Quoi de neuf en diabétologie en 2016 ?

Vincent APPAVOUPOULLE 31/10/2016

Déclaration de conflits d'intérêt

- Participation à des congrès ou EPU en tant qu'invité ou orateur avec parfois rémunération :
  - E Lilly
  - Sanofi
  - Novartis
  - Novo-Nordisk
  - BMS
  - Pierre Fabre
  - MSD
  - Astra Zeneca

Programme

- Actualités sur les agonistes du R au GLP 1
  - LEADER et SUSTAIN 6
  - Agonistes du R GLP1 disponibles en 2016
  - Combo insuline basale agoniste R GLP1
- Actualités sur l'insulinothérapie
  - Insuline biosimilaire
  - Insuline ultra lente
- Nouvelles technologies
  - Autosurveillance glycémique
  - Pancréas artificiel

Actualités sur les agonistes des récepteurs au GLP1 : LEADER et SUSTAIN 6

- **LEADER** : **L**iraglutide **E**ffects and **A**ction in **D**iabetes **E**valuation on cardiovascular outcome **R**esults
  - 9340 patients Dt2 HbA1c sup ou égale à 7%
  - 82,1% en prévention secondaire / 17,9% en prévention primaire/ 18% ins cardiaque
  - Âge moyen 64 ans, 91,9 kg en moyenne, 12 ans ancienneté du diabète, HbA1c initiale 8,7%
  - 10% microalb ou protéinurie, 35% DFG> 90 ml/min 40% MRC stade2, 20% MRC stade 3
  - Groupe liraglutide vs groupe placebo suivi moyen 3,8 ans

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1603827

- **LEADER** : **L**iraglutide **E**ffects and **A**ction in **D**iabetes **E**valuation on cardiovascular outcome **R**esults

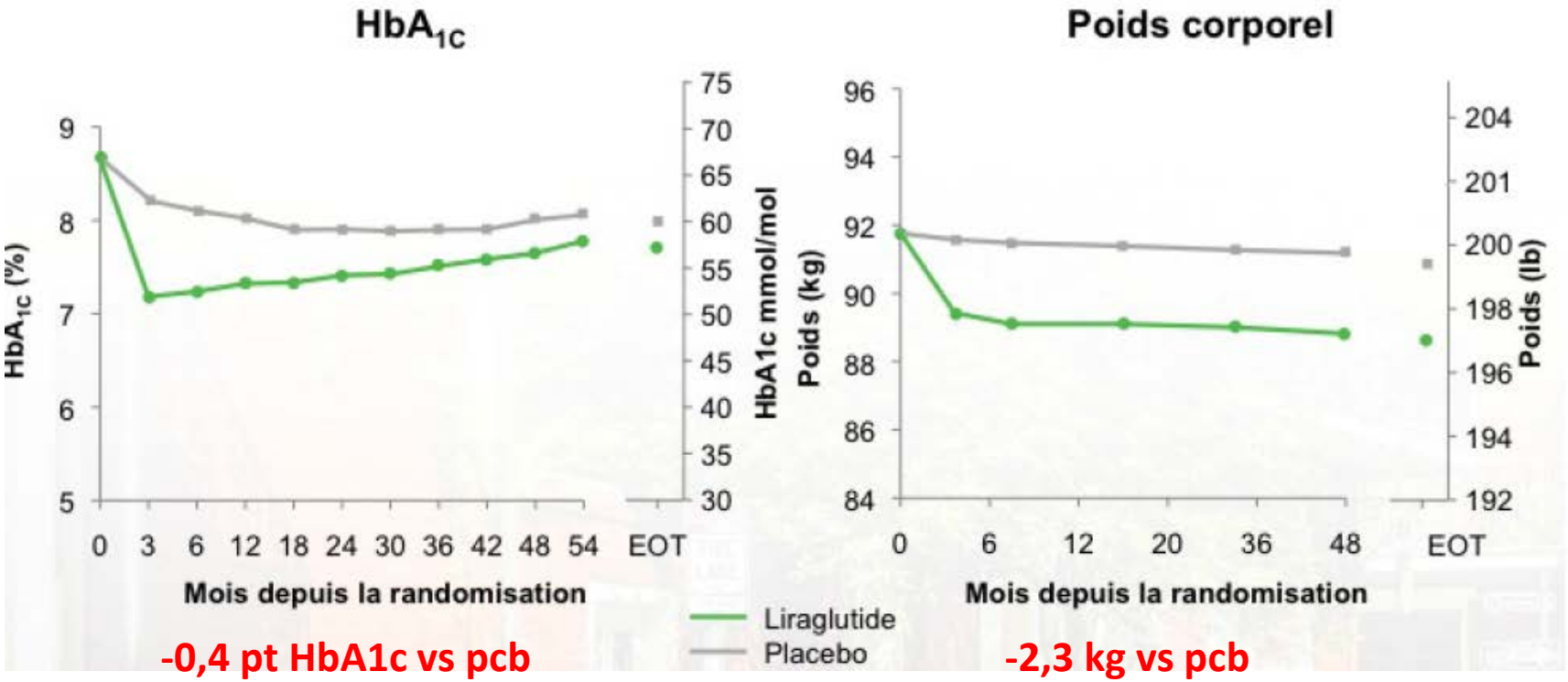
Critère principal d'évaluation :

