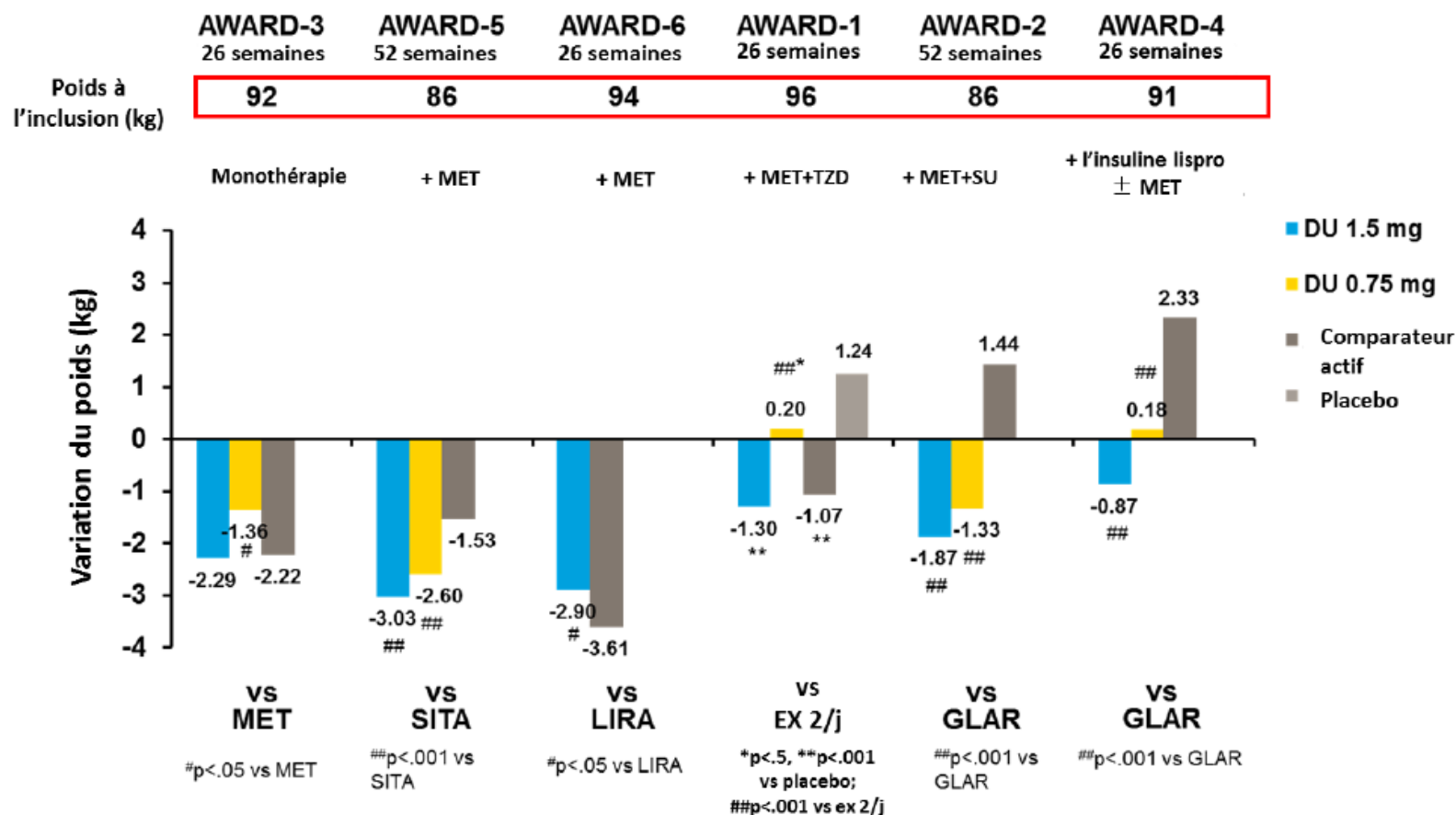
Amélioration équilibre glycémique

Une réduction des taux d'HbA_{1c} de -1,3% à -1,9%



Variation du poids à l'objectif principal

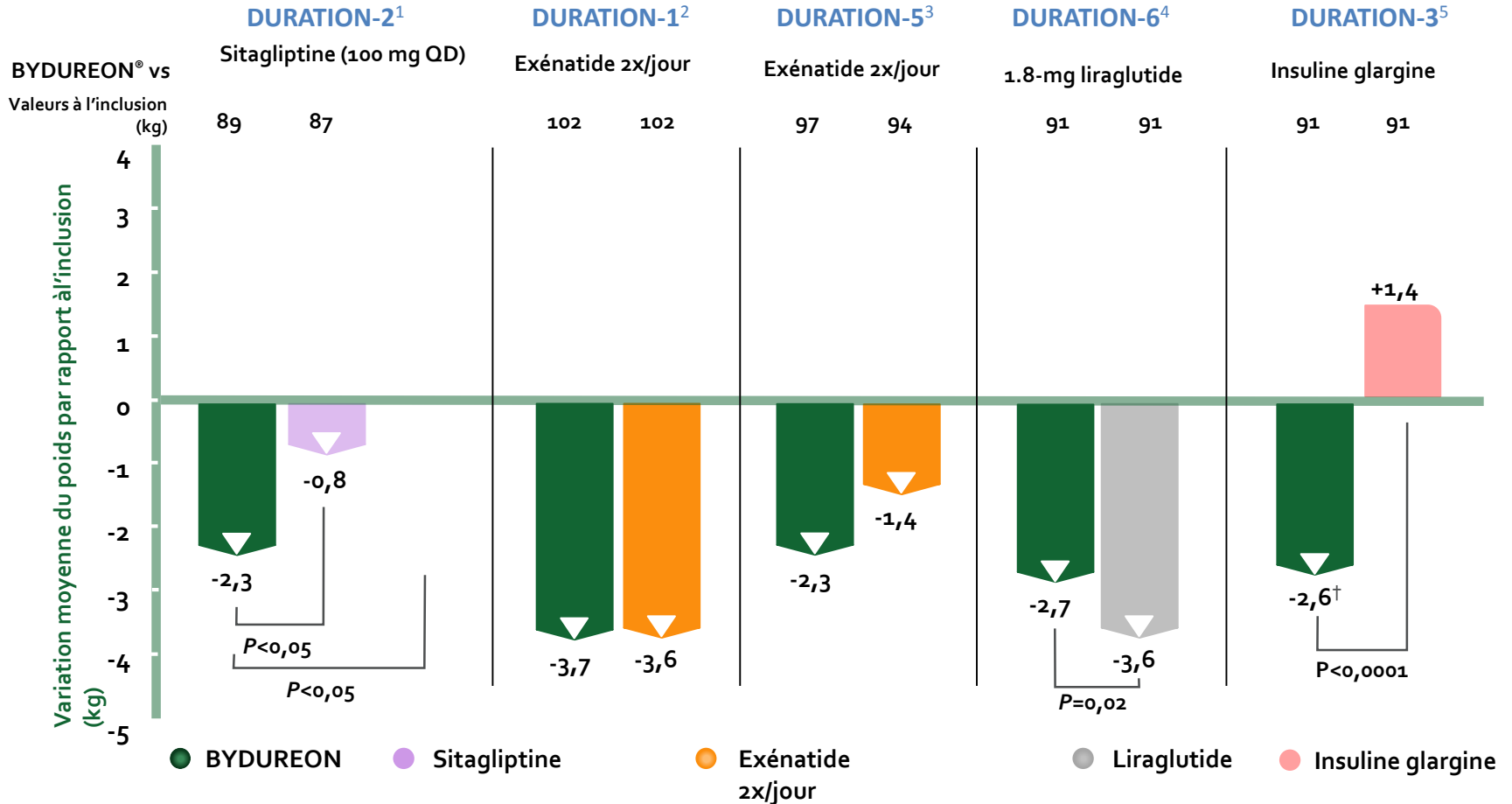
Critère de jugement secondaire



Données présentées en moyennes de moindres carrés. Analyse en intention de traiter. ANCOVA LOCF

