

Cas cliniques

20.12.2017

Dr G. Gastald

Service de diabétologie,
endocrinologie, hypertension et nutrition



Le patient surnuméraire de la matinée

- Homme de 62 ans, électricien en pré-retraite.
- Veuf depuis 1 an, vit seul (un chien) mais entouré (2 enfants: 30 et 34 ans)
- Depuis 6 mois
 - Asthénie
 - Polydipsie
 - Perte de 4kg

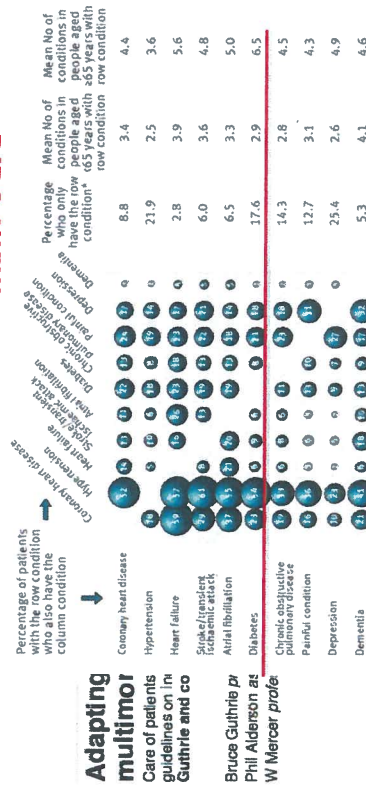
Et maintenant ?

BMJ

BMJ 2012;346:e6531. doi: 10.1136/bmj.e6531 (Published 4 October 2012)

Page 1 of 5

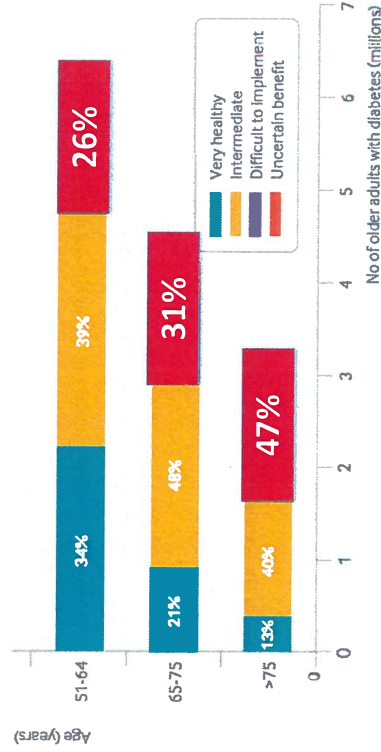
ANAI VCIC



* Percentage who do not have one of 39 other conditions in the full count
Comorbidity of 10 common conditions among UK primary care patients^{*}

Répartition des patients diabétiques en fonction de leur comorbidités et de leur âge

Clinical complexity in middle-aged and older adults with diabetes: the Health and Retirement Study.



Patients dans l'incapacité de gérer leur traitement

Blaum C et al. Med Care 2010.

Critères décisionnels: RED FLAG

- Anamnèse
 - Examen clinique
 - Biologique
- **DANGEROUSITE ??**

ASPECTS DECISIONNELS

- **un ENSEMBLE**
- **Situation neuro-cognitive**
EG, discours, fct exécutives
- **Clinique (stabilité hémodynamique)**
TA, orthostatisme, status cardio-resp., fonte musculaire
- **Sévérité biologique**

STATUS

- EG conservé, TA 138/86mmHg, pls 86/min
- Orienté (venu en voiture depuis maison de campagne), discours cohérent.
- Pèse : 78kg pour 171cm → BMI: 26.8kg/m²
- B1-B2 régulier 90/min, souffle 2/6 max foyer aortique (protomésosyst.), absence OMI
- Reste status sans particularité (abdo sp, marche sp, Romberg tenu)

3 CAS de FIGURE possibles

CAS	1	2	3
Age	62 ans	62 ans	62 ans
Polyurie, polydipsie	++	+++	-/+
Perte de poids	++ (5%)	++ (5%) 2 sem.	++ (5%)
Social	+ (vit seul)	+	+
Tb. Cognitif	⊖	⊖	⊖
Orthostatisme (TA)	⊖	⊖	⊖
Glycémie (heure)	16.7 mmol/l (8H30) à jeun	15 mmol/l 14h PP	16.7 mmol/L 11h

Glycémie capillaire

- Limites
- Définitions diabète
- Attitudes

Technique

Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research

Self-Monitoring of Blood Glucose: The Use of the First or the Second Drop of Blood

JUDITHA HOUTSMA, MSc¹
 RABBI J. SHARON, PhD²
 SIMON J. LEBERMAN, MD, PhD³
 KLAUS H. GÖPPNER, PhD³
 SHAMYAN T. HOVWANG, MD, PhD³
 HONG J.G. BLO, MD, PhD, FRCPC³

¹could potentially influence the blood glucose concentration (G).
²To address the questions raised by the different recommendations, we conducted a randomized, controlled trial.

Diabetes Care 34:556-560, 2011

Table 1—Glucose concentrations in different sequential drops of blood

	First drop	Second drop	Control
Not washing hands (n = 123)	8.9 (6.4–12.6)	8.9 (6.5–12.2)	8.6 (6.1–12.2)
Washing hands (n = 123)	8.5 (6.3–12.2)	8.7 (5.9–12.2)	8.6 (6.1–12.2)
Finger exposed to fruit, no washing (n = 122)	15.0 (10.5–21.7)	8.9 (6.5–12.5)	8.9 (6.4–12.2)
After washing the fruit-exposed finger (n = 121)	8.4 (6.3–11.9)	8.3 (6.4–12.0)	8.5 (6.2–12.0)
Pressure 40 mmHg (n = 102)	8.4 (6.1–11.9)	8.2 (5.5–11.4)*	8.5 (6.2–12.0)
Pressure 240 mmHg (n = 102)	8.3 (6.1–11.6)	8.4 (5.9–11.1)**	8.5 (6.2–12.0)

Data are median (interquartile range). Glucose is in mmol/L. *n = 96; **n = 100.

Prendre en compte aspects techniques et situationnel

- Se laver les mains et les sécher
- Utiliser la première goutte de sang
- Remplacer lancettes régulièrement
- Vérifier date de péremption bandelettes et état de l'appareil (bons indicateurs indirects)
- A quel moment de la journée est mesurée la glycémie

RESUME Cas

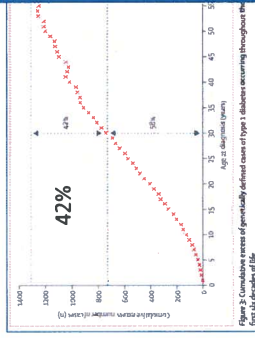
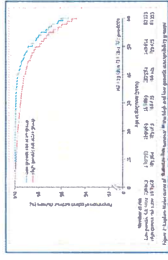
- Homme 62 ans, sans limitations cognitives, cliniquement stable, qui présente un diabète inaugural avec
 - Glycémie 16.7 mmol/l à 8h30h
 - HbA1c : en cours
- A quoi pensez-vous ?
- Que faites-vous ?

Etiologies du diabète

Données récentes

Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank

Summary Type 1 diabetes is highly heritable and arises in children and young adults. Genetic susceptibility to autoimmune type 1 diabetes is well established and penetrance in type 2 diabetes, T1D, and gestational diabetes mellitus is also high. However, the genetic architecture of type 1 diabetes is largely unknown, and the extent to which genetic susceptibility to T1D overlaps with that of type 2 diabetes remains unclear.



	Type 1 diabetes (n=537)	Type 2 diabetes (n=11 696)	p value
Age at study entry (years)	56 (55-57)	53 (53-53)	<0.0001
Age at diagnosis (years)	42 (41-43)	52 (52-52)	<0.0001
Sex			
Male	335 (62%, 58-66)	7684 (66%, 64-67)	0.84
Female	202 (38%, 34-42)	4012 (34%, 33-36)	0.84
BMI (kg/m ²)	27.4 (26.7-28.0)	31.4 (32.2-32.5)	<0.0001
Insulin treatment			
At 1 year after diagnosis	476 (89%, 86-91)	648 (6%, 5-6)	<0.0001
At study entry	537 (100%, 100-100)	1824 (15%, 15-17)	<0.0001
Diabetic ketoacidosis as discharge diagnosis	61 (11%, 9-14)	30 (0.3%, 0.1-0.4)	<0.0001
Data are mean (95% CI) or n (%).			

Table 1. Clinical characteristics of individuals with genetically defined type 1 and type 2 diabetes diagnosed aged 31-60 years

T1D presents across the first six decades of life and should not be considered a disease of children and young adults. Whatever age it presents, T1D is associated with rapid requirement for insulin and risk of ketoacidosis.

3 CAS de FIGURE possibles

CAS	1	2	3	INFO
Age	62 ans	62 ans	62 ans	Vulnérabilité
Polyurie, polydipsie	++	++	+/-	Seuil glycosurie, déshydratation
Perte de poids	++ (5%)	++ (5%) 2 sem.	++ (5%)	Catabolisme
Social	+ (vit seul)	+	+	Vulnérabilité
Tb. Cognitif	⊖	⊖	⊖	Vulnérabilité
Orthostatisme (TA)	⊖	⊖	⊖	Sévérité déshydratation
Glycémie (horaire)	16.7 mmol/l (8H30) à jeun	15 mmol/l 14h PP	16.7 mmol/L 11h	Relation avec prise HC
Corps cétoniques	++	+++	+	Catabolisme (attention DD)
HbA1c	1.6 mmol/l 11 %	3.5 mmol/l 10.5 %	0.6 mmol/l 9 %	Glycémie moyenne des 3 derniers mois

RESUME Cas n° 1

- Homme 62 ans, cliniquement stable, qui présente un diabète inaugural avec
 - Glycémie 16.7 mmol/l (cavea : pas un test diagnostic)
 - HbA1c : >11% (diagnostic)
 - Signes d'hypercatabolisme modeste (perte pondérale, légère font musculaire, stix urinaire ++, cétonémie 1.6 mmol/l)

→ les 3 INDICATIONS d'un ttt par INSULINE !