- Délai depuis la randomisation jusqu'à survenue du 1er événement du critère composite (décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal)

Critères secondaires principaux :

- Délai depuis la randomisation du 1er événement du critère composite élargi (décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal, revascularisation, angor instable ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque)
- Délai depuis la randomisation jusqu'au décès toutes causes
- Délai depuis la randomisation jusqu'à survenue d'un des éléments du critère composite élargi

LEADER : HbA1c et poids



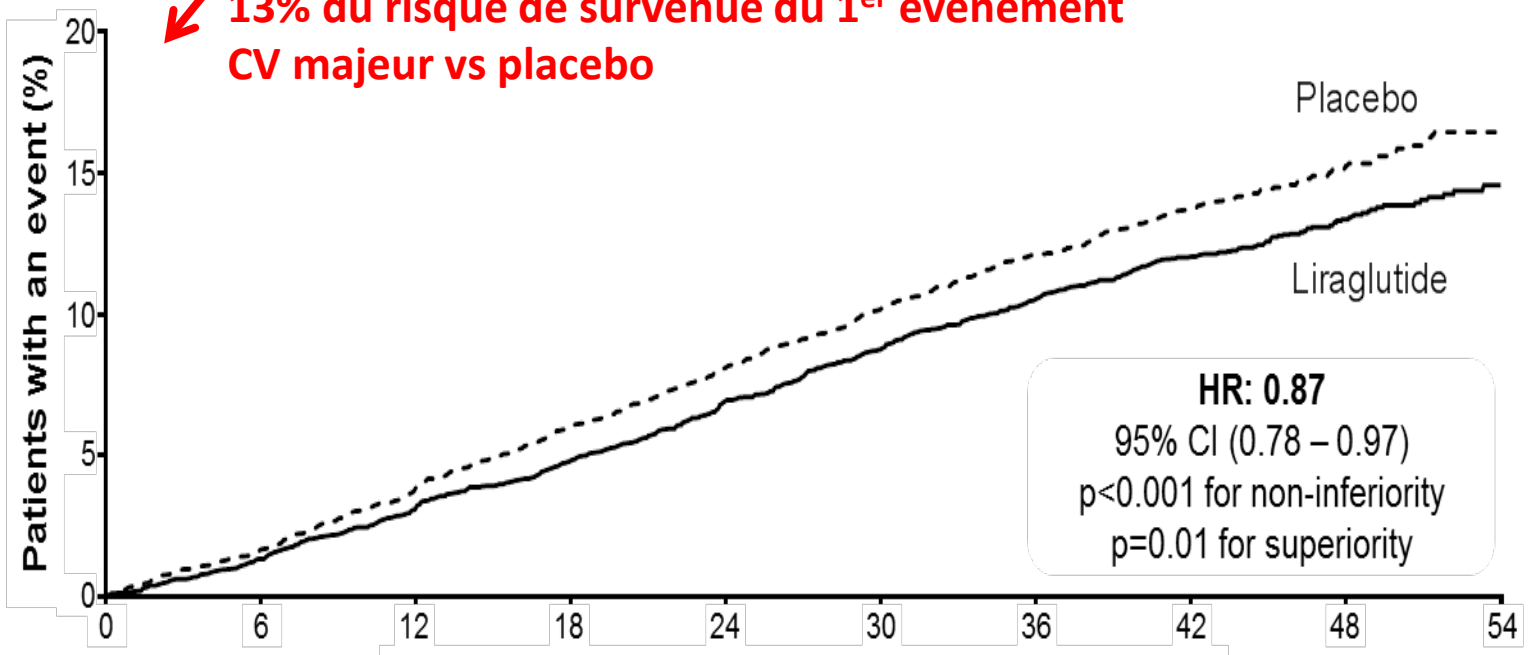
-0,4 pt HbA1c vs pcb

-2,3 kg vs pcb

LEADER Primary outcome

CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke

13% du risque de survenue du 1er évènement CV majeur vs placebo



Patients at risk

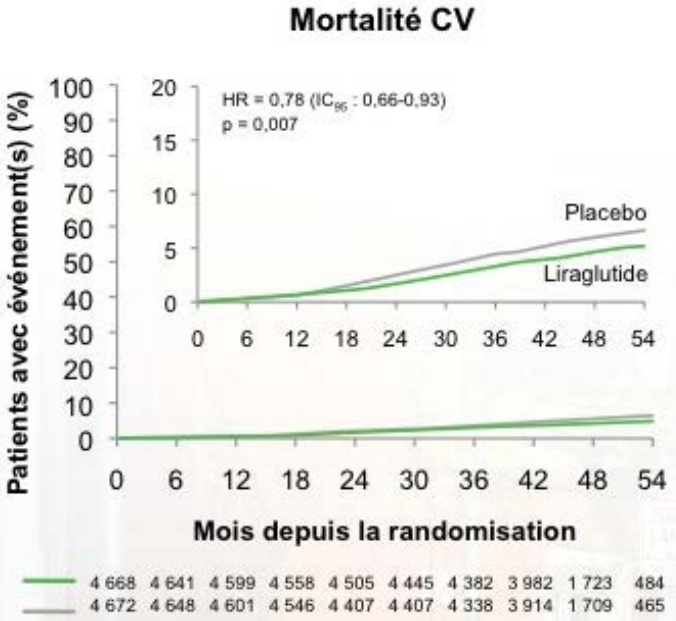
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

