



Nouveautés en diabétologie

Chloé Amouyal, MD, PhD Diabétologie Pitié Salpêtrière

14 octobre 2022



Conflits d'intérêt

- Sanofi : conférences
- Boehringer Ingelheim-Lilly: avis d'expert



Mme D, 65 ans

- HTA, dyslipidémie depuis 15 ans
- Pyélonéphrite il y a 15 ans
- DT2 depuis 5 ans
- FO il y a 6 mois : RD minime,
- Cardiopathie ischémique avec FeVG conservée depuis 5 ans

 Traitements: Irbesartan/Hydrochlorothiazide 300/25 + Amlodipine 10mg+Kardegic 75 +Bisoprolol 2,5mg + atorvastatine 40 mg+ Metformine 1000mg*2



• TA en consultation : 105/75mmHg, poids 83 kg 1m65 IMC= 30

- Bio :
- HbA1c 8 %,
- Clairance creatinine 70 ml/min, microabl = 15mg/mmol (confirmé sur 2 contrôles en 6 mois)
- Prescrivez vous un iSGLT2 ou GLP-1?





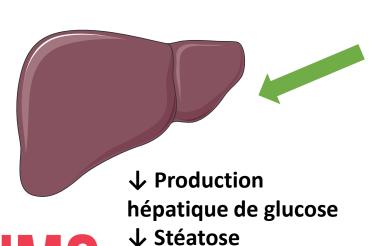
En France:

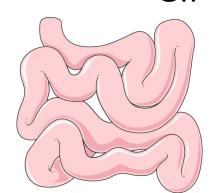
Inhibiteurs de DPP4:

Sitagliptine (Januvia®)

Vildagliptine (Galvus®)

Saxagliptine (Onglyza®)







Analogue du récepteur de

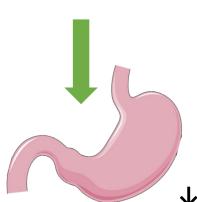
GLP-1 (GLP-1 AR):

↑ Satiété

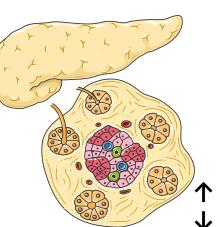
Liraglutide (Victoza®)

Dulaglutide (Trulicity®)

Semaglutide (Ozempic®)



↓ Motilité gastro-intestinale



↑ Insuline

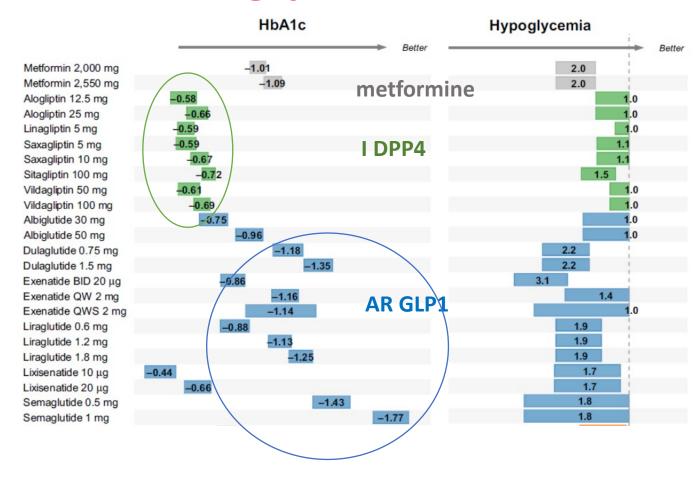
↓ Glucagon

Journage Nationales de Madagine Canava

Effet des GLP1 AR sur la glycémie

 Baisse de la glycémie importante : stimulation de l'insulinosécrétion conditionnée par la glycémie, baisse du glucagon

Absence d'hypoglycémie

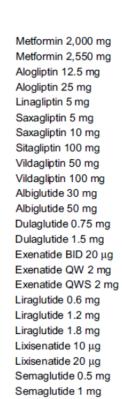


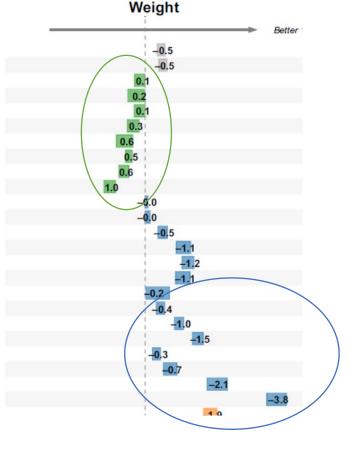


Perte de poids avec les GLP1 AR

- Réduction pondérale induite par une augmentation de la satiété
- Parfois accentuée par les nausées et vomissements
- Perte de poids semble plus importante avec le semaglutide (5/6kg)
- Effet de réduction pondérale efficace chez les patients obèses non diabétiques

Ahmann AJ, Diabetes care, 2018 Pratley RA, Lancet diabetes endocr, 2018 Lundgren JR, NEJM, 2021 Wilding, JPH, NEJM, 2021