Réduction pondérale

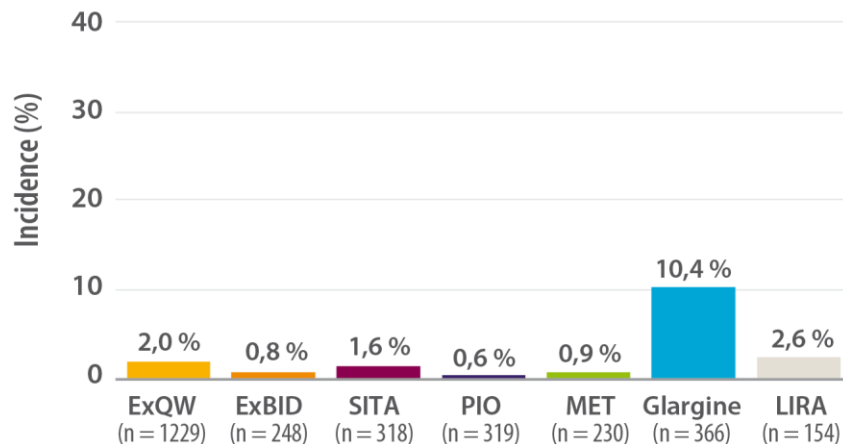
Une réduction pondérale de -2,3 à -3,7 kg



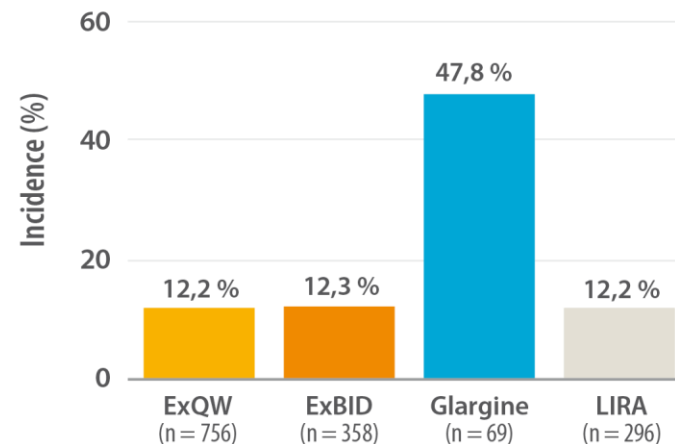
*BYDUREON® n'est pas indiqué dans le traitement de l'obésité. L'évolution du poids est un critère secondaire des études cliniques.