RED FLAG

recommandations d'experts EASD/ADA 2017

- Symptômes d'hyperglycémie significatifs et/ou glycémies > 16,7–19,7 mmol/L ou HbA1c élevées (par exemple > 10–12 % [86–108 mmol/ mol])
→ un traitement par insuline devrait être très sérieusement envisagé d'emblée.
- Un traitement d'insuline est obligatoire lorsqu'il existe des signes d'hypercatabolisme ou lorsque la cétonémie est positive
→ un déficit en insuline
- En l'absence d'éléments évocateur d'un diabète de type 1 et une fois que les symptômes ont disparus, la glucotoxicité corrigée et l'état métabolique stabilisé, il est possible d'interrompre l'insuline partiellement ou entièrement et de passer à des agents anti-hyperglycémifiants.

RESUME Cas n° 2

- Homme 62 ans, cliniquement stable, qui présente un diabète inaugural avec
 - Glycémie 15.4 mmol/l à 14h00
 - HbA1c : 10.5% (diagnostic)
 - Signes de catabolisme (perte pondérale avec fonte musculaire, stix urinaire +++ , bicarbonate diminués)

→ Penser au diabète de type 1 tardif

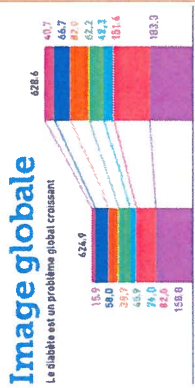
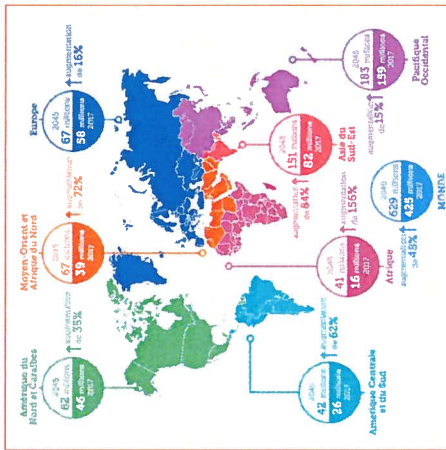
3 CAS de FIGURE possibles

CAS	1	2	3	INFO
Age	62 ans	62 ans	62 ans	Vulnérabilité
Polyurie, polydipsie	++	++	+/-	Seuil glycosurie, déshydratation
Perte de poids	++ (5%)	++ (5%) 2 sem.	++ (5%)	Catabolisme
Social	+ (vit seul)	+	+	Vulnérabilité
Tb. Cognitif	⊖	⊖	⊖	Vulnérabilité
Orthostatisme (TA)	⊖	⊖	⊖	Sévérité déshydratation
Glycémie (horaire)	16.7 mmol/l (8H30) à jeun	15 mmol/l 14h PP	16.7 mmol/L 11h	Relation avec prise HC
Corps cétoniques	++	+++	+	Catabolisme (attention DD)
HbA1c	11 %	3.5 mmol/l 10.5 %	0.6 mmol/l 9 %	Glycémie moyenne des 3 derniers mois

Sur quelle base physiopathologique allez-vous prescrire un traitement au patient de la situation n°3 ?

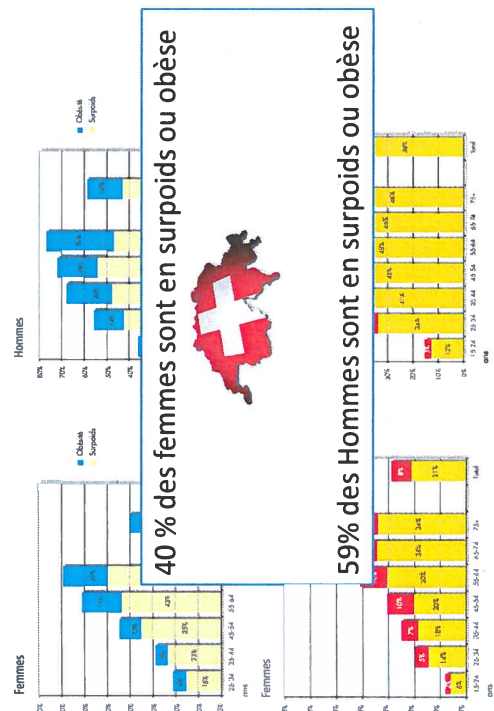
Epidémie de diabète en 2017

(D'après les estimations 2017 de IDF)



Epidémie d'obésité en Suisse

Enquête Suisse sur la Santé de 2007



Epidémie de diabète

1/3 non diagnostiqué

Les individus souffrant de diabète sucré sont :



9 % population mondiale
10% Diabète auto-immun

≈ 465 000
 ≈ 30'000
 6.36 % des helvètes*
 7 % des genevois
 ≈ 2'500 DT1

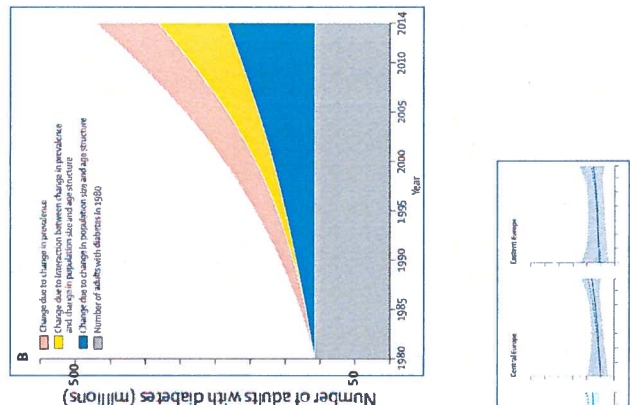
PAYS/ TERRITOIRE	Cas de diabète (20-79 ans) en milliers	Prévalence nationale du diabète (%)	Prévalence comparative du diabète (%)	Décès liés au diabète (20-79 ans) diabète* (USD)
Switzerland	438'000	7.18 %	5.63%	2487
World	148'960	7.18 %	5.63%	10.592 USD

*D'après les estimations de l'IDF pour l'année 2012

THE LANCET
 Volume 387, Issue 10027, 4-15 April 2016, Pages 1613-1630

Article
Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants
 NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)
 doi:10.1016/S0140-6736(16)00818-8

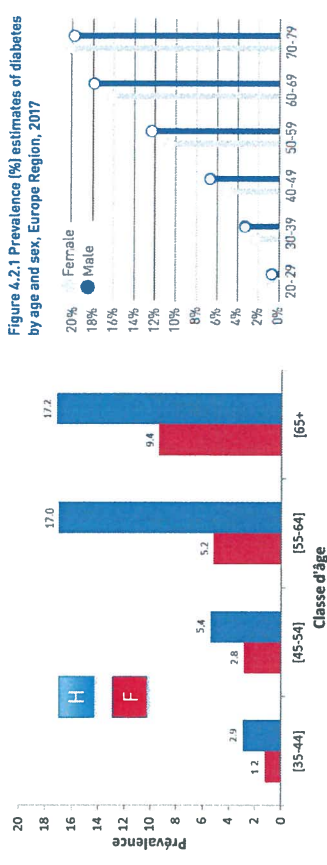
Get rights and content
 - Show more



Eclairages sur la prévalence du diabète en Europe

- La population dans le monde augmente et vieillit
- Nombre de diabétiques dans le monde à quadruplé
– 108 M en 1980 à 422M en 2014
- Prévalence du diabète à doublé de 1980 à 2014
- L'augmentation la plus sévère chez les hommes (H 4.3 → 9.0% et F 5.0 → 7.9%)
 - 28.5% aug. Prévalence du DT
 - 39.7% aug. de population et son âge
 - 31.8% interaction entre ces facteurs
- En Europe, la prévalence ajustée du diabète (*age-standardized diabetes in adults*) est restée stable (augmentation modeste dans le reste du monde)
- L'augmentation de la prévalence du diabète est essentiellement liée à l'âge de la population et à son accroissement

Prévalence du diabète en fonction de l'âge et du sexe



Colaus study

IDF 2017

Epidémiologie en Suisse

- 1/6 personnes âgées (> 65 ans) a un diabète (16-17%)
- ≈7% population souffre de diabète
- Prévalence du diabète a doublé en 5 ans.
- Prévalence et l'incidence sont plus élevées chez les hommes.

→ Dans le futur augmentation mathématique du nombre de patients diabétiques.

Syndrome métabolique

diabète, hypertension, surcharge pondérale, dyslipidémie

- 80% des diabétiques de type 2 souffrent de surpoids ou d'obésité
- 50% des diabétiques de type 2 souffrent d'obésité