GLP1-RA, bénéfice cardiovasculaire

	LIRAGLUTIDE : Victoza®	DULAGLUTIDE : Trulicity®	SEMAGLUTIDE : Ozempic®
ETUDE	LEADER	REWIND	SUSTAIN-6
Durée suivi (an, médiane)	3,8	5,4	2,1
Différence HbA1c à la fin du suivi (%)	-0,4 (1,8mg)	-0,61 (1,5mg)	-0,7 (0,5mg) et -1 (1mg)
ATCD cardiovasculaires	81%	32%	60%
Objectif primaire : MACE 3 points - Mortalité cardiovasculaire - IDM non fatal - AVC non fatal	HR =0,87 IC 95%(0,78-0,97) Non infériorité puis supériorité démontrée p=0,005	HR =0,88 IC 95% (0,79-0,99) Supériorité démontrée directement p=0,026	HR =0,74 IC 95% (0,58-0,95) Marge de non infériorité de 1,8 pour l'HR au lieu de 1,3 =PLUS FAIBLE PUISSANCE Non infériorité puis Supériorité démontrée p=0,22
Mortalité cardiovasculaire	0,78 (0,66-0,93)	0,91 (0,78-1,06)	0,98 (0,65-1,48)
AVC non fatal	0,86 (0,71-1,06)	0,76 (0,61-0,95)	0,61 (0,38-0,99)



Autres effets des GLP1-RA

- Amélioration de la stéatose hépatique (amélioration de l'inflammation sans modification de la fibrose)
- Effet néphroprotecteur : essais en cours pour confirmation (FLOW trial: semaglutide)
- Tolérance : troubles digestifs sont au premier plan (du fait du ralentissement de la vidange gastrique principalement)



GLP-1 RA ce qu'il faut retenir

- Penser au GLP1- AR en association à la metformine en particulier si :
 - IMC >30kg/m2
 - Maladie athéromateuse avérée

- Dans quel cas éviter les GLP-1 AR :
 - En cas d'ATCD de pancréatite (autre que lithiasique) et cancer du pancréas (discuté+++)
 - Perte de poids est un problème (dénutrition, IMC<19, personne âgée)



A venir: Tirzepatide

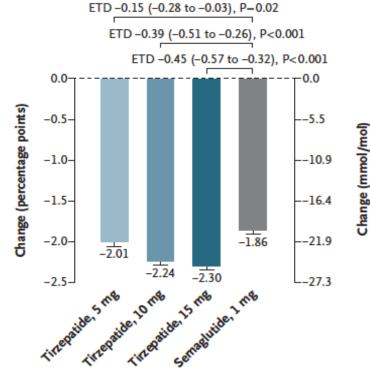
Double analogue GLP-1 + GIP

ORIGINAL ARTICLE

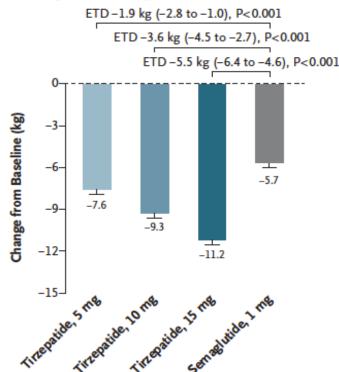
Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes

Juan P. Frías, M.D., Melanie J. Davies, M.D., Julio Rosenstock, M.D., Federico C. Pérez Manghi, M.D., Laura Fernández Landó, M.D., Brandon K. Bergman, Pharm.D., Bing Liu, Ph.D., Xuewei Cui, Ph.D., and Katelyn Brown, Pharm.D., for the SURPASS-2 Investigators*

A Change in Glycated Hemoglobin Levels from Baseline

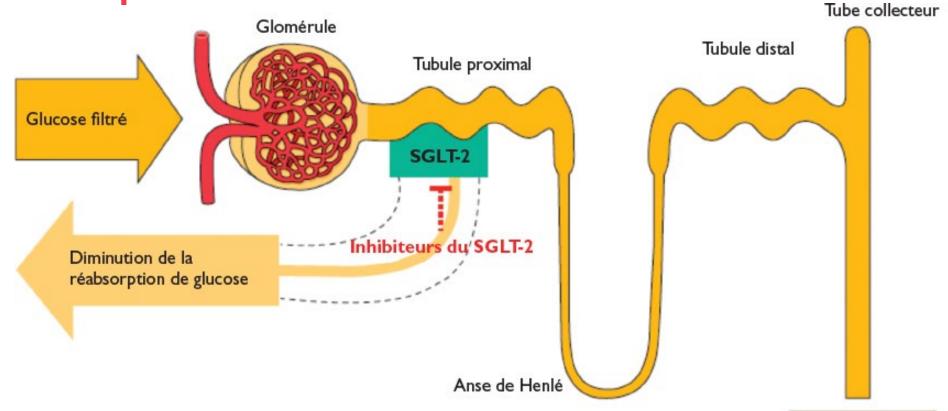


A Change in Body Weight



2021

C'est quoi un inhibiteur du SGLT2?



Sodium Glucose Transporteur

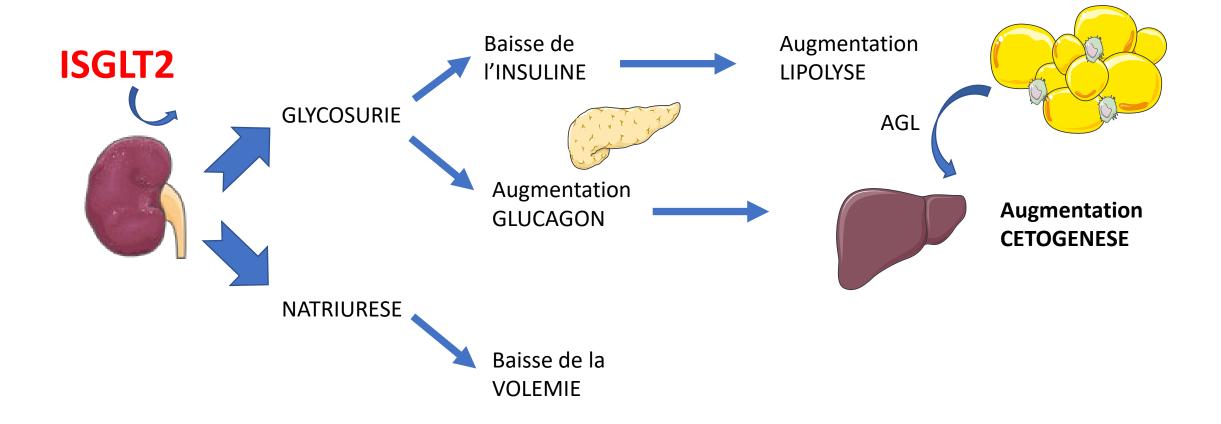
En France:

Dapagliflozine: Forxiga®

Empagliflozine: Jardiance®



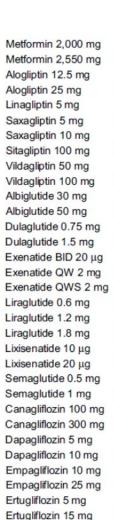
Physiologie

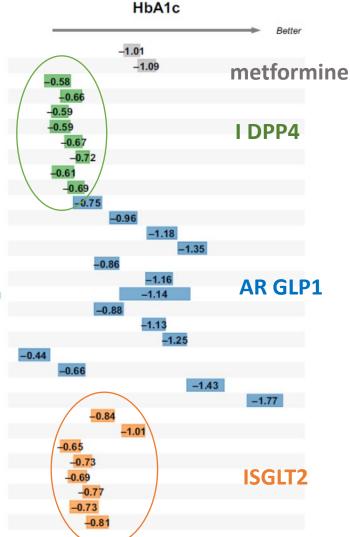


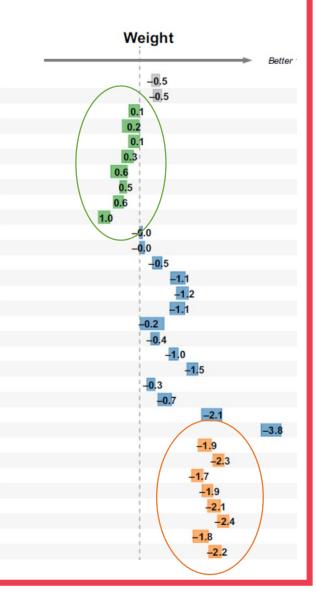
Effets métaboliques des iSGLT2

- Effet modéré sur la glycémie
- Perte de poids (2 à 4 kg en moyenne)
- Baisse de la pression artérielle : PAS - 4mmHg (par augmentation de la natriurèse)

Maloney, clin therap, 2019







iSGLT2 baisse de la mortalité cardiovasculaire

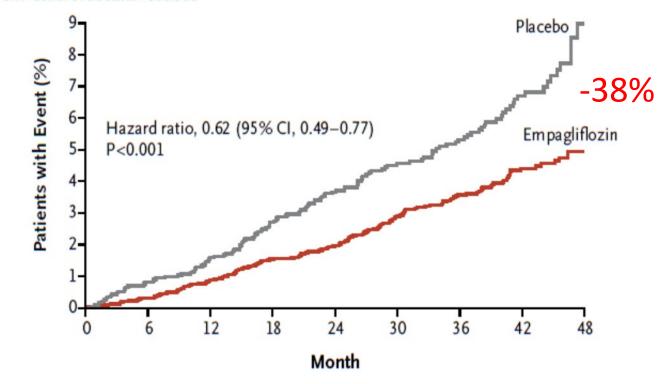
ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

NEJM, 2015

Death from Cardiovascular Causes





Réduction du risque de MACE 3-P, principalement chez les patients aux ATCD cardiovasculaires

Trial Year Intervention No. of arm participants

EMPA-REG OUTCOME	2015	Empagliflozin	7020
CANVAS	2017	Canagliflozin	10,142
DECLARE-TIMI 58	2019	Dapagliflozin	17,160
DAPA-HF	2019	Dapagliflozin	4744
CREDENCE	2019	Canagliflozin	4401
VERTIS CV	2020	Ertugliflozin	8246
DAPA-CKD	2020	Dapagliflozin	4304
EMPEROR-Reduced	2020	Empagliflozin	3730
SOLOIST-WHF	2020	Sotagliflozin	1222
SCORED	2020	Sotagliflozin	10,584
ELIXA	2015	Lixisenatide	6068
SUSTAIN-6	2016	Semaglutide	3297
LEADER	2016	Liraglutide	9340
EXSCEL	2017	Exenatide	14,752
Harmony Outcomes	2018	Albiglutide	9463
REWIND	2019	Dulaglutide	9901
PIONEER 6	2019	Semaglutide	3182
EXAMINE	2013	Alogliptin	5380
SAVOR-TIMI 53	2013	Saxagliptin	16,492
TECOS	2015	Sitagliptin	14,523
CARMELINA	2019	Linagliptin	6979