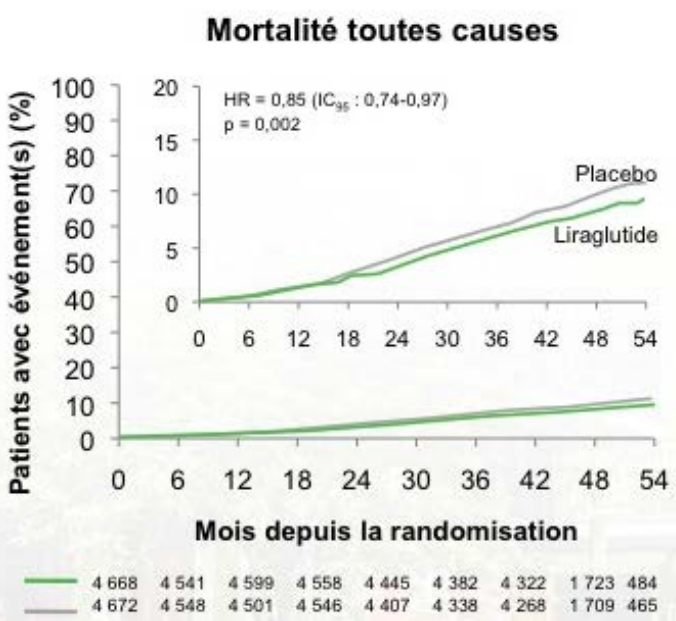
Presented at the American Diabetes Association 76th Scientific Sessions, Session 3-CT-SY24. June 13 2016, New Orleans, LA, USA.

LEADER

Critères secondaires *(1)* : mortalité CV et toutes causes



↙ 22% mortalité CV



↙ 15% mortalité globale

- Tendance à une diminution des hospitalisations pour ins cardiaque -22%
- Tendance à une réduction des AVC -11% et des IDM -12%

Microangiopathie ?

-22% incidence evts néphropathie

Pas de différence significative vs placebo sur incidence d'evts rétinopathie

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1603827

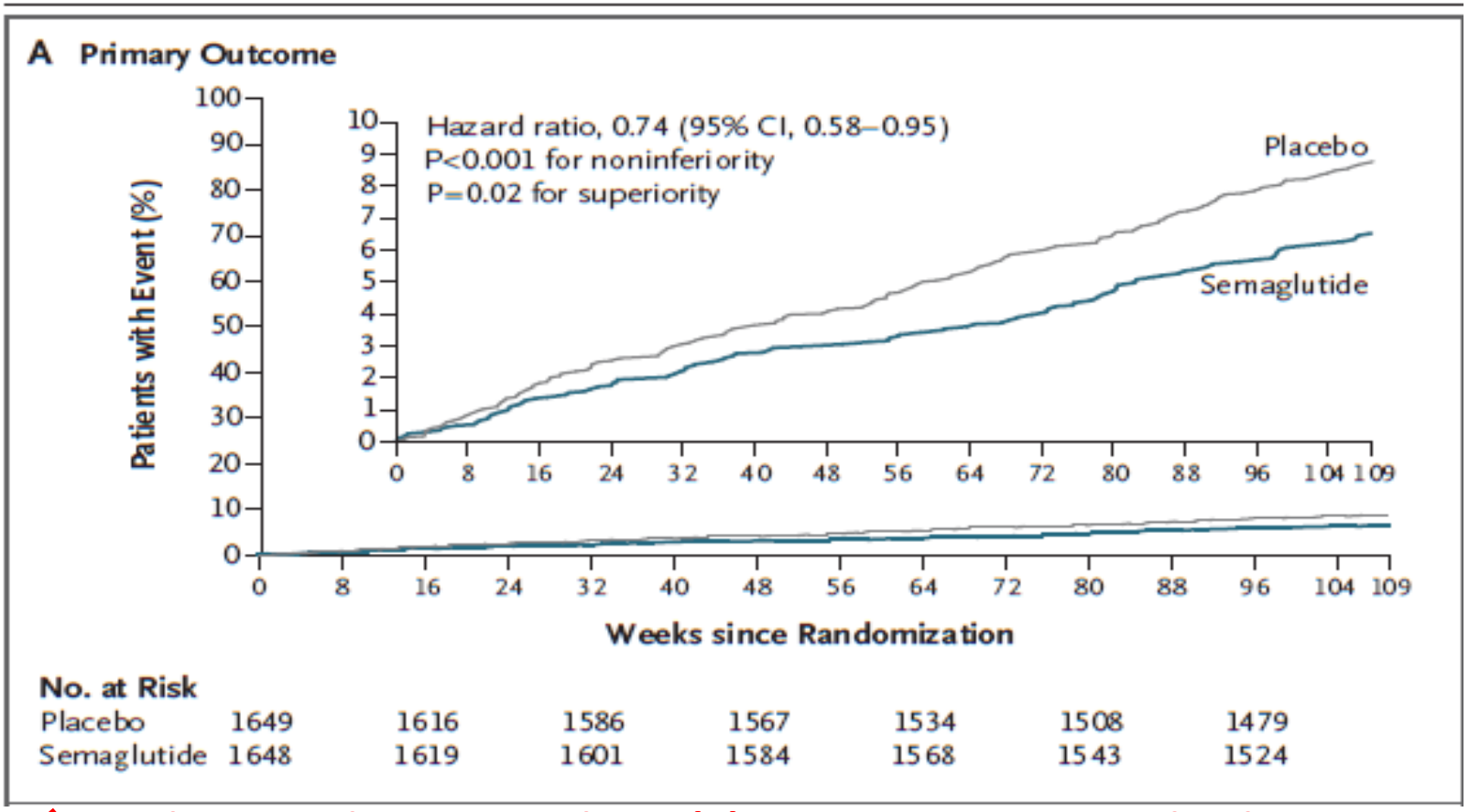
Actualités sur les agonistes des récepteurs au GLP1 : LEADER et SUSTAIN 6