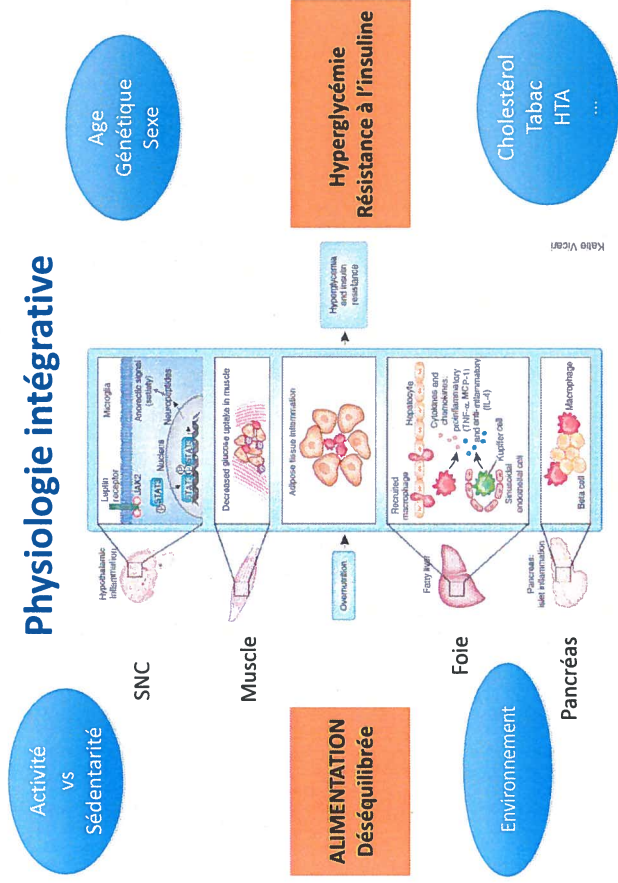


Diabésité



25% de la population mondiale

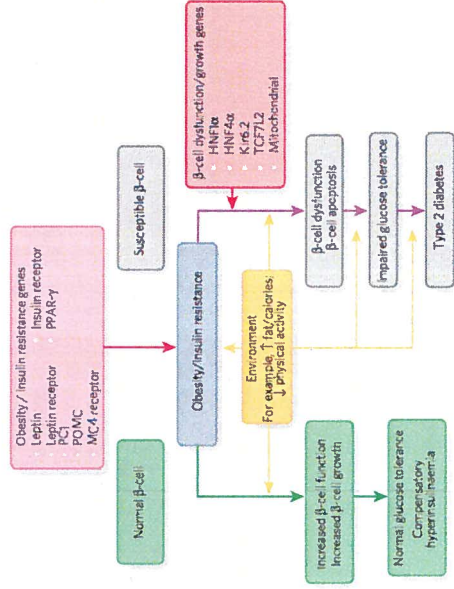
Physiologie intégrative



Nature reviews endocrinology, vol 10, 2014

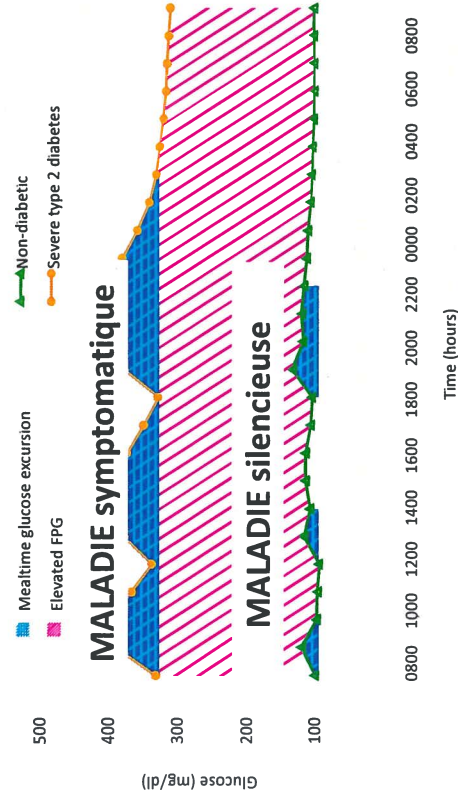
Kahn S et al.

Diabète vs résistance à l'insuline



Kahn S et al. Nature Review 2006

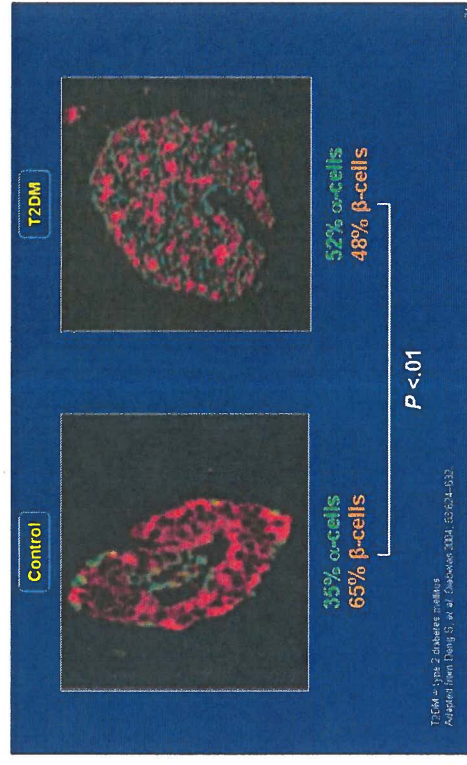
Excursion glycémique chez les non diabétiques et les patients avec un diabète de type 2



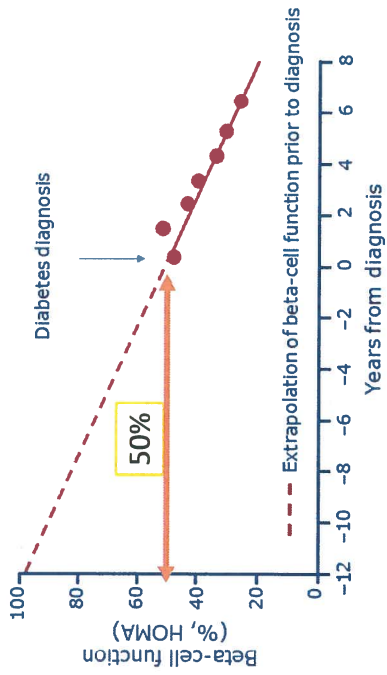
Kindly provided by Prof. E. Horton (USA)

Pancréas chez le patient diabétique de type 2

(dysfonction des cellules β et α)



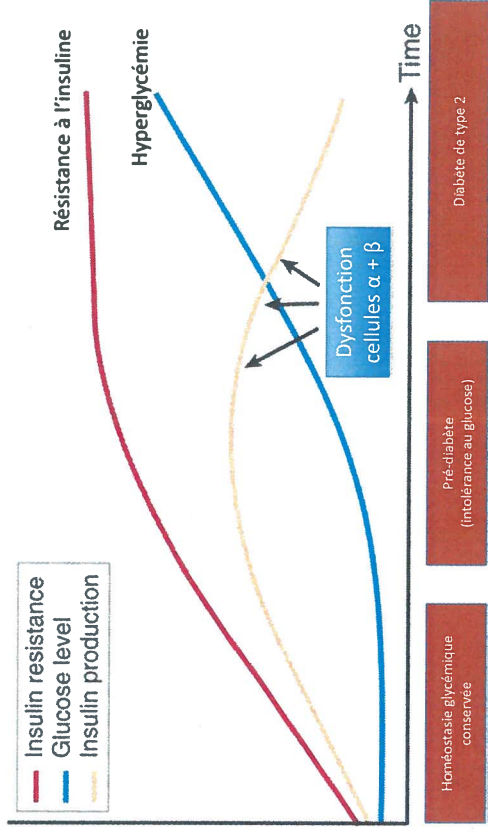
Le déclin fonctionnel des cellules β est progressif



HOMA: homeostasis model assessment

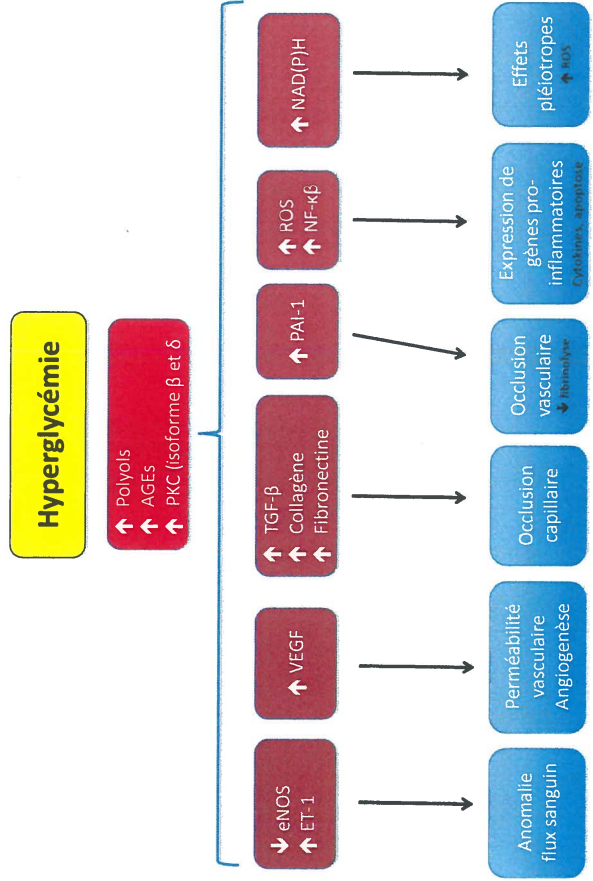
Lebovitz. Diabetes Reviews 1999;7:139-53 (data are from the UKPDS population: UKPDS 16. Diabetes 1995;44:1249-58)

Le Diabète de type 2: une maladie évolutive



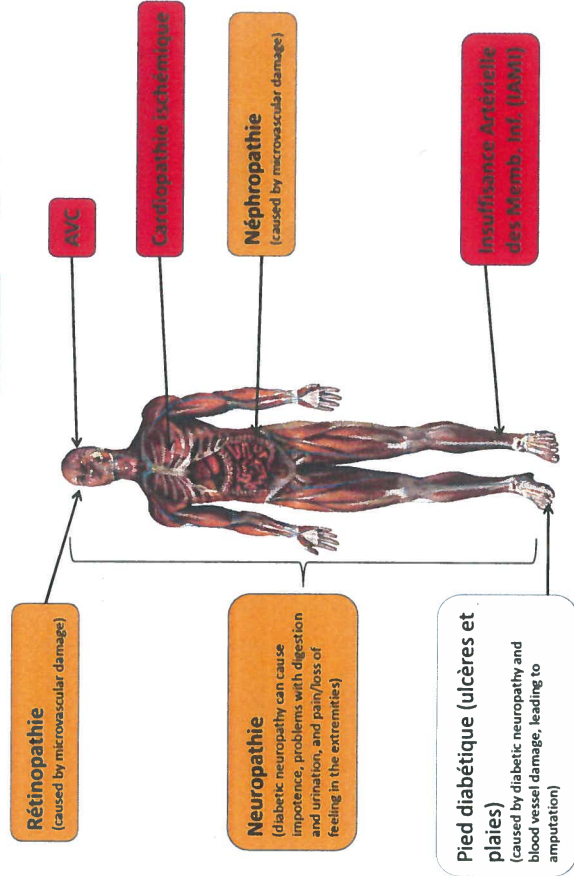
Adapté de : AM J Med 1998, 105 (1A):205-265