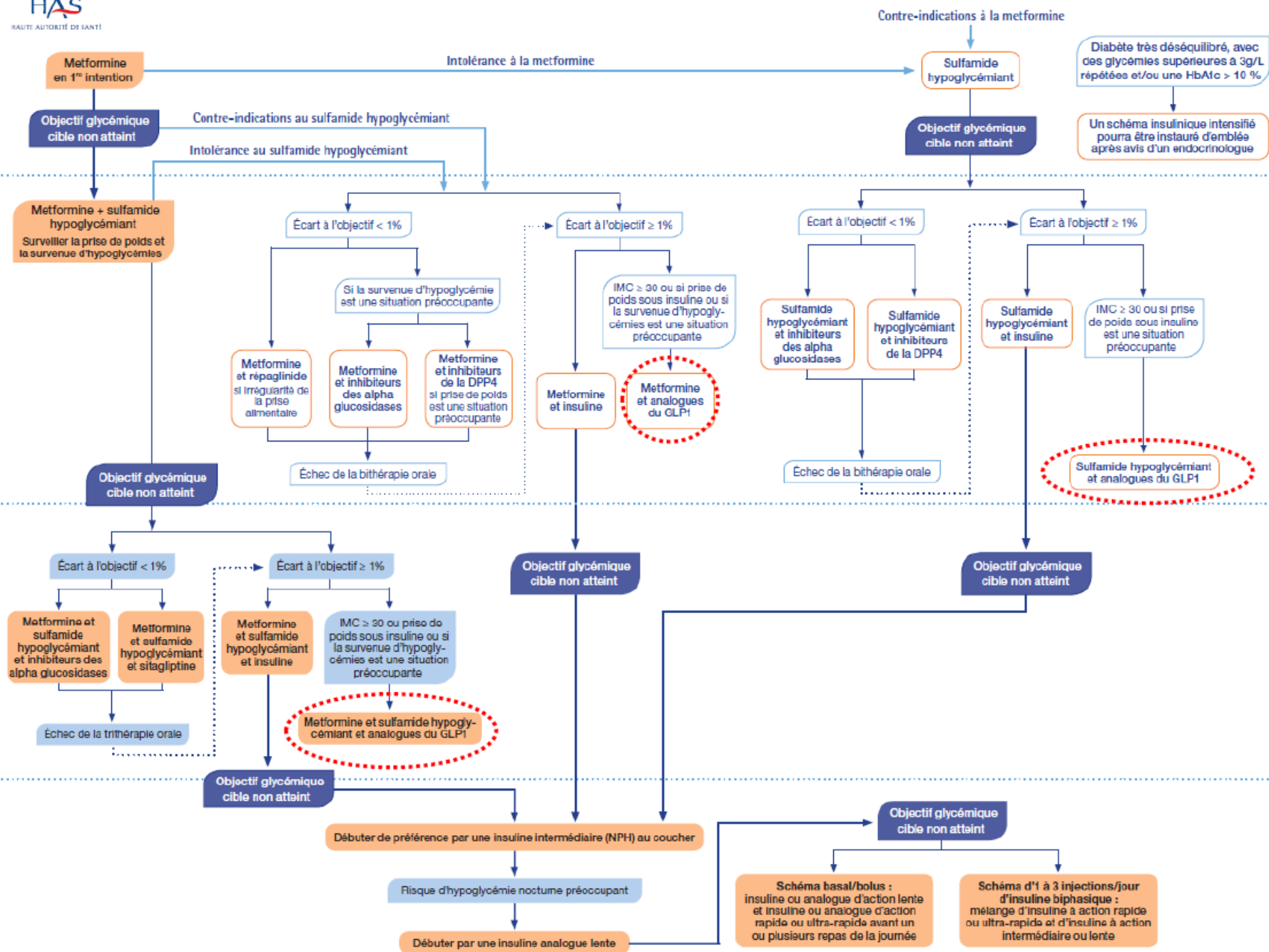
Faible risque d'hypoglycémie

Incidence **SANS** association avec un sulfamide hypoglycémiant



Incidence lors de l'association **AVEC** un sulfamide hypoglycémiant





Comparaison bénéfices (et inconvénients) utilisation GLP 1 versus insuline lente

1/ GLP 1 :

- Perte pondérale chez les bons répondeurs dès les premiers mois (Exenatide)
- Sécurité CV confirmée (safety) et baisse du risque CV (essai SUSTAIN 6 : 26 % Semaglutide hebdo, essai LEADER : 16 % Liraglutide)
- Risque hypoglycémique faible
- Tolérance gastro intestinale

2/ insuline lente

- Meilleure efficacité quand GAJ élevée (et HbA1c plus élevée)
- Risque hypoglycémique moindre insuline ultra lente (Glargine U 300 > Degludec)
- Gain pondéral (1 à 2 Kgs)

3 / combinaison insuline lente ou ultra lente / GLP1

- Degludec / Liraglutide (Xultophy ®)
- Glargine / Lixisénatide (IGlarLixi)