- **SUSTAIN 6** : Semaglutide et événements cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2 :
  - 3297 patients Dt2, HbA1c sup ou égale 7%
  - Atcd maladie CV (60% coronariens dont 30% atcd IDM , 20% ins cardiaque, 10% AIT)
  - Âge moyen 64 ans, ancienneté diabète 14 ans en moyenne, HbA1c 8,7%
  - 2 dosages 0,5 mg et 1mg/semaine
- **Critère principal :** montrer qu'un traitement par semaglutide n'entraîne pas une augmentation du risque CV en comparaison au placebo chez des adultes atteints de DT2

Étude SUSTAIN 6 : semaglutide et événements cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2

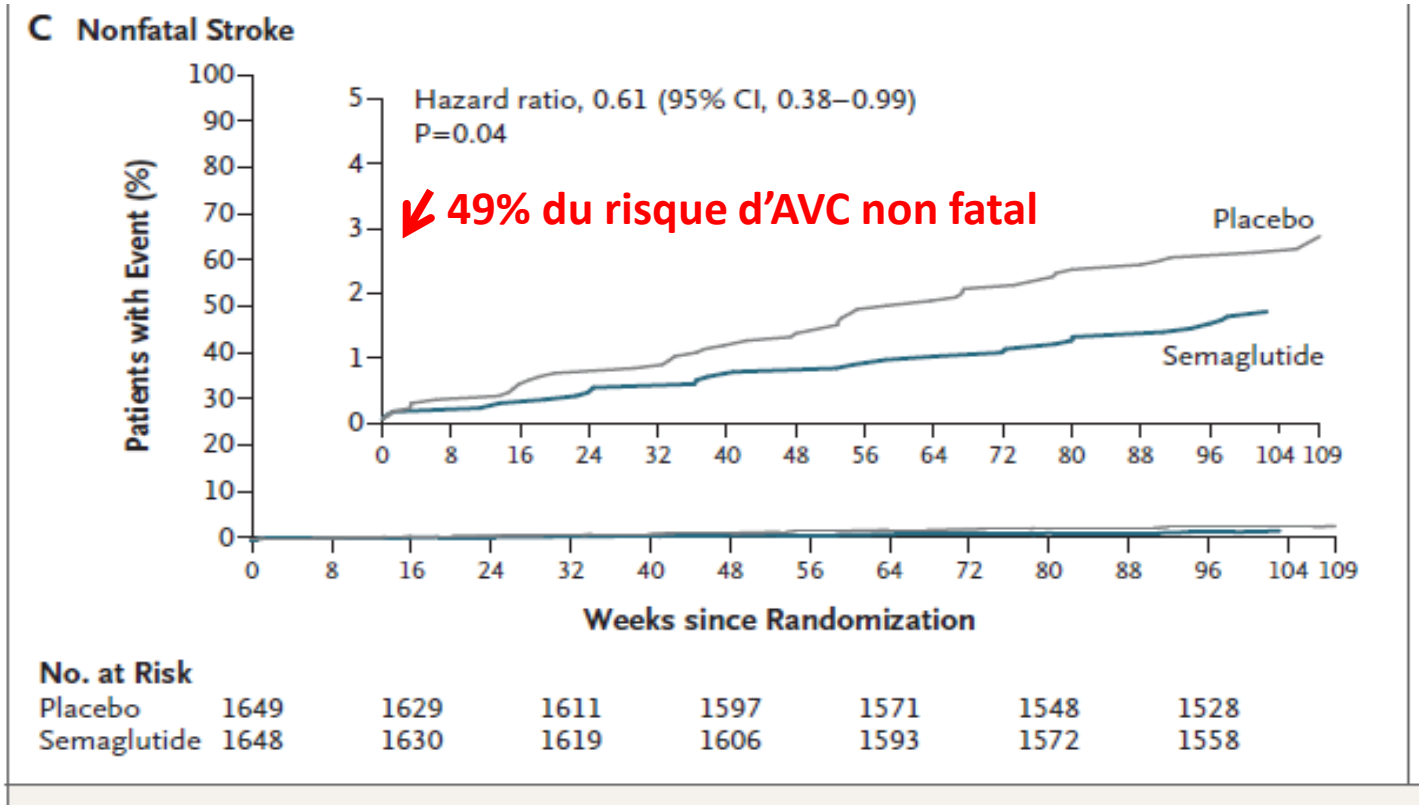
- Contrôle glycémique et poids
  - Dosage 0,5 mg : -0,7 pt HbA1c en moyenne, -2,9 kg en moyenne
  - Dosage 1 mg : -1 pt HbA1c en moyenne, -4,3 kg en moyenne