Inflammation et hyperglycémie



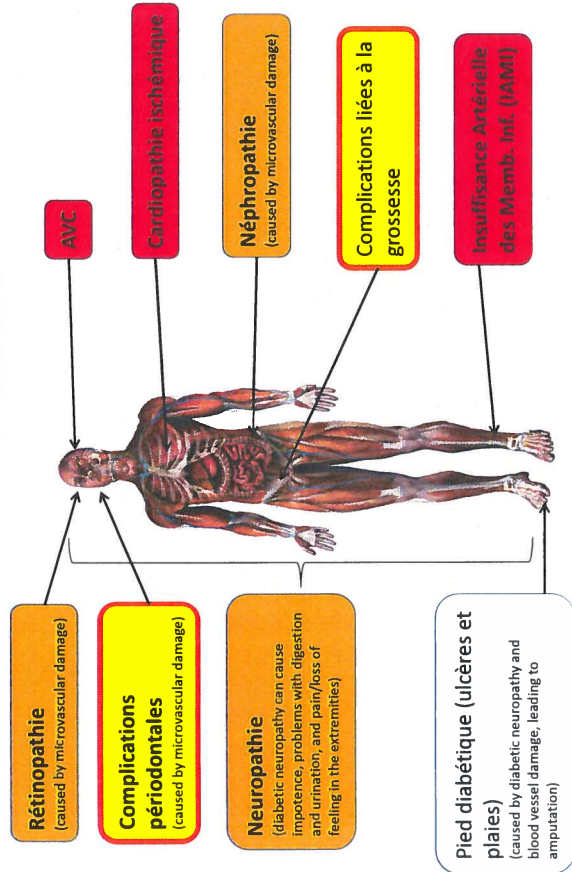
Les complications du diabète

Source: International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 5th Ed. www.diabetesatlas.org (accessed June 2012).

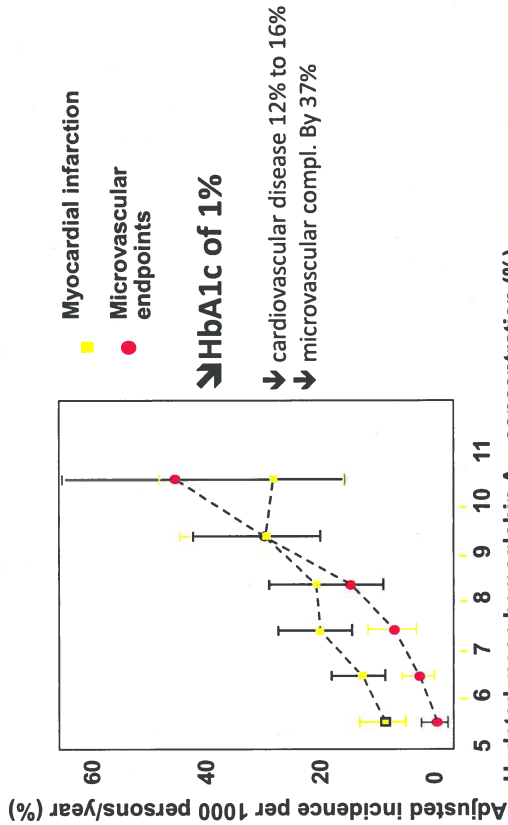


Les complications du diabète

Source: International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 5th Ed. www.diabetesatlas.org (accessed June 2012).



Infarctus du myocarde et complications micro-vasculaire associés à HbA1c



Stratton IM, et al. *BMJ*2000;321:405-12.

Risque de cancer associé au diabète et à l'obésité

Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment

Summary Diabetes and high body-mass index (BMI) are associated with increased risk of cancer. We estimated the comparative burden attributable to diabetes and high BMI in incident cancer cases in most countries. We estimated the cancer incidence attributable to diabetes and high BMI at individual risk factors used in combination, by country and sex.

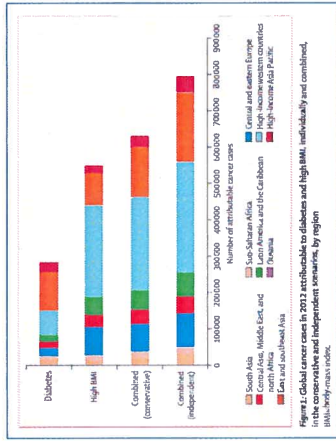


Figure 1 Global cancer cases in 2012 attributable to diabetes and high BMI, individually and combined, in the conversative and independent scenarios, by region

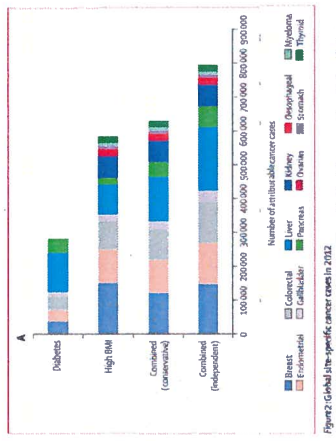


Figure 2 Global attributable cancer cases in 2012

6% of all incident cancers are related to the combined effects of diabetes and high BMI (792 600 cases).

Comparaisons entre l'HbA1c et la valeur glycémique moyenne (eAG)

Box 1 | ADA criteria for the diagnosis of diabetes

- Glycated HbA_{1c} levels $\geq 6.5\%$, or;
- Fasting plasma glucose levels ≥ 7.0 mmol/l (no caloric intake for at least 8 h), or;
- 2 h plasma glucose levels ≥ 11.1 mmol/l during an oral glucose tolerance test (75 g of glucose), or;
- A random plasma glucose level ≥ 11.1 mmol/l in a patient with classic symptoms of hyperglycaemia (polyuria, polydipsia and unexplained weight loss) or hyperglycaemic crisis

Abbreviation: ADA, American Diabetes Association.

HbA1c et estimated Average Glucose eAG

HbA1c	Mean Plasma Glucose
6%	126 mg/dL (7.0 mmol/L)
7%	154 mg/dL (8.6 mmol/L)
8%	183 mg/dL (10.2 mmol/L)
9%	212 mg/dL (11.8 mmol/L)
10%	240 mg/dL (13.4 mmol/L)
11%	269 mg/dL (14.9 mmol/L)
12%	298 mg/dL (16.5 mmol/L)

From: American Diabetes Association. Diabetes Care 32:519, 2009 (eAG calculator at <http://professional.diabetes.org/eAG>)

Traitements de base



+

150 min./sem

Les piliers de la prise en charge des patients ayant un risque cardiovasculaire augmenté sont :

- une alimentation équilibrée
- une activité physique régulière
- favoriser une compréhension optimale de la maladie visant à promouvoir des comportements favorables à la santé

Metformine

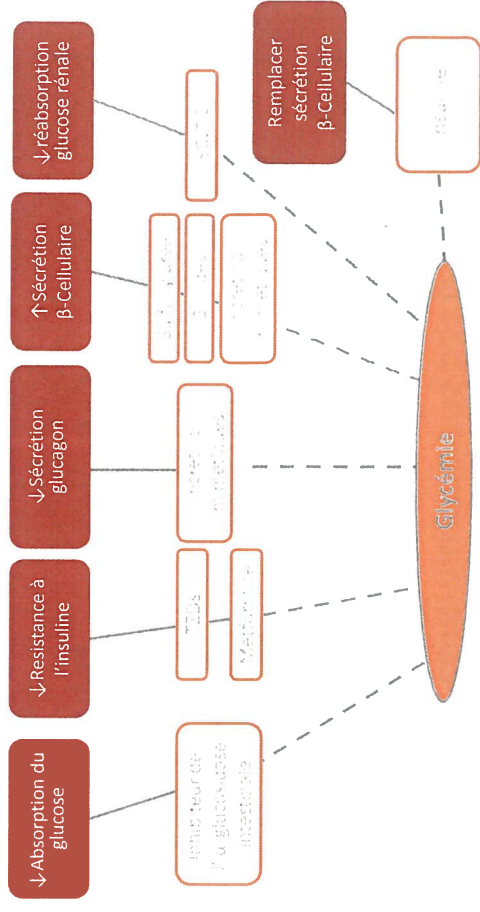


le galéga officinal

- Pas hypoglycémies
- Efficace
- Faible coût

La metformine est le traitement de première ligne en dehors de ses contre-indications

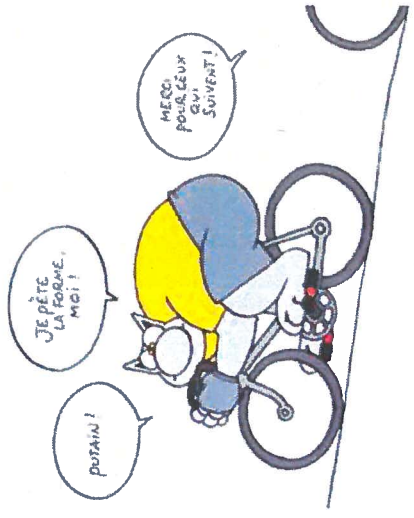
Les options thérapeutiques



Metformine

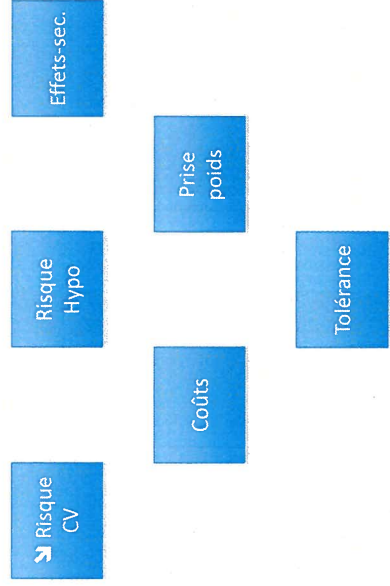
DCI	Mécanismes cellulaires	Actions physiologiques principales	Avantages	Désavantages
Metformine	Active l'AMP-Kinase	Diminue la production hépatique de glucose Favorise l'absorption musculaire du glucose et acides gras dans tissu adipeux	> 50ans utilisation > Pas prise de poids > Pas d'Hypo > Réduction RCV	> Effets gastro-intestinaux > Déficit en vitamine B12 > Acidose lactique > Adaptation clairance (<50ml/min, stop si <30ml/min)

Effet maximal sur la glycémie est atteint avec 2 x 1000mg par jour



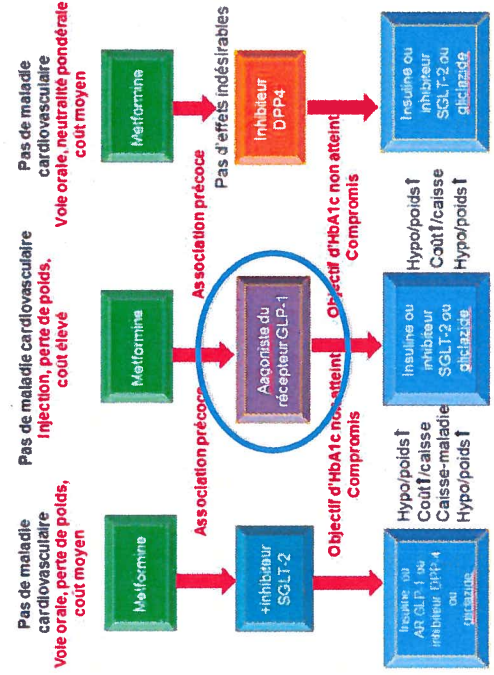
Et après la metformine ?