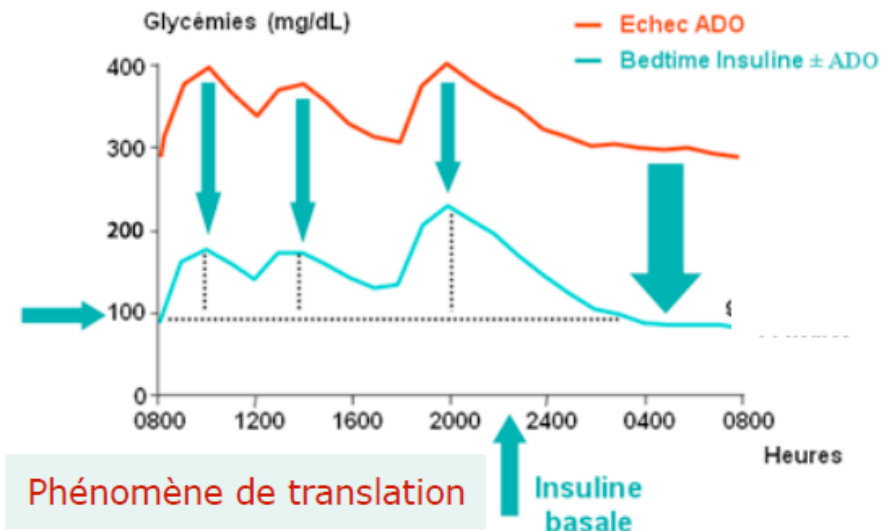
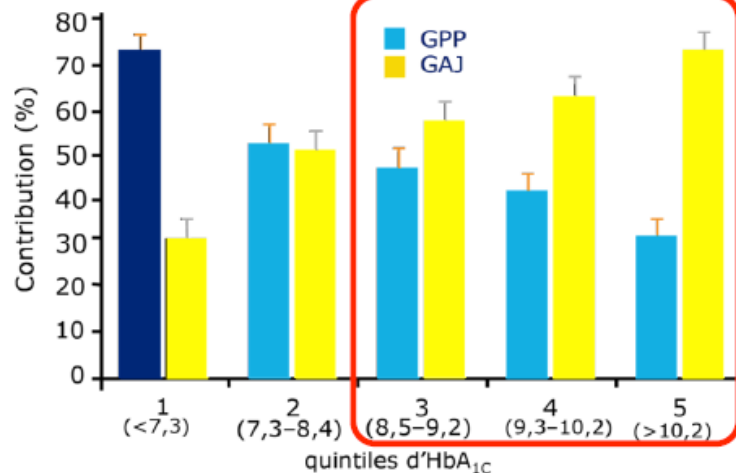
Rôle de la GAJ dans le choix d'un traitement injectable

Pourquoi cibler la GAJ ?

La contribution de la GAJ au déséquilibre glycémique devient prépondérante quand le taux d'HbA_{1c} est > 8 % → contrôler la GAJ pour atteindre l'objectif d'HbA_{1c}

Enregistrement continu de la glycémie sur 24 h dans 5 groupes de patients diabétiques de type 2¹

Δ des excursions glycémiques post prandiales non modifié



Insulinothérapie bedtime ?



Normaliser la GAJ²

→ Atteindre la valeur cible d'HbA_{1c}

1. Monnier L *et al.* Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. Diabetes Care 2003; 26:881-885.
2. Monnier L *et al.* The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 263-269. 2. Virally M. Diabète de type 2 et insulinothérapie: situations transitoires et définitives. STV 2005; 17: 525-532.

Quand passer à l'insuline en pratique?

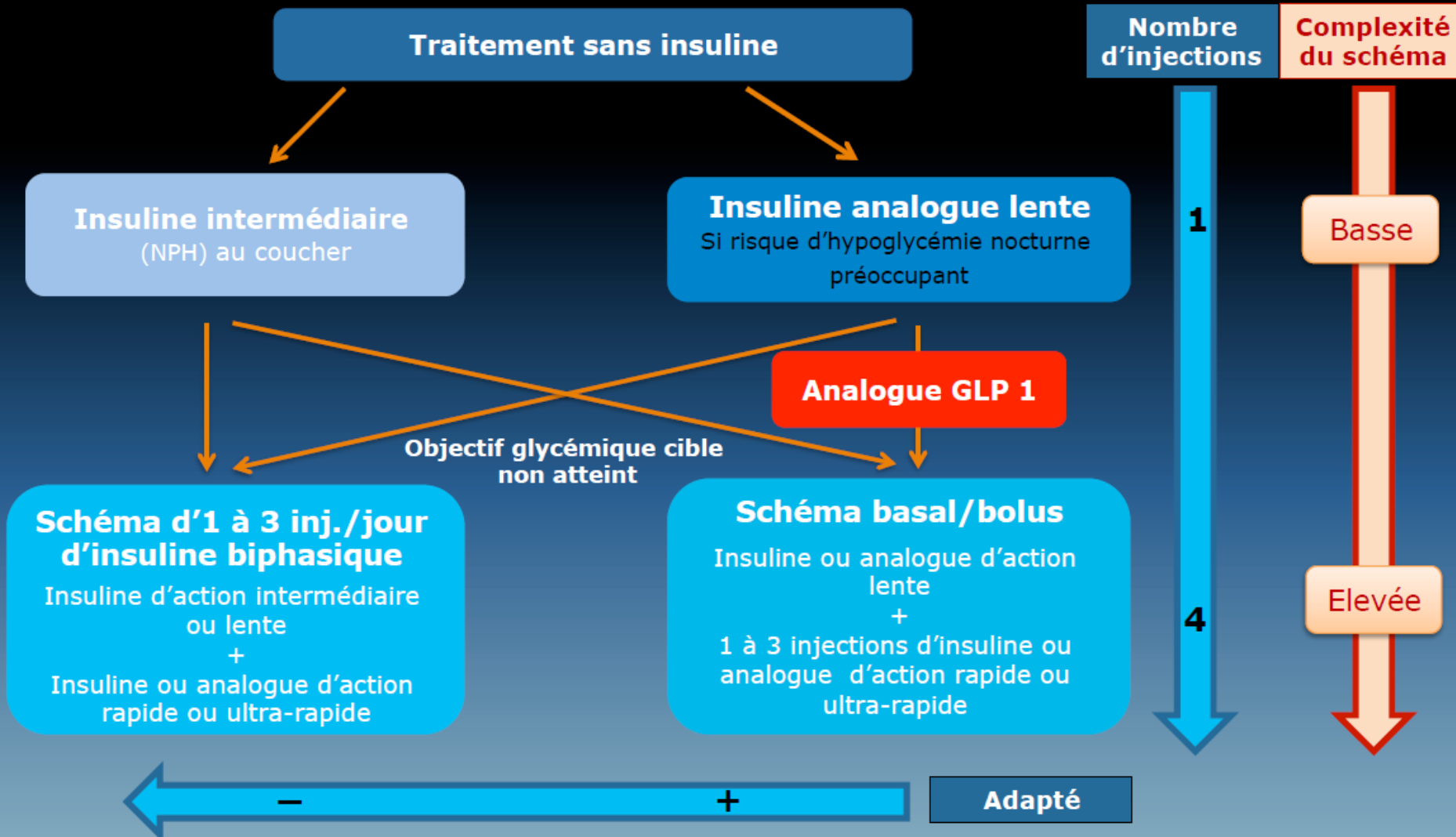
1. Echappement progressif au traitement
(environ 50 % de patients non contrôlés après 10 ans d'évolution)
2. Signes d'insulinopénie :
 - . amaigrissement involontaire
 - . cétose
3. Contre-indication et/ou intolérance aux autres traitements