Étude SUSTAIN 6 : semaglutide et événements cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2



↙ **26% du risque de survenue du 1er évènement CV majeur vs placebo**

EASD 2016 - D'après Leiter LA, Marso SP, Vilsboll T, Bain SC, Ryden L et al., session actualisée



Tendance à la réduction du risque d'IDM

Pas de différence significative sur le risque global de décès pour raison CV

Microangiopathie ?

-36% incidence evts néphropathie

Rétinopathie : augmentation de l'incidence de survenue des complications dans le bras sémaglutide

Sur les 79 patients ayant présenté des complications, 83,5 % (n = 66) présentaient une rétinopathie à l'inclusion (84 % dans le bras semaglutide et 82,8 % dans le bras placebo)

Hypothèses pouvant expliquer les résultats de LEADER et SUSTAIN-6

- Effet sur la glycémie ?
  - Modeste a priori
- Effets sur les lipides ?
  - Baisse LDL et TG – TG post prandiaux athérogènes
- Effets sur la PA ?
  - Baisse PAS modeste (-1,3 mmHg LEADER, -2,6 mmHg S6)

Hypothèses pouvant expliquer les résultats de LEADER et SUSTAIN-6

- Effet par la perte pondérale ?
  - Réduction graisse viscérale : réduction inflammation chronique
- Effet anti inflammatoire : réduction stress oxydant ?
  - Effet direct : action GLP1 sur macrophages
  - Effet indirect : réduction graisse viscérale
- Effet sur endothélium ?
  - Stimulation synthèse NO par GLP1

Hypothèses pouvant expliquer les résultats de LEADER et SUSTAIN-6

- Effet sur myocarde ?
  - Réduction taille IdM suite perf GLP1 ?
  - Augmentation flux coronaire?

- Sur la néphropathie :
  - Effet par correction de l'hyperglycémie?
  - Effet direct sur le rein : action sur cellules mésangiales
  - Effet anti inflammatoire ?

Synthèse sur LEADER et SUSTAIN 6

- 1ères preuves de l'effet bénéfique de 2 agonistes du R au GLP1 chez des patients diabétiques à haut risque CV
- Effet de classe?
- Intérêt chez les non diabétiques ?
  - Étude LIVE : éval FEVG chez 241 patients Dt2 ou non + ins cardiaque (70% non diabétiques) traités par liraglutide
  - Pas d'amélioration de la FEVG à 24 semaines
  - Plus d'évts CV sévères dans groupe liraglutide

Vincent Bargoin, Vincent Bargoin. Liraglutide dans l'insuffisance cardiaque : déception et signal de sécurité. *Medscape*. 26 mai 2016.

Actualités sur les agonistes des récepteurs au GLP1 : état des lieux des molécules disponibles

	EXENATIDE 2 mg hebdomadaire	LIRAGLUTIDE 1,8 mg Injection quotidienne		DULAGLUTIDE 1,5 mg hebdomadaire
Baisse HbA1c	-1,3 pts	-1,5 pts	-1,4 pts	-1,4 pts
	Non infériorité non démontrée vs liraglutide 1,8 mg/j		Non infériorité démontrée vs liraglutide 1,8 mg/j	
Perte de poids	- 2,7 kg	- 3,6 kg	-3,6 kg	-2,9 kg
	Différence significative en faveur liraglutide 1,8 mg/j			
Effets digestifs	+	++	++	++

Diabetes, Obesity and Metabolism 18: 317–332, 2016.

Actualités sur les agonistes des récepteurs au GLP1 : état des lieux des molécules disponibles

- **Quotidien ou hebdomadaire ? Qu'en pensent les patients?**
  - Satisfaction comparable avec exenatide hebdo et liraglutide
  - Sondage en ligne :
    - Différence significative de perception du traitement entre les patients déjà sous traitement injectable (amélioration de la qualité de vie, moindre risque d'inobservance) et les patients qui n'ont pas de traitement injectable

Diabetes, Obesity and Metabolism 18: 317–332, 2016.