Identifier les risques et les besoins



La combinaison de plusieurs anti-diabétiques (oraux ou injectable) et d'insuline basale est possible en tenant compte : efficacité, risque hypo, prise poids, effets secondaires et des coûts → 2017 ??

Recommandations SSED 2016



Effet cardiovasculaire

Nom étude	Effet cardiovasculaire
TECOS (sitagliptin)	Neutre
EXAMINE (alogliptin)	Neutre
SAVOR-TIMI (saxagliptin)	Neutre
EMPA-REG OUTCOME (empaglifozine)	Réduction
CANVAS (canaglifozine)	Réduction
DECLARE-TIMI (dapaglifozine)	2019
EXSCEL (exenatide QR)	2018
LEADER (liraglutide)	Réduction
ELIXA (lixisenatide)	Neutre
REWIND (dulaglutide)	2019
CAROLINA (linagliptine vs. Glimepiride)	2018
CARMELINA (linagliptine vs. Placebo)	2018

Recommandations SSED 2016

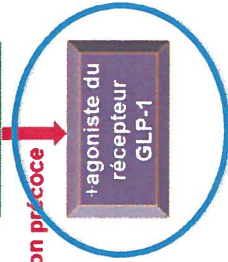
Maladie cardiovasculaire
Voie orale, perte de poids, coût moyen



Association précoce



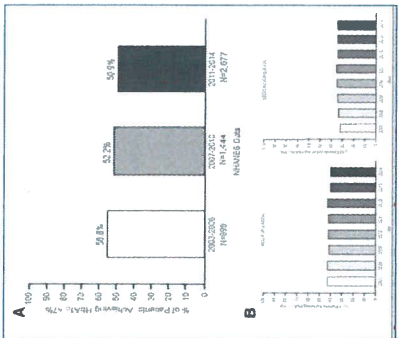
Maladie cardiovasculaire
Injection, perte de poids, coût élevé



+agoniste du récepteur GLP-1

Réflexion de fond

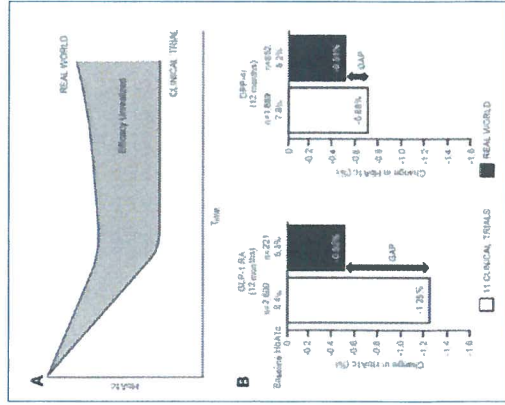
Diabetes Care Volume 40, November 2017
 Type 2 Diabetes in the Real World: The Elusive Nature of Glycemic Control
 Herman V. Halverson, MD, PhD and William H. Polonsky, MD
 Diabetes Care 2017;40:1425-1432 | http://dx.doi.org/10.2337/1611.1974



40 nouvelles molécules sur le marché pour Lutter contre le diabète au cours des 20 dernières années

Pourcentage de patient avec une HbA1c < 7%
 → 30 à 49 %
 → Inchangé depuis 20 ans.

Réflexion de fond



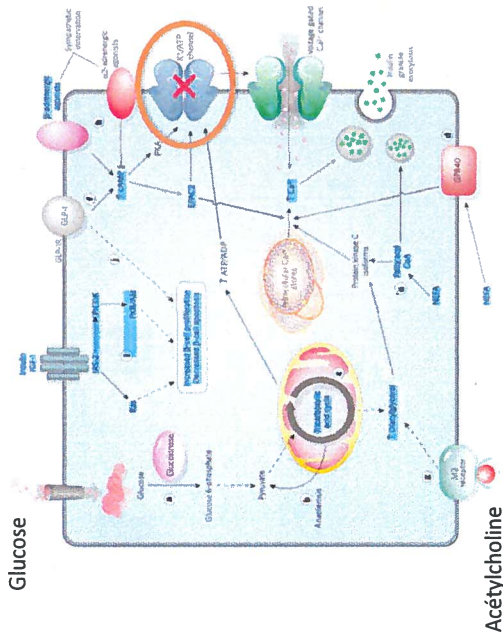
Résultats des études cliniques ne sont Pas superposables aux patients de la Vie courante.
 CAVEA : adhésion au traitement !!

Sulfonylurées et Glinides

DCI	Mécanismes cellulaires	Actions physiologiques principales	Avantages	Désavantages
<ul style="list-style-type: none"> > Glibenclamide (DAONIL ou Glyburide) > Glipizide (GLUCOTROL) > Gliclazide* (DIAMICRON) > Glimépiride (AMARYL) 	Ferme les canaux K-ATP de la membrane plasmatique des cellules B	Augmente la sécrétion d'insuline	<ul style="list-style-type: none"> > Longue expérience > Diminution du RCV micro-vasc. (UKPDS) macro (ADVANCE) 	<ul style="list-style-type: none"> > Hypoglycémies > Prise de poids > Ischémie myocardique* > Accumulation lors IRC (clairance >40ml/min)
<ul style="list-style-type: none"> > Répaglinide (NOVONORM) > Natéglinides (STARLIX) 	IDEM	IDEM	IDEM	<ul style="list-style-type: none"> > Hypoglycémies > Prise de poids

Sulfonylurées

Stimulation sécrétion insuline par la cellule β



S. Kahn et al. Nature 2006

Sulfonylurées et Glinides

- Peuvent causer des hypoglycémies
- Réduction complications micro-vasculaires et du risque cardiovasculaire
- Mortalité cardiovasculaire augmentée avec glimépiride, glibenclamide, glipizide vs **gliclazide** (méta-analyse) Schramm TK et al. European Heart Journal 2011; 32, 1900-1908

gliclazide (méta-analyse) Schramm TK et al. European Heart Journal 2011; 32, 1900-1908

- Pas réduction de la mortalité cardiovasculaire

ADVANCE study, ACCORD Study

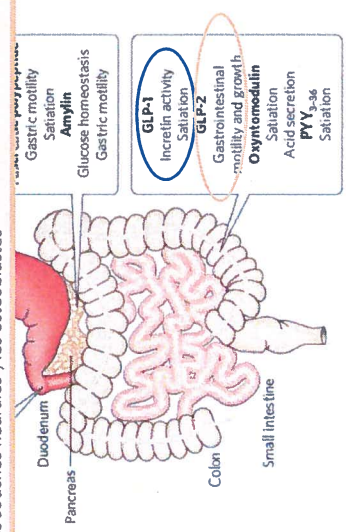
Hormones de l'axe entéro-insulaire

GLP-1¹

- Libéré principalement par les cellules L de l'iléum et du colon
- Agit notamment sur: les cellules β et α du pancréas, le tractus gastro-intestinal, le SNC, le cœur

GIP¹

- Libéré principalement par les cellules K du duodénum et du jéjunum
- Agit notamment sur: les cellules β du pancréas, les adipocytes, les cellules souches neurales⁴, les ostéoblastes



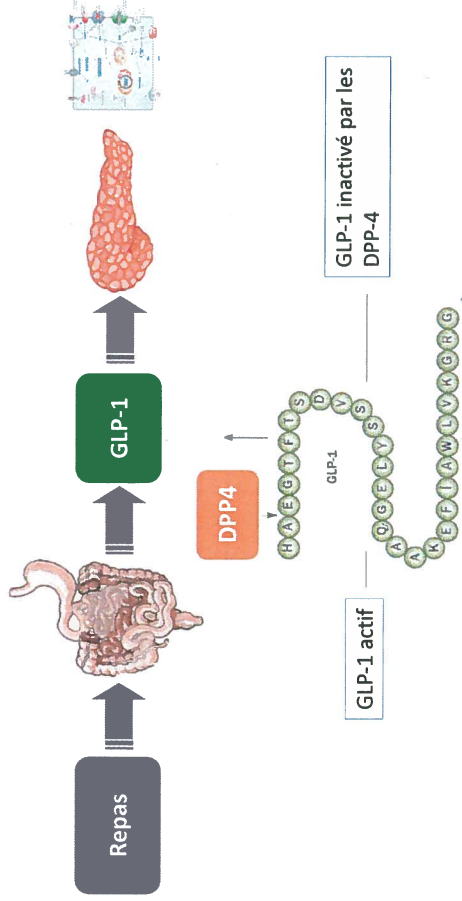
Incrétines

Les incrétones sont des hormones intestinales qui augmentent la sécrétion d'insuline postprandiale¹ et:

- jouent un rôle important dans la régulation de l'homéostasie du glucose¹
- sont principalement sécrétées par les petites cellules intestinales, mais aussi par les cellules du côlon, du SNC et des cellules alpha du pancréas²
- sont libérées après absorption de nourriture et augmentent la sécrétion d'insuline glucose-dépendante^{1,3}
- provoquent l'effet incrétime, qui est responsable de 50 à 70 % de la libération d'insuline observée après l'administration orale de glucose^{3,4}

1. Aronoff SL, et al. Diabetes Spectr. 2004;17(3):183-190. 2. Nauck WA, Am J Med. 2011;124(Suppl1):S3-S18. 3. Kim WJ, Egan JM, et al. Pharmacol Rev. 2008;60(4):770-512. 4. Baggio LL, et al. Gastroenterology. 2007;132(6):2131-2157.