Control
DPP-4i
GLP1-RA
SGLT2i

Established CVD: No Established CVD: Yes

Forest plot of the network meta-analysis of 3P-MACE

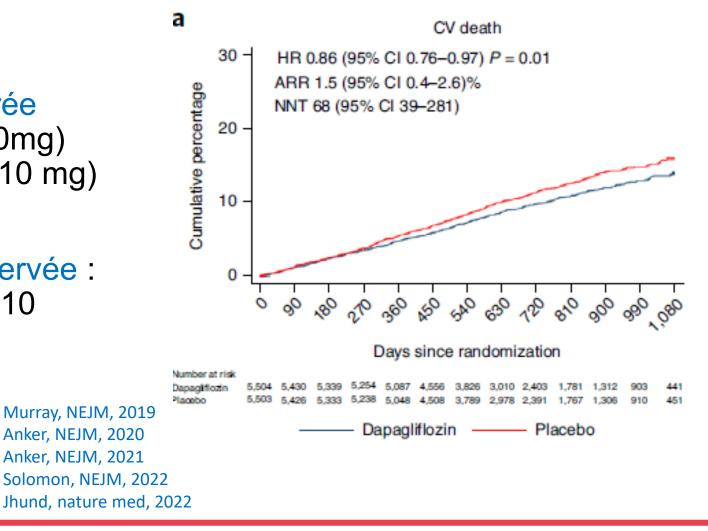
RR (95% CI)
Established CVD: No Established CVD: Yes
Reference Reference
1.13 (0.94 to 1.36) 0.96 (0.89 to 1.04)
0.96 (0.80 to 1.14) 0.87 (0.81 to 0.92)
0.89 (0.75 to 1.06) 0.87 (0.80 to 0.93)

Lin SH, diabetologia, 2021

iSGLT2 réduisent le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque quelque soit le statut diabétique

 En cas de fraction d'éjection altérée (FeVG<40%): DAPA HF (Dapa 10mg) et EMPEROR REDUCED (Empa 10 mg)

 En cas de fraction d'éjection conservée : EMPEROR PRESERVED (Empa 10 mg), DELIVER (Dapa 10mg)





iSGLT2 AMM pour l'insuffisance cardiaque



 Avis favorable remboursement en ajout d'un traitement standardisé optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FeVG<40%) qui restent symptomatiques.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 24 mars 2021

dapagliflozine
FORXIGA 10 mg, comprimés pelliculés

Remboursé depuis novembre 2021

 Discussion des cardiologues sur place dans l'insuffisance cardiaque chronique, pour l'instant avis défavorable pour le prescrire en première intention COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 5 JANVIER 2022

empagliflozine

JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé

Remboursé depuis juin 2022



iSGLT2 néphroprotecteur

- Amélioration de la dégradation de la fonction rénale, de la micro et macro albuminurie et des décès par cause rénale
- Efficacité jusqu'à un DFG de 25 ml/min (DAP-CKD)
- Par réduction de la pression intra glomérulaire
- Patients diabétiques ou non!

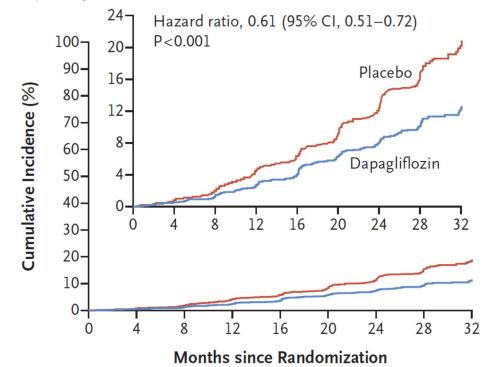
ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

Hiddo J.L. Heerspink, Ph.D., Bergur V. Stefánsson, M.D.,
Ricardo Correa-Rotter, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., Tom Greene, Ph.D.,
Fan-Fan Hou, M.D., Johannes F.E. Mann, M.D., John J.V. McMurray, M.D.,
Magnus Lindberg, M.Sc., Peter Rossing, M.D., C. David Sjöström, M.D.,
Roberto D. Toto, M.D., Anna-Maria Langkilde, M.D., and David C. Wheeler, M.D.,
for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators*

NEJM, Oct, 2020

Primary Composite Outcome



iSGLT2 AMM pour la maladie rénale



• Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en

dapagliflozine
FORXIGA 10 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

Remboursé depuis le 7 octobre 2022

 avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g,

ajout au traitement standard :

• traités depuis au moins **4 semaines** par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée.



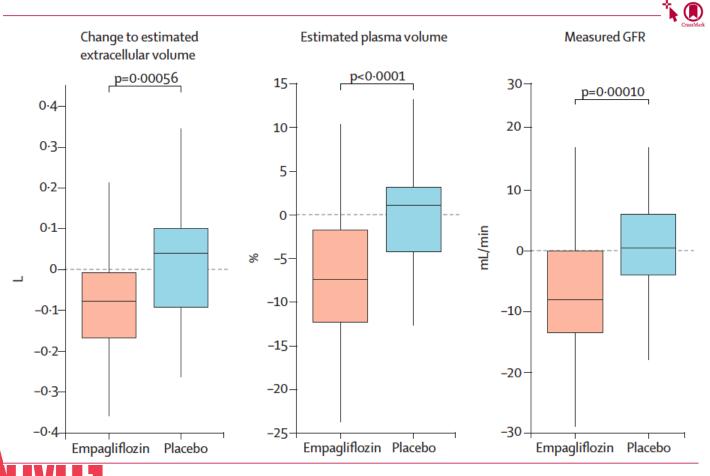
Effets indésirables des SGLT2-I

 Polyurie : risque de déshydratation, élévation modérée de la créatinine

- Infection urinaire ou mycose génitale,
- Rares mais grave :
 - acidocétose euglycémique,
 - gangrène de Fournier et nécrose d'orteil (pour la canaglifozine)



Déshydratation-baisse de la volémie



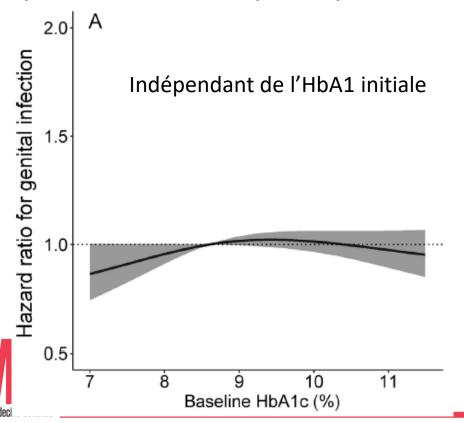
Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial

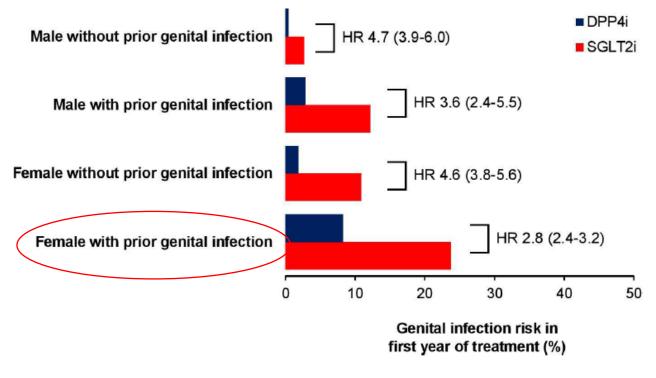
Jesper Jensen, Massar Omar, Caroline Kistorp, Christian Tuxen, Ida Gustafsson, Lars Køber, Finn Gustafsson, Jens Faber, Mariam Elmegaard Malik, Emil Loldrup Fosbøl, Niels Eske Bruun, Julie Lyng Forman, Lars Thorbjørn Jensen, Jacob Eifer Møller, Morten Schou

12 semaines
EMPA 10 mg
FeVG <40%,
DFG >30ml/min
RCT 60 EMPA et 60 placebo
Mesure DFG réel par ⁵¹Cr-EDTA clearance

Infections génitales

- Étude de registre UK
- Comparaison incidence infection génitale sous iSGLT2 (21004) et IDPP4 (55471) sur la première année de prescription





Infections urinaires et iSGLT2

- Warning FDA en 2015
- EMPAREG-Outcome : augmentation IU basses (de 0,4 à 0,1%)
- Risque non confirmé par les méta-analyses
- Attention en cas de neuropathie végétative et d'infections urinaires à répétition

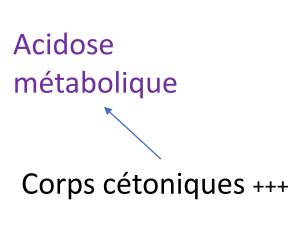


Risque de Gangrène de Fournier sous iSGLT2

- 4 cas vs 1 pour le placebo dans DECLARE TIMI (DAPA)
- Warning FDA 2018
- Registre d'assurance (US), recherche de risque d'hospitalisation pour gangrène de Fournier sous iSGLT2 vs autres ADO: absence de risque significatif: OR ajusté (95%IC) = 0.55 (0.25–1.18)



Acidocétose sous iSGLT2, physiopathologie

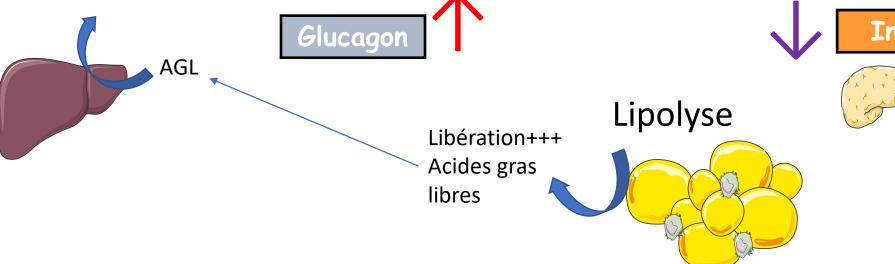


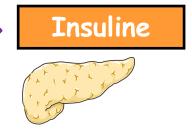
Baisse réabsorption du Na et glucose = GLYCOSURIE et NATRIURESE

ISGLT2

Carence « relative » de sécrétion d'insuline :

- Baisse des doses devant baisse glycémie
- Situation de stress « aigu » = augmentation des besoins en insuline





JNM

CARACTERISTIQUES = Acidocétose euglycémique

Acidocétose et iSGLT2

Risque confirmé par les méta-analyses

Rare mais grave!

- Trompeuse car EUGLYCEMIQUE : ne pas hésiter à contrôler la cétone en cas de symptômes (troubles digestifs, AEG)
- Risque x3 comparé à un traitement par inhibiteur de DPP4 (HR, 2.85 [CI, 1.99 to 4.08])



Facteur de risque d'acidocétose sous iSGLT2

Table 3 Risk Factors for Diabetic Ketoacidosis Using Variables Identified Up to 60 Days Prior to SGLT2 Inhibitors

Patients carencés en insuline :

- DT1 non connus,
- OH
- insulinorequérent

Situation de stress aigu :

- infection
- Chirurgie
- Déshydratation

	Inpatient diagnosis of DKA			Inpatient or outpatient diagnosis of DKA		
	OR	95% CI		OR	95% CI	
Prior DKA Hemoglobin A1C > 10%	5.14 2.55	0.63 1.50	42.08 4.32	56.17 1.92	29.54 1.34	106.83 2.73
Bicarbonate <18 mmol/L	3.91	0.94	16.34	3.00	1.07	8.42
Creatinine ≤ 0.5 mg/dL	3.09	0.96	9.96	1.25	0.39	4.02
Creatinine >1.5 mg/dL	0.73	0.10	5.54	1.40	0.50	3.93
Acute kidney injury diagnosis	1.65	0.18	15.17	0.45	0.08	2.41
Delirium	4.24	0.43	41.58	5.65	1.10	29.06
Dementia medication	13.28	4.44	39.7	5.97	2.25	15.85
Digoxin	4.20	0.97	18.21	4.59	1.78	11.81