Actualités sur les agonistes des récepteurs au GLP1 : Combo insuline + agoniste R GLP1

- Association insuline basale degludec + liraglutide (XULTOPHY)
- AMM dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat
- ***Remboursement : Dt2 traité par trithérapie METFORMINE + insuline basale + liraglutide***
- Dose max 50UI d'insuline + 1,8 mg/j liraglutide
- Prescription initiale : diabétologues, internistes

Actualités sur les agonistes des récepteurs au GLP1 : Combo insuline + agoniste R GLP1

Actualités sur l'insulinothérapie : insuline ultra lente

- **GLARGINE U300**

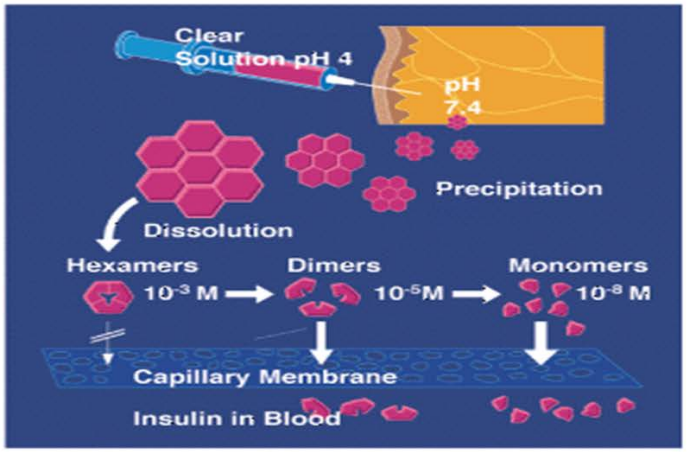
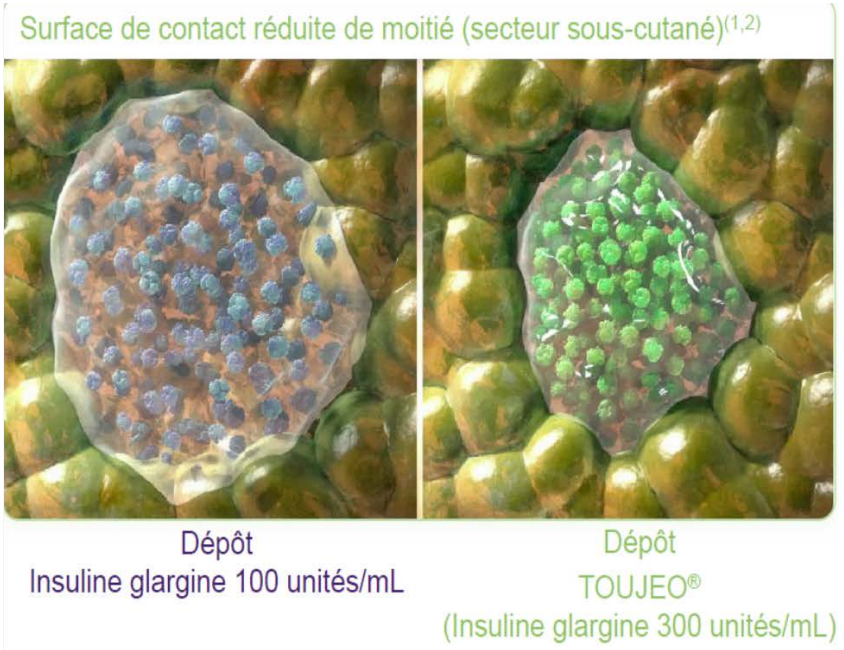


Figure 3. Mechanism of action of insulin glargine. Glargine, which has an acidic pH, is injected into subcutaneous space with normal pH, where it forms microprecipitates. Microprecipitates dissociate to hexamers, dimers, and finally, to monomers, which are absorbed across the capillaries.

Adapted from Kramer W. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107(Suppl 2): P42.



Actualités sur l'insulinothérapie : insuline ultra lente

- **GLARGINE U 300**
  - ***Efficacité comparable à GLARGINE 100***
  - ***Moindre variabilité, flexibilité d'utilisation***
  - Augmentation dose de 12% en moyenne / glargine 100
  - Volume injecté moindre 77 Ui (0,3ml) vs 68 Ui (0,8ml)
  - ***Réduction statistiquement significative du taux d'hypo sévère ou confirmée nocturne chez Dt2 (signification clinique?) (2 evts/patient/an vs 3 evts/patient/an)***
  - Sécurité d'emploi sur le plan CV (étude ORIGIN)
  - Efficacité et risque hypo comparable à GLARGINE 100 chez Dt1
  - Coût?

(1) Ritzel R. *et al.* Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 units/mL *vs* glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2015. 17 (9): 859-867.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14452_TOUJEO_PIC_INS_Avis2_CT14452.pdf