Incrétine : GLP-1 et DPP4

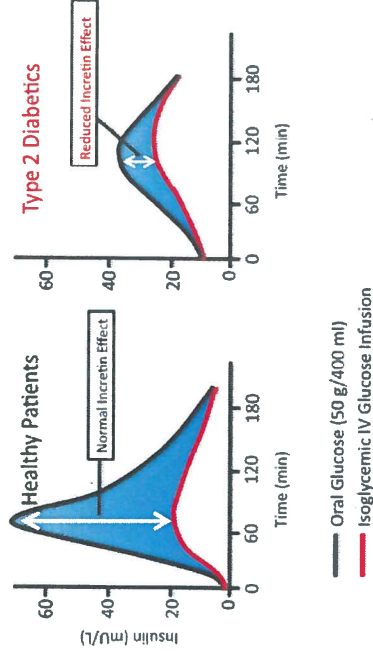


Potentiel des thérapies à base d'incrétine

- L'effet incrétine est dû aux hormones GLP-1 et GIP, qui sont libérées par le tractus intestinal lors de l'absorption d'aliments.
- GLP-1 et GIP améliorent la sécrétion d'insuline glucose-dépendante des cellules β du pancréas
- Le GLP-1 supprime la sécrétion de glucagon par les cellules α du pancréas, qui est dépendant du glucose.
- Comme l'effet incrétine du diabète de type 2 est moins prononcé, il existe un potentiel thérapeutique pour les médicaments qui rétablissent cet effet.

Drucker DJ et al. Diabetes Care 2003;26:2929-40. Baggio LL et al. Gastroenterology 2007;132:2131-57. Drucker DJ. Exp Opin Investig Drugs 2003;12:87-100

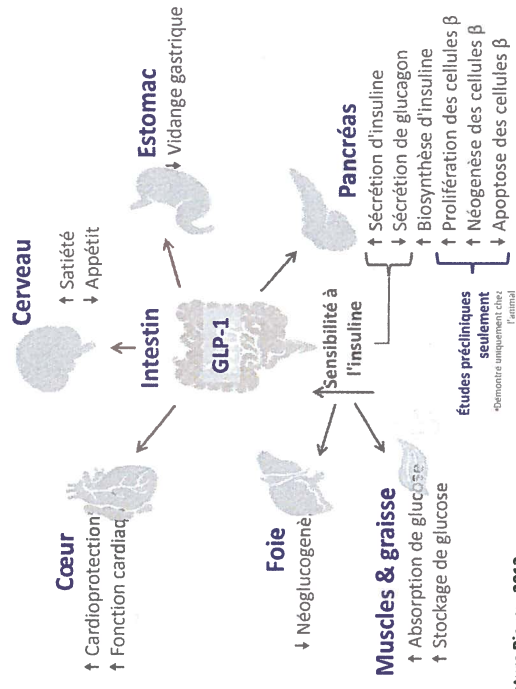
Effet incrétine et diabète de type 2



Augmentation de l'insulinémie secondaire à l'injection orale de glucose

Nauck M et al. Diabetologia 1986

Effets pléiotropiques du GLP-1



Meier JJ, Nature Review 2012
Baggio LL, Drucker DJ. Gastroenterol. 2007;132(6):2131-2157.

GLP-1 agonistes

- ↑ sécrétion de l'insuline
- ↓ vidange gastrique
- ↓ sécrétion de glucagon
- ↓ poids (baisse de l'appétit)
- ↑ contractilité de l'estomac



Absence d'hypoglycémie, car la sécrétion d'insuline est glucose dépendante

GLP-1 agonistes

DCI	Mécanismes cellulaires	Actions physiologiques principales	Avantages	Désavantages
<u>Exenatide</u> : (BYETTA 5-10ug 2x/j) (BYDUREON 1x/sem)	Actives le récepteur GLP-1	1. Augmente la sécrétion d'insuline (glucose dépendant) 2. Diminue la sécrétion de Glucagon 3. Ralentis la vidange gastrique 4. Augmente satiété	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Diminution du poids ➢ Pas d'Hypo ➢ Réduction RCV (?) ➢ Amélioration masse/fonction des cellules béta ? 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ n/v +++ ➢ Pancréatite ➢ Hyperplasie cellules médullaire chez animal ➢ Injectable (enseigne)
<u>Liraglutide</u> : (VICTOZA 0.6 à 1.8mg/j)				
<u>Taspoglutide</u> [†] <u>Albiglutide</u> [†] <u>Lixisenatide</u> :				

CLAIRANCE RENALE > 30ml/min

GLP-1 et EBM

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1827 JULY 28, 2016 VOL. 374 NO. 4

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Merz, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peer Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Naucek, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Usef, M.D., Ph.D., for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators*

Population

- Patients diabétiques de type 2 avec:
 - HbA1c > 7% et au moins 50 ans et une maladie CV diagnostiquée ou une insuffisance rénale chronique
- Ou
- HbA1c > 7% et au moins 60 ans, avec des facteurs de risque CV.

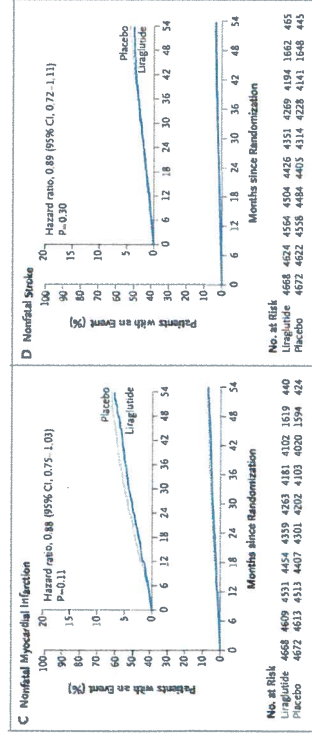
Leader: outcomes

Table 1. Primary and Secondary Outcomes*

Outcome	Liraglutide (n=4668)	Placebo (n=4672)	Incidence Rate no. of events/ 100 patients [†]	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary composite outcome†	608 (13.0)	694 (14.9)	3.4	0.87 (0.74-0.97)	0.01
Expanded composite outcome‡	946 (20.3)	1061 (22.7)	5.3	0.88 (0.81-0.96)	0.005
Death from any cause	381 (8.2)	447 (9.6)	2.1	0.88 (0.74-0.97)	0.02
Death from cardiovascular causes	162 (3.5)	169 (3.6)	0.9	0.78 (0.66-0.93)	0.007
Myocardial infarction§	292 (6.3)	339 (7.3)	1.6	0.55 (0.47-1.18)	0.66
Stroke¶	17 (0.4)	28 (0.6)	0.1	0.60 (0.31-1.10)	0.246
Nonfatal	281 (6.0)	317 (6.8)	1.6	0.88 (0.75-1.03)	0.11
Fatal	16 (0.3)	16 (0.3)	0.1	0.86 (0.61-1.20)	0.37
Stroke	171 (3.7)	199 (4.3)	1.1	0.86 (0.71-1.06)	0.16
Nonfatal	159 (3.4)	177 (3.8)	0.9	0.69 (0.54-1.19)	0.16
Fatal	12 (0.3)	22 (0.5)	0.1	0.89 (0.37-1.11)	0.10
Transient ischemic attack¶¶	48 (1.0)	60 (1.3)	0.3	0.79 (0.54-1.16)	0.23
Concomitant revascularization	405 (8.7)	441 (9.4)	2.3	0.91 (0.80-1.06)	0.18
Hospitalization for ventricular arrhythmias	122 (2.6)	124 (2.7)	0.7	0.98 (0.76-1.26)	0.87
Hospitalization for heart failure	218 (4.7)	248 (5.3)	1.2	0.87 (0.73-1.05)	0.14
Microvascular event	335 (7.2)	418 (9.0)	2.3	0.64 (0.53-0.97)	0.02
Retinopathy	106 (2.3)	92 (2.0)	0.6	1.11 (0.87-1.52)	0.33
Nephropathy	268 (5.7)	337 (7.2)	1.5	0.71 (0.67-0.92)	0.003

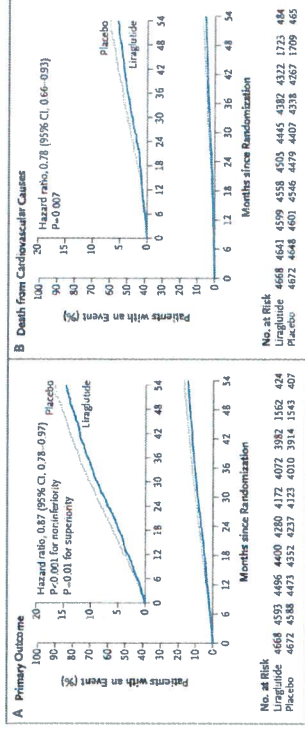
Le critère primaire était un composite associant les décès CV, les infarctus du myocarde non fatals et les AVC non fatals.

Leader : résultats



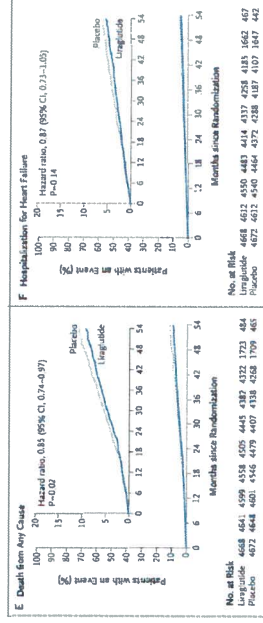
- Tendence favorable mais non significative pour
 - IDM (6% vs. 6,8% ; p=0,11).
 - AVC (3,4% vs. 3,8% ; p=0,3).

Leader : résultats



- Outcome primaire a été observé chez 608/4668 patients (13%) dans le groupe liraglutide, contre 694/4672 patients (14,9%) dans le groupe placebo (p=0,01)
- Les décès CV étaient significativement réduits (4,7 vs. 6% ; p=0,007)

Leader : résultats



- Bénéfice sur la mortalité toutes causes (8,2% vs. 9,6% ; p=0,02) et pour le critère composite étendu à la revascularisation coronaire, à l'angor instable et aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque (20,3% vs. 22,7% ; p=0,005).