Legend: $SGLT2 = sodium\ glucose\ co-transporter\ 2;\ OR = odds\ ratio;\ CI = confidence\ interval;\ DKA = diabetic\ ketoacidosis;\ dementia\ medication = donepezil,\ memantine,\ or\ rivastigmine\ For\ creatinine\ the\ reference\ group\ was\ between\ 0.5\ and\ 1.5$

Régime pauvre en glucide jeûnes

Fralick, J Gen Intern Med, 2021

iSGLT2 ce qu'il faut retenir

Penser aux iSGLT2 :

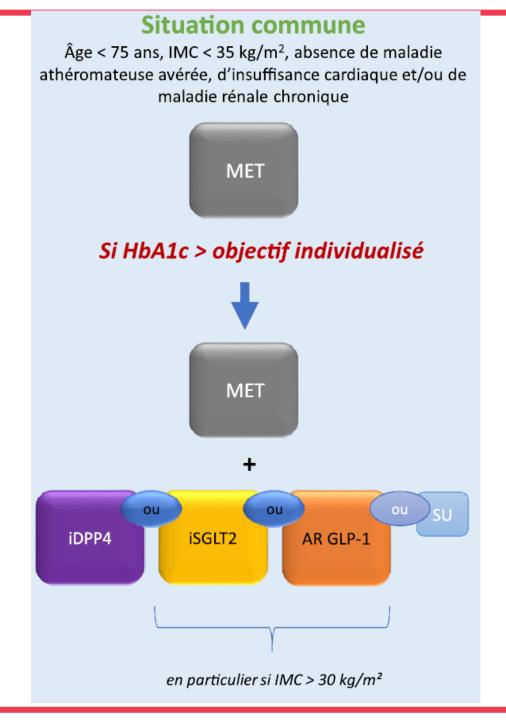
- Patient DT2,
 - en association avec la metformine : en particulier si IMC>30kg/m2
 - en cas de maladie athéromateuse avérée ou insuffisance cardiaque ou maladie rénale chronique
- En l'absence de diabète :
 - en cas d'insuffisance cardiaque (en association avec un traitement médical bien conduit),
 - en cas de maladie rénale avec protéinurie
- Eviter les iSGLT2 :
 - ATCD d'infection génitale à répétition (prévenir du risque de récidive)
 - Infection urinaire à répétition
 - Carence en insuline : patient DT1, insuffisant pancréatique, patient mince sous insuline : risque d'acidocétose
 - Évènement aigu : infection aigue, anesthésie générale... risque d'acidocétose



Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 – 2021

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bruno Detournay, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Sophie Jacqueminet, Alfred Penfornis, Jacques Philippe, André Scheen, Charles Thivolet, Tiphaine Vidal-Trecan, pour la Société Francophone du Diabète (SFD)





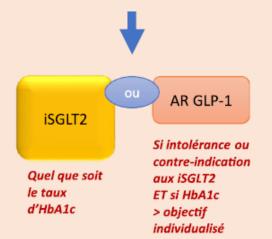
Prise de position de la SFD 2021

Situations particulières : maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque ou maladie athéromateuse avérée





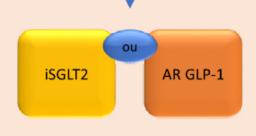
Maladie rénale chronique



Insuffisance cardiaque



Maladie athéromateuse avérée



Quel que soit le taux d'HbA1c

Poursuite quelque soit le bénéfice glycémique

Choisir une molécule ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal :

- pour les AR GLP-1: liraglutide, dulaglutide, albiglutide**, efpeglénatide ** ou sémaglutide (niveau de preuve plus faible)
- pour les iSGLT2 : empagliflozine, dapagliflozine, canagliflozine **
- * Dans l'attente de nouvelles données, les AR GLP-1 devront être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée
- ** Molécule non commercialisée en France à ce jour



Quels nouveautés pour le diabète de type 1?



La boucle semi-fermée enfin remboursée!

• 3 acteurs : le capteur, l'algorithme et la pompe

- Principe :
 - Le capteur parle à la pompe
 - Ajustement de l'insuline délivrée en fonction de la glycémie (augmentation ou baisse des débits)
 - Annonce des repas obligatoire