Soit 17 % des DT2 en France (Entred 2007-2010¹)

N.B : L'indication de l'insulinothérapie est de ce fait plus fréquente chez les sujets âgés

Stratégies de l'insulinothérapie

Objectif : normaliser la GAI



Abasaglar®: 1^{er} biosimilaire de l'insuline glargine

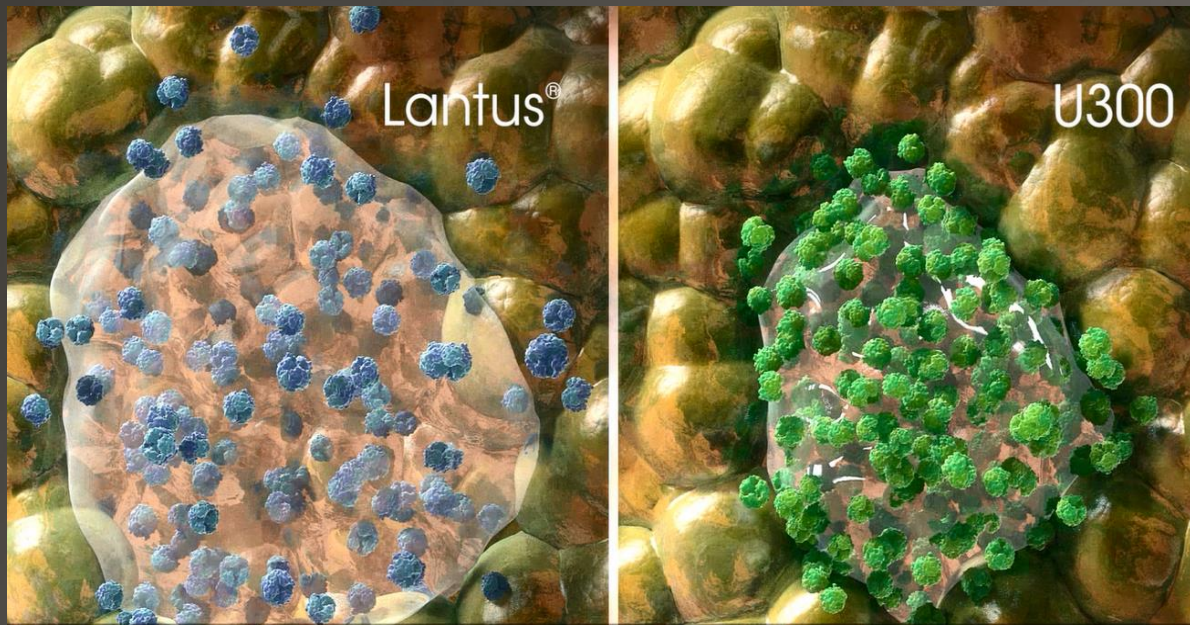
- 1^{er} biosimilaire de l'insuline glargine approuvé en Europe
Spécialité de référence: Lantus®
- Indiqué dans le traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.
- Abasaglar® 100 unités/ml d'insuline glargine est disponible sous deux formes :
 - un stylo injecteur prérempli (KwikPen®) (100 U/ml)
 - une cartouche de 3 ml, pour l'injection à l'aide d'un stylo-injecteur compatible réutilisable (stylo SAVVIO® ou LUXURA®)

Bon usage

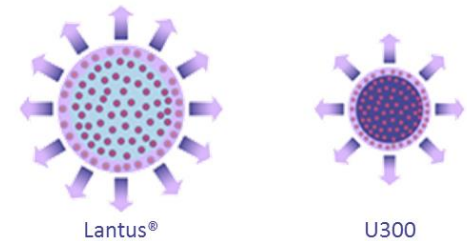
- Technologie du stylo KwikPen = ajustement posologique à l'unité près.
- Des modifications de forme et de couleur par rapport aux autres insulines Lilly assurent la différenciation du Stylo KwikPen Abasaglar® par rapport aux stylos KwikPen Humalog® 100 UI/ml et Humalog® 200 UI/ml.