Leader : résultats complémentaires en faveur du groupe liraglutide

Le contrôle glycémique:

- Diminution HbA1c de 0,4% (p=0,001).

Une perte de poids additionnelle 2,3 kg

La PAS est par ailleurs inférieure (-1,2 mm Hg), alors que la PAD augmente (+0,6 mm Hg).

Une augmentation de la fréquence cardiaque de 3 bpm.

Un composite microvasculaire associant les événements rénaux et rétinien favorables (RR=0,84 ; p=0,02)

- Lié aux néphropathies
- Tendance sur le plan rétinien est au contraire défavorable (RR=1,15 ; p=0,33).

Item	Evénements (n=100%)	Placebo (n=100%)	P-value
Adverse events	2569 (82.3)	2439 (80.3)	0.12
Any adverse event	2569 (82.3)	2439 (80.3)	0.12
Serious adverse event	309 (10.2)	318 (10.6)	0.56
Life-threatening event	102 (3.3)	111 (3.7)	0.21
Death	102 (3.3)	111 (3.7)	0.02
Sudden death	14 (0.5)	19 (0.6)	<0.001
Any death	14 (0.5)	19 (0.6)	0.09
Any death due to cancer	4 (0.1)	11 (0.4)	0.06
Any death due to cardiovascular cause	11 (0.4)	14 (0.5)	0.11
Any death due to non-cardiovascular cause	3 (0.1)	5 (0.2)	0.14
Any death due to unknown cause	1 (0.03)	3 (0.1)	0.02
Any death due to unknown cause due to cardiovascular cause	1 (0.03)	3 (0.1)	<0.001
Any death due to unknown cause due to non-cardiovascular cause	0	0	0.001
Any death due to unknown cause due to unknown cause	0	0	0.001

La fréquence des néoplasies bénignes ou malignes n'est pas significativement supérieure dans le groupe liraglutide.

Moins de cancer de la prostate (n=26 vs. 47)
Moins de leucémies (n=5 vs. 14)

Cancers du pancréas (n=13 vs. 5)

Les pancréatites aiguës (n=18 vs. 23)

« Les études randomisées de ce type, malgré leur taille, n'ont pas la puissance nécessaire pour préciser l'effet des médicaments sur le risque de cancer, ni pour le confirmer, ni pour l'exclure »,

Item	Evénements (n=100%)	Placebo (n=100%)	P-value
Adverse events	2569 (82.3)	2439 (80.3)	0.12
Any adverse event	2569 (82.3)	2439 (80.3)	0.12
Serious adverse event	309 (10.2)	318 (10.6)	0.56
Life-threatening event	102 (3.3)	111 (3.7)	0.21
Death	102 (3.3)	111 (3.7)	0.02
Sudden death	14 (0.5)	19 (0.6)	<0.001
Any death	14 (0.5)	19 (0.6)	0.09
Any death due to cancer	4 (0.1)	11 (0.4)	0.06
Any death due to cardiovascular cause	11 (0.4)	14 (0.5)	0.11
Any death due to non-cardiovascular cause	3 (0.1)	5 (0.2)	0.14
Any death due to unknown cause	1 (0.03)	3 (0.1)	0.02
Any death due to unknown cause due to cardiovascular cause	1 (0.03)	3 (0.1)	<0.001
Any death due to unknown cause due to non-cardiovascular cause	0	0	0.001
Any death due to unknown cause due to unknown cause	0	0	0.001

En résumé

- le liraglutide fait donc la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire dans une étude de sécurité imposée par la FDA aux antidiabétiques.
- Avec le traitement par liraglutide de:
 - 66 patients durant 3 ans, on évitera un événement CV majeur (décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal)
 - 98 patients, toujours durant 3 ans, on évitera un décès toutes causes.

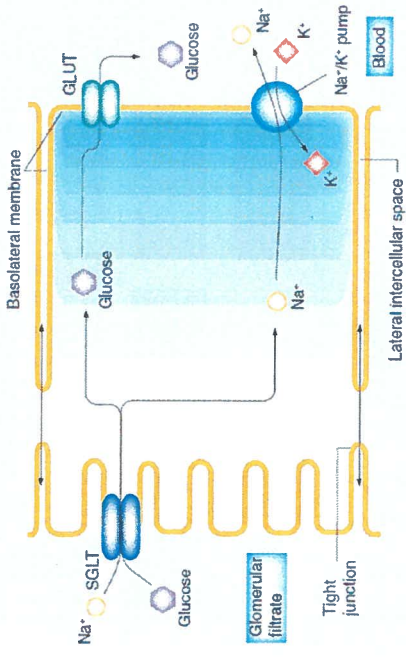
Incrétino-mimétiques

- L'apport des incrétones dans le traitement du diabète de type 2 est une avancée significative
- La place des inhibiteurs DPP-4 est une combinaison avec la metformine dans les premières années de la maladie.
- La place des analogues du GLP1 se situe chez les patients en surpoids (BMI > 28kg/m2) après la metformine +/- insuline pour diminuer le risque d'hypoglycémie, la prise de poids et le Risque CV.

Physiologie rénale et DT2

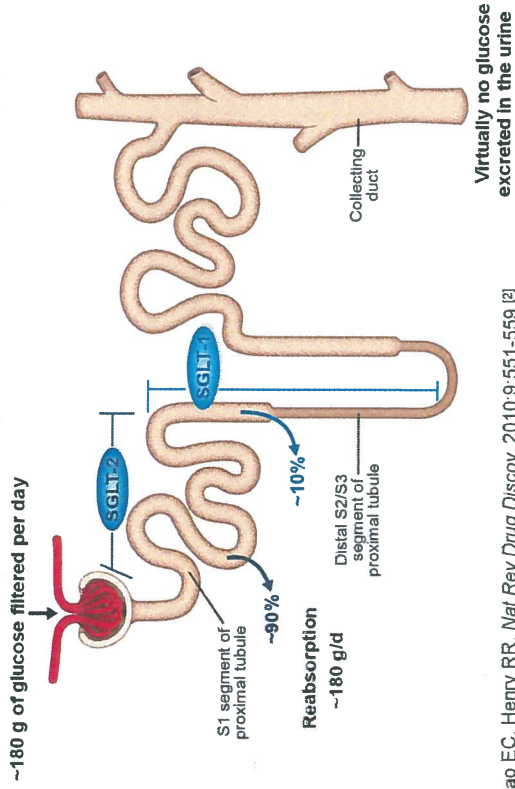
- Reins et homéostasie du glucose
 - Production: 15-55g glucose/24h (glycogénolyse)
 - Utilisation: 25-35gr/24h (10% glucose total/24h)
 - Réabsorption du glucose : **180 g de glucose filtré et réabsorbé/24h par reins** (180l/j (5.5mmol/l = 100mg/dl))
- Na-Glu co-transporteur 1 et 2 (SGLT-2)

Physiologie rénale et DT2



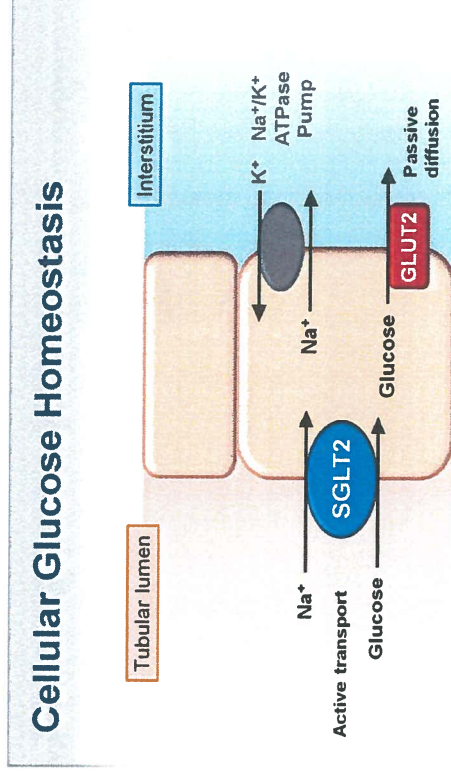
Seuil de glucosurie : 11 mmol/l (non diabétique)
 Glucosurie rénale familiale: mutation de SGLT-2
 → mutation + sévère perte 100gr glucose par jour dans les urines
 En cas de DT2 : la néogluconèse rénale 40% et hépatique 60% (a jeun et post-prandial,

Homéostasie du glucose et rôle des reins



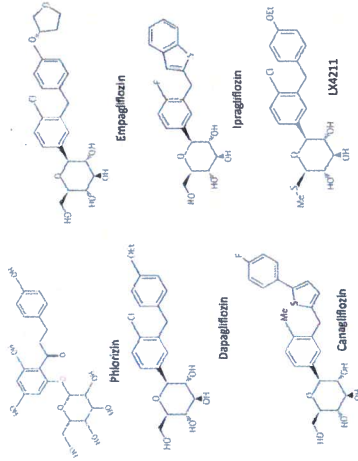
Chao EC, Henry RR. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:551-559.[2]

SGLT2



Nair S, Wilding JP. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:34-42 [3]

iSGLT2



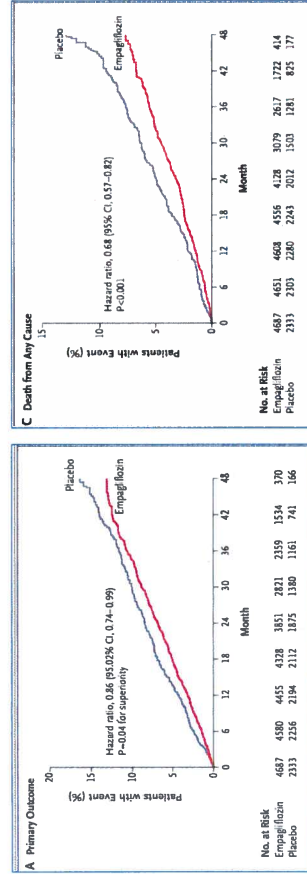
Action rénale
Pas d'hypoglycémie
Bénéfique sur le risque CV
Perte pondérale