Actualités sur l'insulinothérapie : biosimilaire de l'insuline

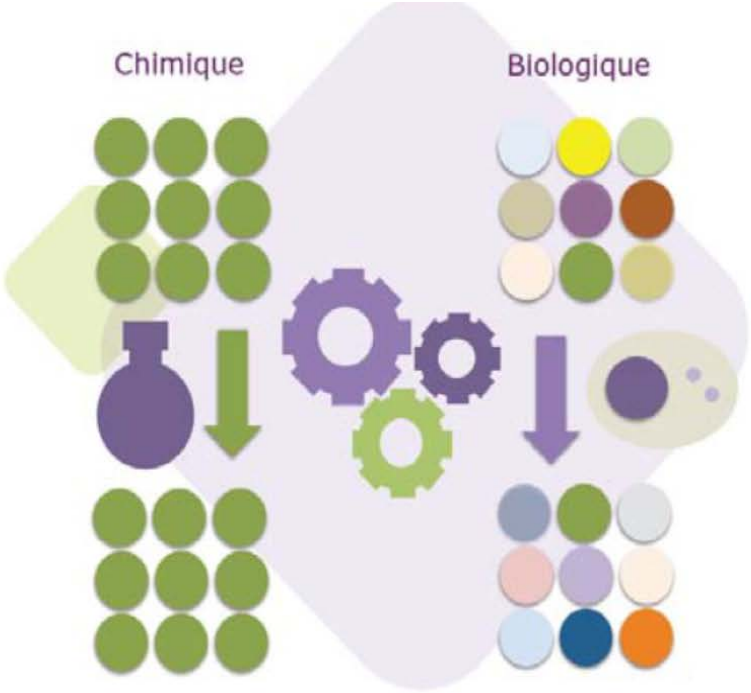


Figure 1: *Les médicaments chimiques différent des médicaments biologiques: à partir d'une voie de synthèse chimique, on obtient une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif, alors qu'à partir d'un système de production biologique, et compte tenu de la complexité des processus biologiques, c'est une population mixte de la molécule active sous des formes variantes, qui est obtenu.*

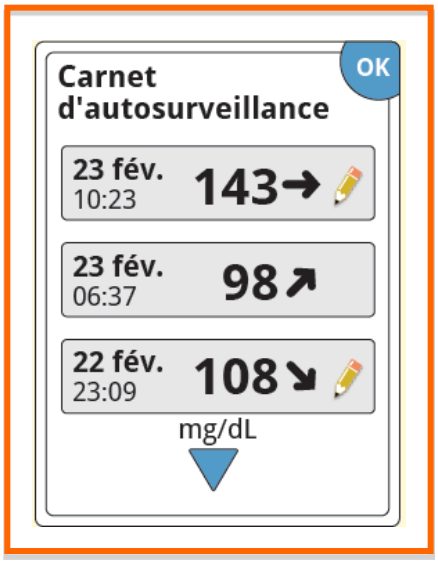
Actualités sur l'insulinothérapie : biosimilaire de l'insuline

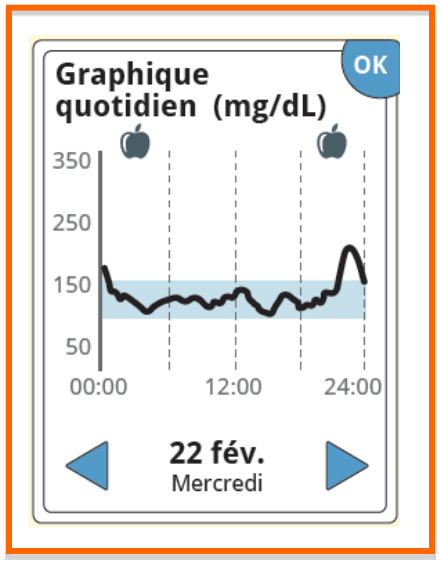
- Efficacité et tolérance comparables à glargine
- Extrapolation ? AMM identique à glargine
- Traçabilité ? Sous surveillance
- Interchangeabilité ?
- Coût ?

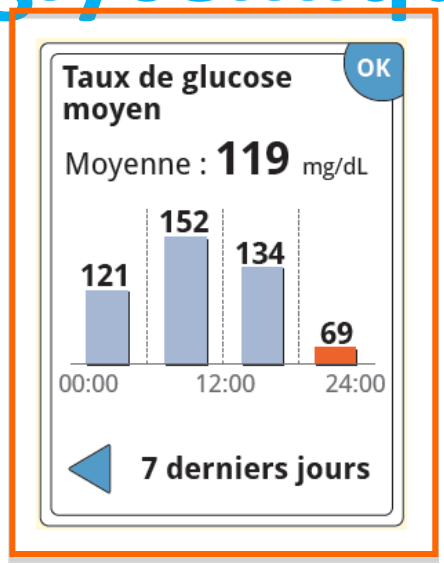
Glargine	Glargine biosimilaire	Glargine u300
68,71€ bte de 5 stylos (300 UI) Soit 1 Ui = 0,045 euros Pour 68 ui/j = 3,06 € = 1116,9€/an	57,59€ bte de 5 stylos (300Ui) Soit 1 ui =0,038 euros Pour 68 ui/j = 2,58 € = 941,7€/an	58,44€ bte de 3 stylos (450 UI)) Soit 1Ui =0,043€ Pour 77 ui/j = 3,31 € = 1208€/an

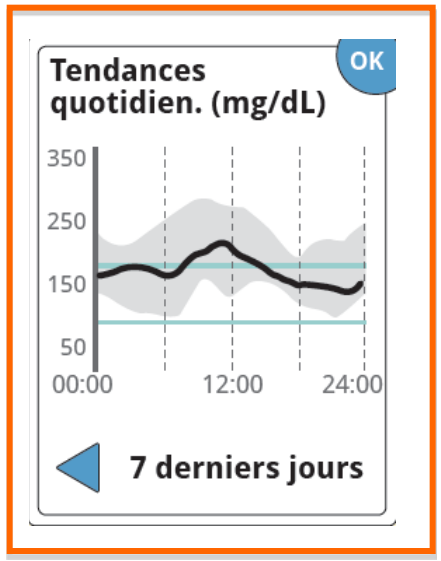
Nouvelles technologies : auto surveillance glycémique