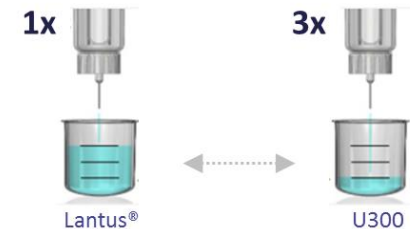
U300: 3 fois plus concentré pour une surface de diffusion diminuée par 2



Micro-dépôt sous cutané



Trois fois moins de volume

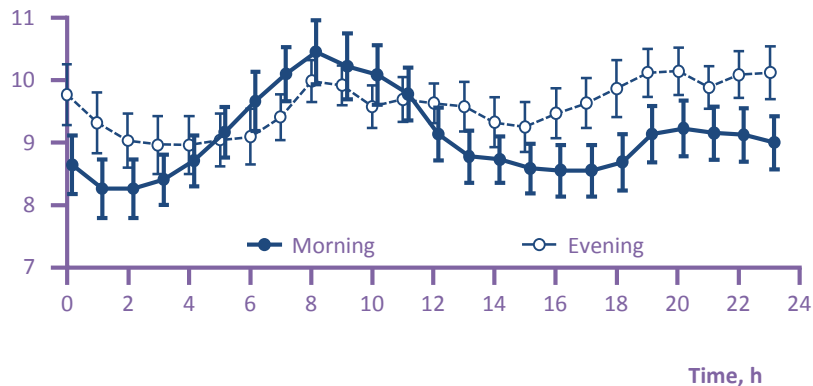


La surface du dépôt sous cutané influence la diffusion de l'insuline
(contact vasculaire)
La surface de dépôt d'U300 est réduite et
son absorption est prolongée

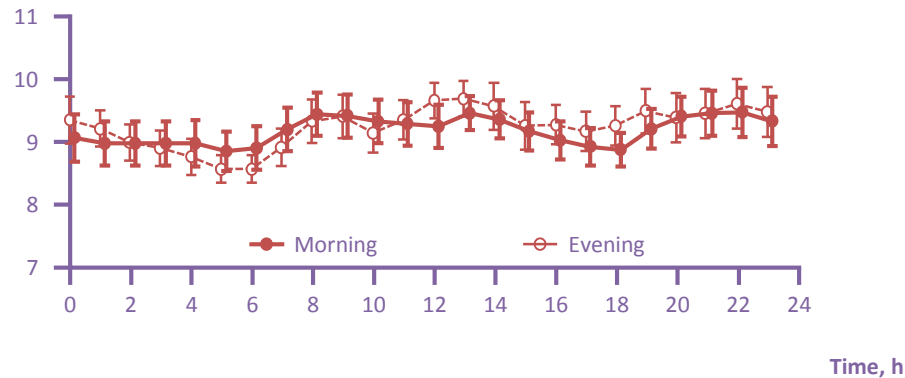
U300 – U100 profiles

Average glucose profiles, mean (SE), mmol/L

U100



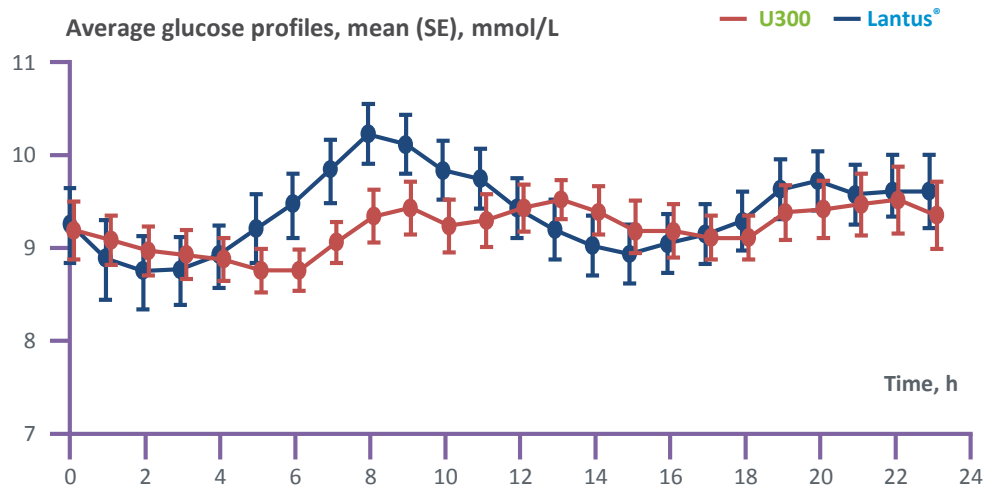
U300



Un profil plus plat avec U300 comparé à Lantus®, indépendamment du moment d'injection

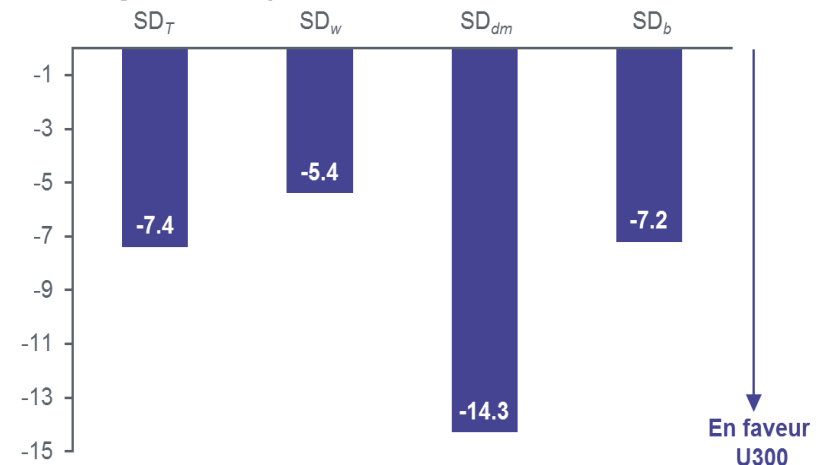
Average 24-h glucose profiles during the last 2 weeks of each treatment period (CGM population; pooled data period A + B)