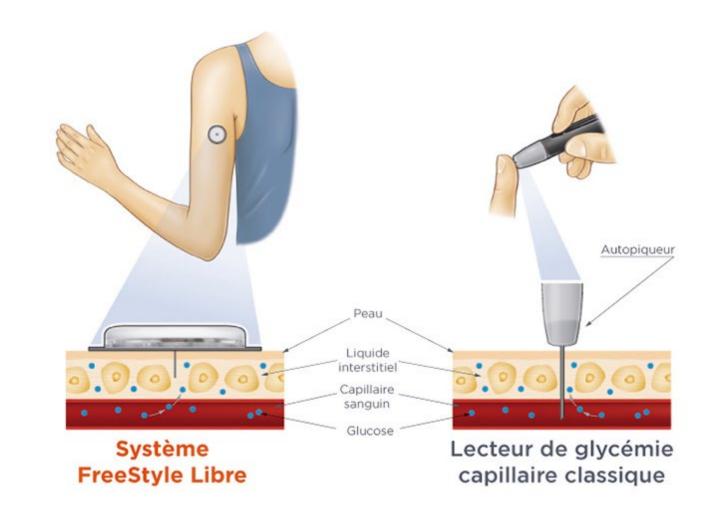


Le capteur : mesure continue du glucose

 Utilisation de la mesure continue du glucose = capteurs à insuline

 Mesure la glycémie interstitielle

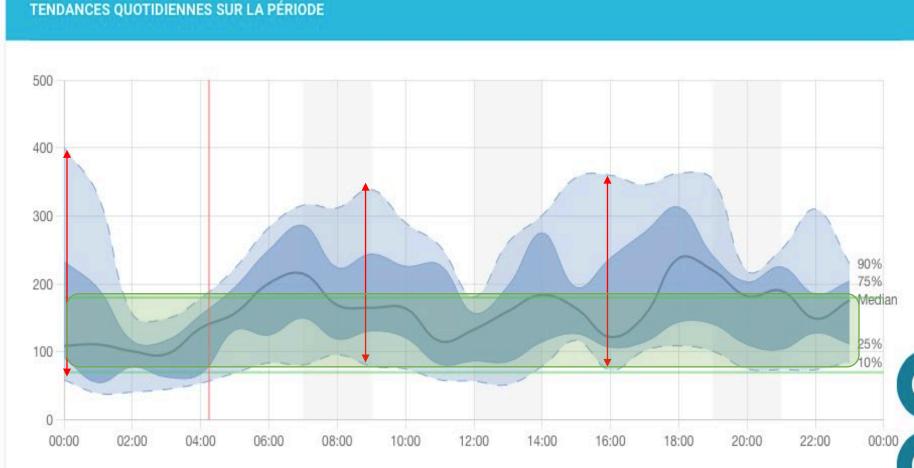
 Permet de visualiser la variation glycémique



Variabilité glycémique

Objectifs TIR >70% <4% d'hypoglycémies CV<36%

TEMPS DANS LA CIBLE TIR < 54 54-69 70-180 181-250 > 250 168 mg/dl 16.0% 3 h 42 min 5 h 15 min 22.7% 50.9% 11 h 52 min 1h7min 5.0% 5.4% 1h7min % de données collectés par CGM HbA1c estimée 7.5% GMI 7.3% 50.6



Dexcom G6®



Sensor Medtronic®

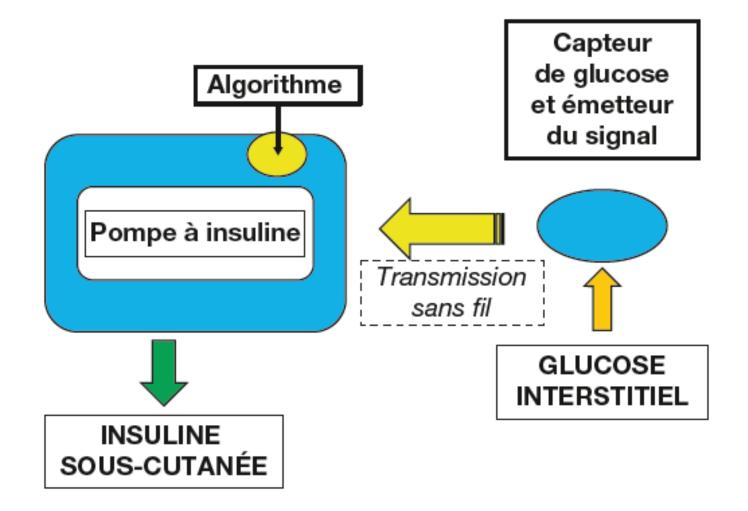








Principe de la boucle fermée: 3 acteurs capteur, algorithme et pompe





Systèmes où l'algorithme est intégré dans la pompe disponibles en France



Application mobile dédiée





Medtronick 780/Sensor 3 (bientôt 4)

Tandem Tslim/DexcomG6

Système où l'algorithme n'est pas intégré dans la pompe : Diabeloop®



Stop avant hypo

Centre initiateur de pompe Validé par un accord préalable



Remboursement de la boucle semi fermée Minimed 780G



ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX

SYSTÈME MINIMED 780G

Système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type l

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 19 octobre 2021

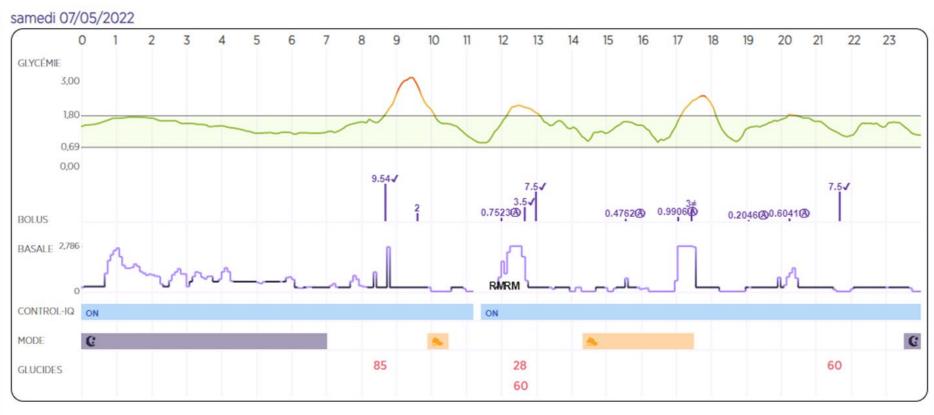
- Centre initiateur de pompe
- Validé par un accord préalable
- Remboursement depuis avril 2022 (journal officiel)

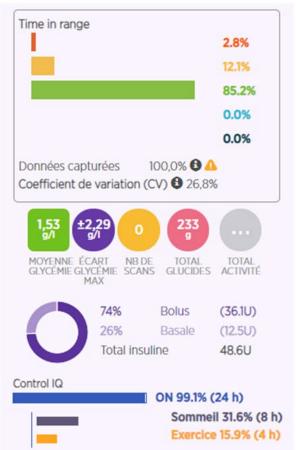
INDICATIONS PRISES EN CHARGE

Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline ≥ 8 unités par jour) par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis au moins 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4/j).