Action indépendante

iSGLT2

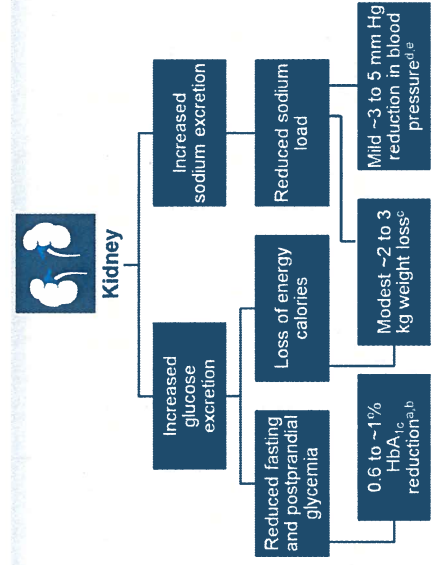
DCI	Mécanismes cellulaires	Actions physiologiques principales	Avantages	Désavantages
Dapagliflozin (Farxiga: 10mg 1x/j)	Inhibe le récepteur SGLT-2	Limite la réabsorption du glucose par les reins	<ul style="list-style-type: none"> Diminution du poids Pas d'hypo Diminution TA Réduction RCV (empagliflozine) Amélioration masse/fonction des cellules bêta ? 	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité diminuée en cas de clairance < 60ml/min STOP si < 45ml/min > IVRS > Vaginite, Balanite
Canagliflozin (Invokana 100mg et 300mg 1x/j)				
Empagliflozin e				
Ipragliflozine				

Empa-REG



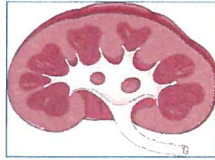
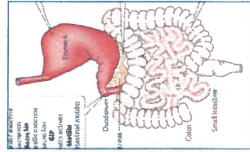
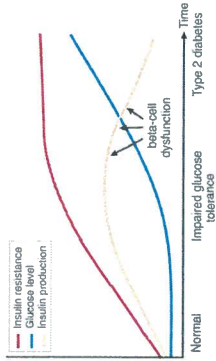
N ENGL J MED 373:22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015

Effets métaboliques des iSGLT-2



a. Wilding JP et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:124-136. b. Forst T et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:467-477. c. Valentine V. *Clin Diabetes*. 2012;30:151-155. d. Rosenstock J et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014;15:1154-1160. e. Goings S et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:433-442.

Actions des antidiabétiques oraux



1/4

Résumé ADO

Il existe un nombre conséquent d'Anti-Diabétiques (AD) avec de multiples spécificités.

Dans le DT2, la metformine reste le traitement de première ligne.

En cas d'indication à l'association d'un ou plusieurs AD le choix doit prendre en compte la physiopathologie, le risque cardiovasculaire, le risque d'hypoglycémie, l'influence sur le poids, la tolérance, les coûts et le degré de vulnérabilité.

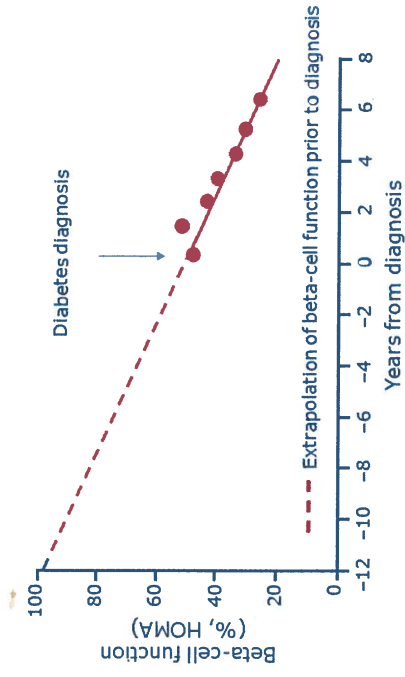
Les buts premiers du contrôle glycémique sont la diminution des complications micro et macro vasculaires et la réduction de la mortalité cardio-vasculaire tout en évitant les décompensations aiguës (hyperglycémie. Acidocétose, hyperosmolaire).

Les patients insuffisamment contrôlés sur le plan glycémique, tensionnel ou présentant une micro-albuminurie sont à haut risque d'altération de la fonction rénale.

L'existence d'une IRC double le risque d'événement cardiovasculaire et la mortalité chez les patients souffrant d'un DT2.

La fonction rénale est déterminante sur le choix des anti-diabétiques et leur renouvellement.

Perte de la fonction beta



HOMA: homeostasis model assessment

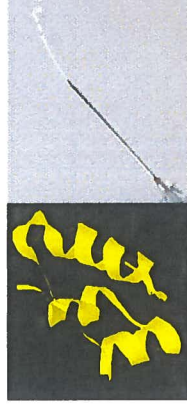
De nombreux patients auront besoins d'une insulinothérapie basale associée ou non à des ADO pour maintenir le contrôle de leur glycémie.

Leibovitz et al. Diabetes Reviews 1999;7:139-53 (data are from the UKPDS population: UKPDS 16. Diabetes 1995;44:1249-58)

Indications à l'Insulinothérapie

- **L'insuline n'est jamais contre-indiquée !**
- Contre-indications aux antidiabétiques oraux
- Décompensation aigue (intra-hospitalière)
- Diabète gestationnel
- Echappement aux antidiabétiques oraux

L'insuline



Charles Best et Frederick Banting, Photo Wikipedia

Historique

Modalités d'administration de l'insulinothérapie



1900-1960



1985-2015



1960-1985



2013-...

Aspects techniques

- Est-ce que tous les stylo sont équivalents ?
- Importance de la technique et du matériel
- Examen des sites d'injections

© 2017 Novartis

© 2017 Novartis

Sites d'injection



UNIVERSITY OF MARYLAND
MEDICAL CENTER
GENERAL CLINICAL

Potential Insulin Underdelivery from Prefilled
Air-Replaceable Insulin Pens in Cases
of Air Entrapment:
A Laboratory Evaluation

Michael Fisher, MD, PhD, Institute for Health, Behavior, and Society, Johns Hopkins University
Alexandra M. Lippman, MD, PhD, Johns Hopkins University

CLINICAL PRACTICE

Insulin Loss at the Injection Site in Children with Type 1 Diabetes Mellitus

Neeraj K. Arora, MD, PhD, Johns Hopkins University School of Medicine
Doreen L. Fisher, MD, PhD, Johns Hopkins University School of Medicine

OBJECTIVE: This study was conducted to determine the extent of insulin loss at the injection site in children with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) using prefilled air-replaceable insulin pens. **DESIGN:** This was a laboratory-based study. **SETTING:** The study was conducted in the laboratory of the Johns Hopkins University School of Medicine. **PARTICIPANTS:** The study included 10 children with T1DM who were using prefilled air-replaceable insulin pens. **MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS:** The study found that there was a significant amount of insulin loss at the injection site in children using prefilled air-replaceable insulin pens. **CONCLUSIONS:** The study suggests that there may be a need for alternative insulin delivery methods for children with T1DM who are using prefilled air-replaceable insulin pens.

Tableau 1b: Stylo pré-remplis d'insuline basale

Nom	DCI	Nom du stylo (ml et nb Uj)	Prix boîte et nb stylo	Prix de 10Uj
Insulatard®	NPH	FlexPen 3 ml: 300	CHF 70.50 5	0.47.-
Humulin®	NPH	Kwikpen 3 ml: 300	CHF 70.50 5	0.47.-
Levemir®	detemir	FlexPen 3 ml: 300	CHF 112.70 5	0.75.-
Abasaglar®	glargine	Kwikpen 3 ml: 300	CHF 68.40 5	0.46.-
Lantus®	glargine	Solostar 3 ml: 300	CHF 85.75 5	0.57.-
Toujeo®	glargine 300	Solostar 1.5 ml: 450	CHF 152.80 3	0.57.-
Tresiba®	degludec	Flextouch 3 ml: 300	CHF 130.05 5	0.86.-
Tresiba 200®	degludec 200	Flextouch 3 ml: 600	CHF: 152.80 3	0.85.-

Stylo pré-remplis d'insuline mixte ou associé à un analogue du GLP-1

Nom	DCI	Nom du stylo (ml et nb Uj)	Prix boîte et nb stylo	Prix de 10 Uj
NovoMix 30®	NPH/aspartate	FlexPen 3 ml: 300 10Uj (7Uj NPH et 3Uj aspartate)	CHF 69.85 5	0.46.-
Humalog Mix 25®	NPH/lispro	KwikPen 3 ml: 300 10Uj (7.5Uj NPH et 2.5Uj lispro)	CHF 84.60 5	0.56.-
Humalog Mix 50®	NPH/lispro	KwikPen 3 ml: 300 10Uj (5Uj NPH et 5Uj lispro)	CHF 84.60 5	0.56.-
Ryzodeg®	Degludec/aspartate	Flextouch 3 ml: 300 10Uj (7Uj degludec et 3Uj aspartate)	CHF 111.05 5	0.74.-
Xultophy	Degludec/liraglutide	Flextouch 3ml: 300Uj + 10.8mg 10Uj (10Uj degludec + 0.36mg lirag.)	CHF 205.35 3	2.21.-

© 2017 Novartis

Coûts de la dose d'insuline basale moyenne

0.4Ui/kg et 0.8Ui/kg pour DT2 → 1 à 4.- CHF/j

1-2Ui/kg (DT2 + Obésité) → 5 à 10.- CHF/j

0.2-0.4Ui/kg pour DT1 → 1 à 2.- CHF/j

© 2014, 2017

MERCI pour votre attention



Figure 4

FACTEURS DE VARIABILITE GLYCEMIQUE		
Préparation de l'insuline	Différence propre au site d'injection	Facteurs d'insulino-résistance
Dosage	Site d'injection (intramusculaire vs sous-cutané)	Obésité (prise de poids) et alimentation (acides gras)
Caractéristiques physico-chimique (suspension, soluble)	Profondeur d'injection	Activité physique
Concentration	Région anatomique	Hypoglycémie
Volume	Lipodystrophie	Acidose
Type	Modification du flux sanguin cutané	Tabac
Mélange préalable	Massage	Age
Matériel d'injection		Température
		Maladie