U300 : Une variabilité intra-sujet plus faible vs Lantus®



Average 24-h glucose profiles during the last 2 weeks of each treatment period (CGM population; pooled data period A + B)

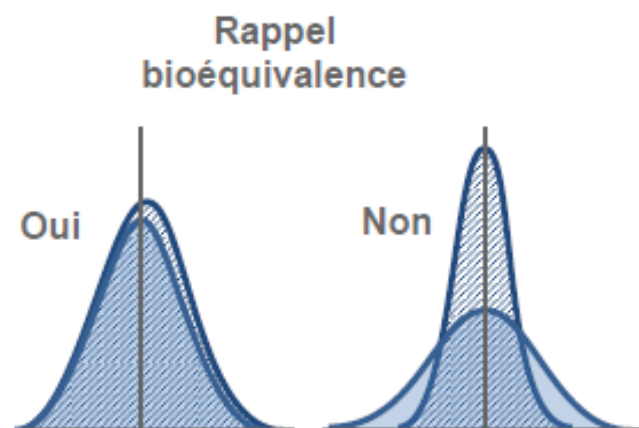
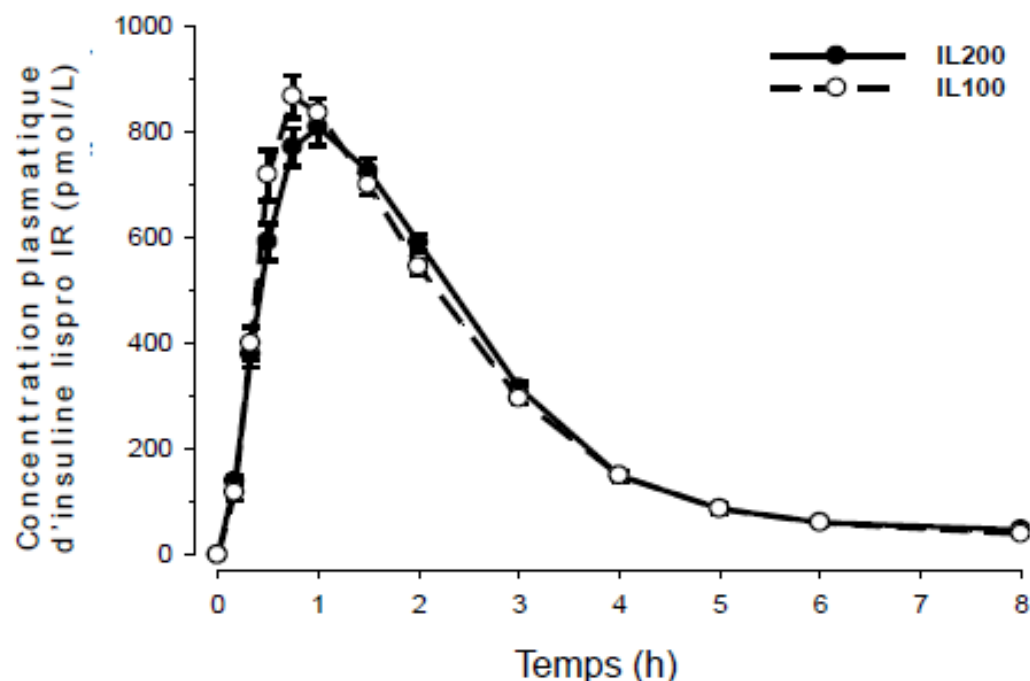
% change in variability metric with U300 vs Lantus®



SD_T , total standard deviation variability;
 SD_W , within-day variability;
 SD_{dm} , variability between daily means;
 SD_b , variability between days (for the same time of day)

Humalog® 200 UI/ml : Bioéquivalence avec Humalog® 100 UI/ml (1)

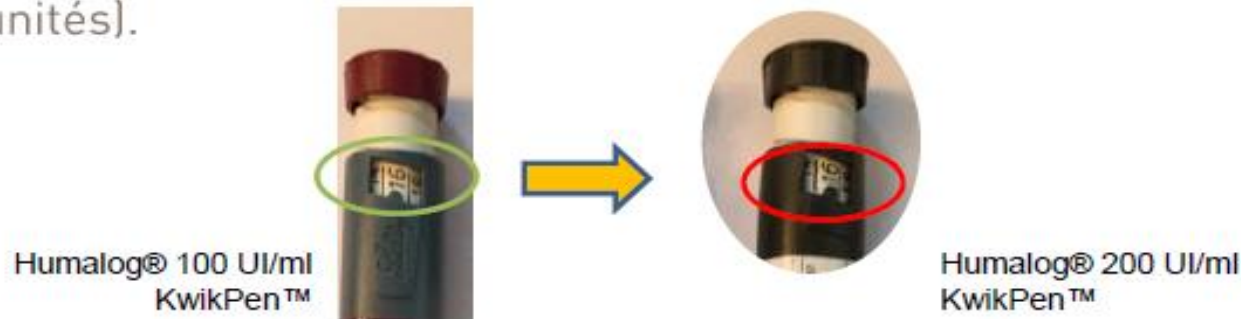
- *Etude de bioéquivalence chez 38 sujets sains adultes*
- **Administration sous-cutanée** d'une dose unique de 20 unités
- L'insuline **lispro 200 UI/ml** est **bioéquivalente** à l'insuline lispro 100 UI/ml



Study F3Z-EW-IOPY
RCP Humalog® 200 UI/ml KwikPen™ p.8

Humalog® 200 UI/ml : Bioéquivalence avec Humalog® 100 UI/ml (3)

- Même efficacité à dose égale
- Pas de changement de dose ni de conversion de dose
 - 1 UI d'Humalog® 200 = 1 UI d'Humalog® 100U/mL
 - Même nombre d'unités injectées
 - Sélection inchangée de la dose sur le compteur du stylo (exemple ici 16 unités).