Boucle semi-fermée



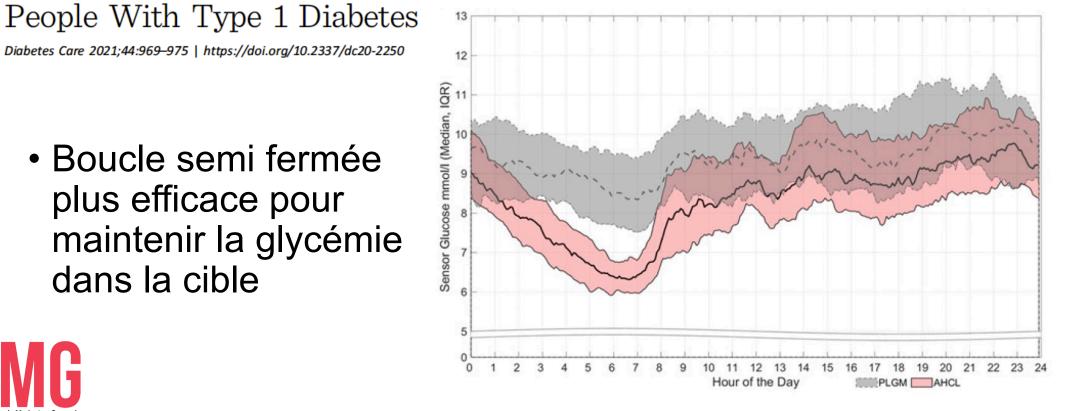


Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in

Diabetes Care 2021;44:969-975 | https://doi.org/10.2337/dc20-2250

 Boucle semi fermée plus efficace pour maintenir la glycémie dans la cible

Olivia J. Collyns, Renee A. Meier, 2 Zara L. Betts.² Denis S.H. Chan.³ Chris Frampton,4 Carla M. Frewen,5 Niranjala M. Hewapathirana,1 Shirley D. Jones, 5 Anirban Roy, 6 Benyamin Grosman,⁶ Natalie Kurtz,⁶ John Shin, Robert A. Vigersky, 6 Benjamin J. Wheeler, 3,5 and Martin I. de Bock 1,4





Réduction des hypoglycémies

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

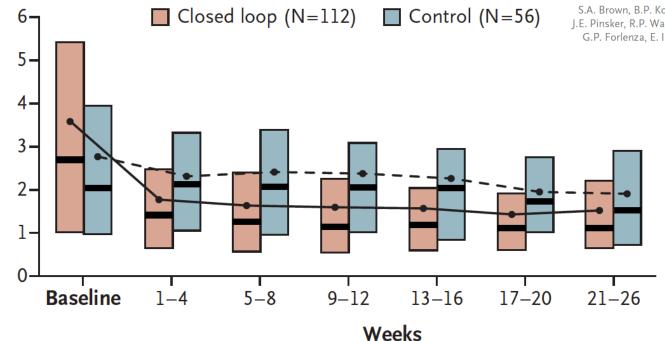
OCTOBER 31, 2019

VOL. 381 NO. 18

Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes

S.A. Brown, B.P. Kovatchev, D. Raghinaru, J.W. Lum, B.A. Buckingham, Y.C. Kudva, L.M. Laffel, C.J. Levy, J.E. Pinsker, R.P. Wadwa, E. Dassau, F.J. Doyle III, S.M. Anderson, M.M. Church, V. Dadlani, L. Ekhlaspour, G.P. Forlenza, E. Isganaitis, D.W. Lam, C. Kollman, and R.W. Beck, for the iDCL Trial Research Group*





Meilleure qualité de vie

Acta Diabetologica https://doi.org/10.1007/s00592-021-01789-5

ORIGINAL ARTICLE



Improved technology satisfaction and sleep quality with Medtronic MiniMed® Advanced Hybrid Closed-Loop delivery compared to predictive low glucose suspend in people with Type 1 Diabetes in a randomized crossover trial

Benjamin J. Wheeler^{1,2} ○ · Olivia J. Collyns³ · Renee A. Meier⁴ · Zara L. Betts⁴ · Chris Frampton⁵ · Carla M. Frewen² · Barbara Galland² ○ · Niranjala M. Hewapathirana¹ · Shirley D. Jones² · Denis S. H. Chan³ · Anirban Roy⁶ · Benyamin Grosman⁶ · Natalie Kurtz⁶ · John Shin⁶ · Robert A. Vigersky⁶ · Martin I. de Bock³,5,7 ○

Pacaigad: E. July 2021 / Accopted: 1E August 2021

Questionnaire	AHCL	SAP+PLGM	P value
DTSQs			
Adults (\geq 18 yrs, $n = 29$)	30.9 ± 0.7	27.9 ± 0.7	0.004



En conclusion, des nouveautés

- Médecine personnalisée pour le diabète type 2 : pathologies cardiovasculaires avérées ou maladie rénale : GLP1 AR ou I SGLT2 en priorité!
- Attention aux diabètes atypiques et les i SGLT2 pour les patients diabétiques de type 1

 Avancées techno pour le diabète de type 1 : pompes et capteurs! Place à la boucle fermée ou semi fermée



• Je vous remercie pour votre attention