- Même Profil de tolérance et de sécurité

Le traitement de l'hyperglycémie du diabète de type 2 doit être centrée sur le patient



Merci de votre attention

Humulin Regular HI500

Composition et PK/PD

Insuline Humaine ordinaire concentrée à 500 UI/ml

(excipients : Glycérine, Métacrésol, Oxyde de zinc, eau pour préparations injectables).

♦ Pharmacocinétique :

- Pic de concentration moyen entre 4 heures (dose de 50 unités) et 8 heures ; Demi-vie apparente moyenne : 4,5 heures (intervalle = 1,9-10 heures)

♦ Pharmacodynamique

- Un début d'action inférieur à 15 minutes et durée d'action moyenne de 21 heures (intervalle : 13-24 heures).

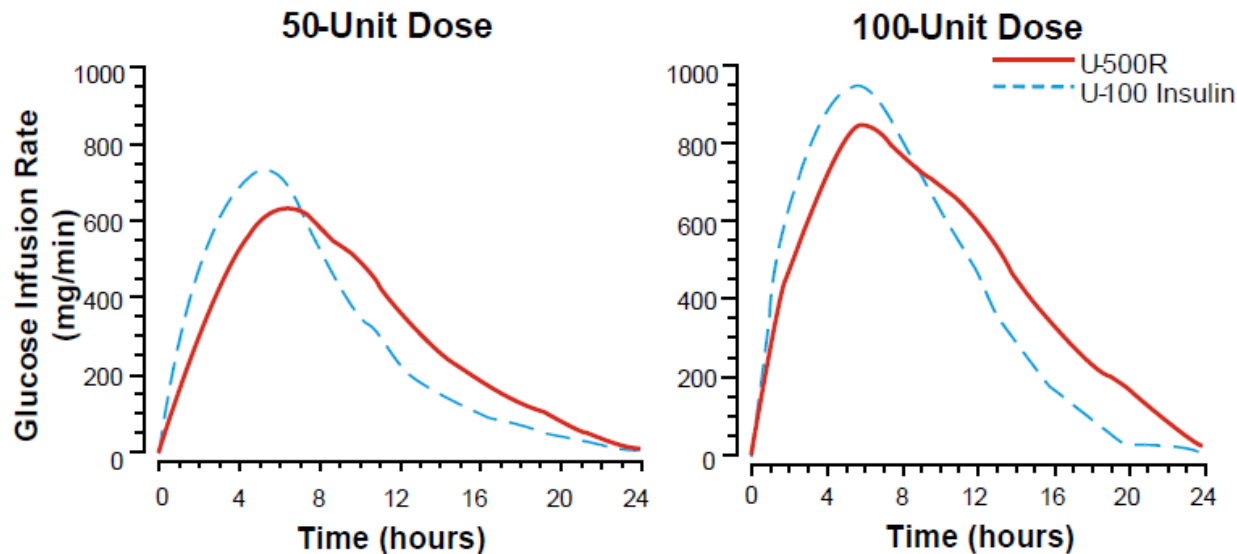
→ **Profil d'action « mixte » basal et prandial, lié à la concentration**

Pas d'autre modification de la solution injectable par rapport à Umuline rapide U100

Comparaison Pharmacodynamique Insuline U-500R et U-100

Clamp euglycémique, étude randomisée, croisée en double aveugle

- Sujets sains obèses (N=24)
- Dose unique SC 50 unités et 100 unités



U-100=100 units/mL; U-500R=human regular U-500 insulin
de la Peña A et al. *Diabetes Care* 2011;34:2496-501 (updated 37:2414)

Humulin U500

Modalités d'administration

Formes disponibles : Flacon de 20 ml contenant 10 000 unités d'insuline humaine

Administration exclusivement par voie SC

♦ Schémas thérapeutiques

➤ Multi-injections : le seul à avoir une AMM

➤ 2 schémas possibles : 2 ou 3 injections/j

Une étude contrôlée randomisée a comparé les 2 options chez des 325 patients DT2 non contrôlés sous des doses très élevées d'IH100 (287UI/j)

Amélioration de l'équilibre glycémique avec U500 avec une réduction du nombre d'injections chez les patients DT2 très insulino résistants non contrôlés sous insuline U100 avec les 2 schémas

- Pas de différence sur le contrôle glycémique
 - HbA1c : différence BID versus TID = -0.10% (95% CI: -0.33% to 0.12%)
 - Profils d'autosurveillance
 - Pourcentage de patients à l'objectif
- Hypoglycémies :
 - Pas de différence pour Hypos sévères
 - Significativement moins d'Hypo totales et nocturnes avec 3 inj/j
- Pas de différence significative pour Doses d'insuline (+ 50 UI/j environ) et poids (+ 5,4 / + 4,9 kg environ)

➤ En pompe :

- Pas d'étude randomisée
- 1 étude prospective mono centre USA
- des données rétrospectives USA et France