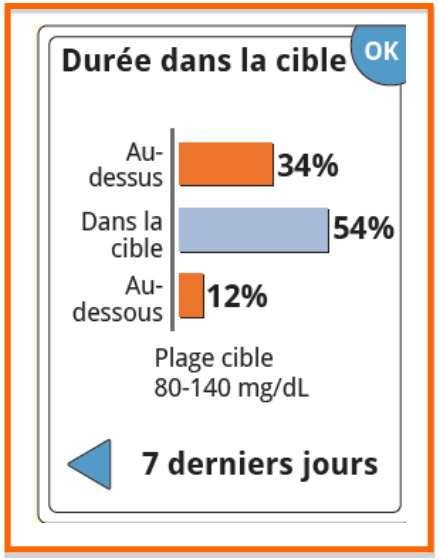
Nouvelles technologies : auto surveillance glycémique











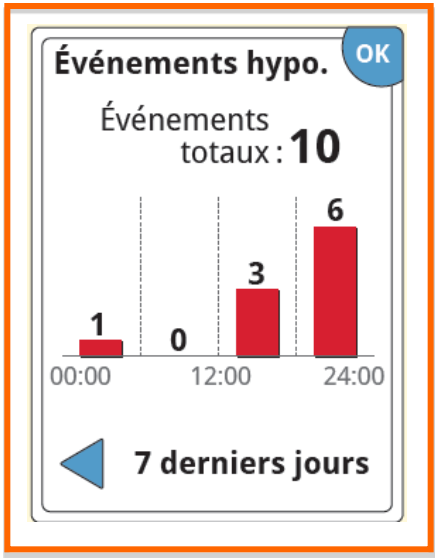


Image instantanée

30 octobre 2015 - 12 novembre 2015 (14 jours)

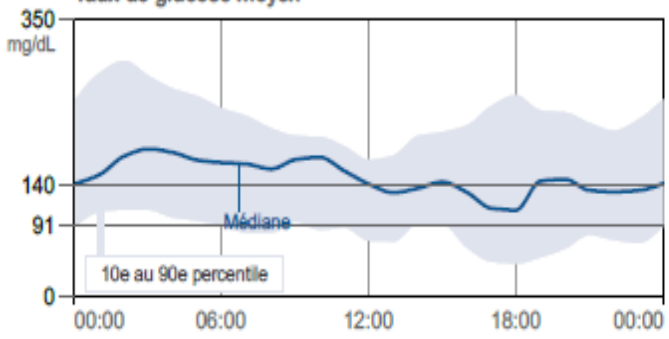
FreeStyle Libre

Taux de glucose

A1c estimée 7,0% ou 53 mmol/mol

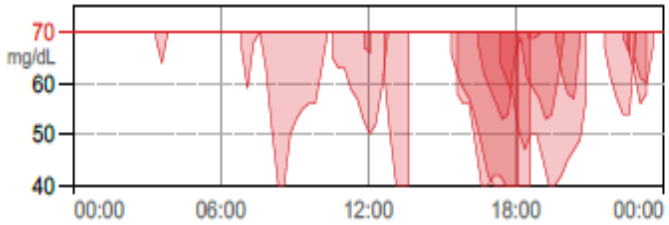
TAUX DE GLUCOSE MOYEN	**154**	mg/dL
% au-dessus de la cible	**57**	%
% dans la cible	**26**	%
% au-dessous de la cible	**17**	%

Taux de glucose moyen



ÉVÉNEMENTS HYPO.	**15**	
Durée moyenne	**117**	min

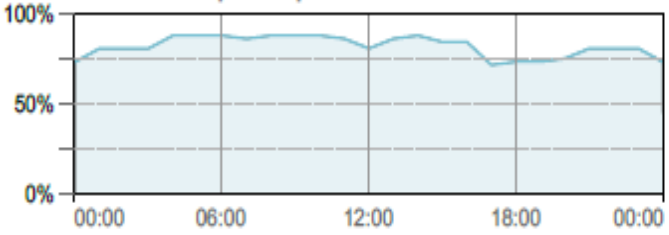
Événements hypo.



Usage du capteur

DONNÉES DU CAPTEUR CAPTURÉES	**83**	%
Scans quotidiens	**8**	

Données du capteur capturées



Glucides enregistrés

GLUCIDES QUOTIDIENS	grammes/ jour

Insuline enregistrée

Insuline à action rapide	unités/jour
Insuline à action lente	unités/jour
INSULINE QUOTIDIENNE TOTALE	unités/jour

Image instantanée

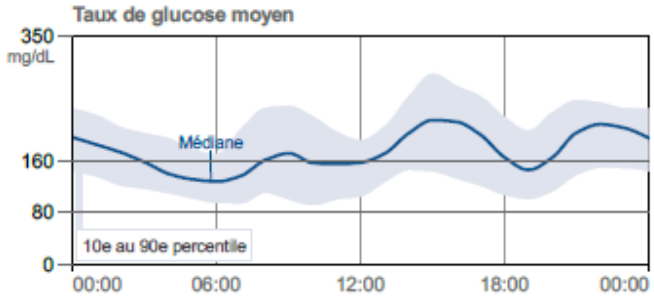
13 juillet 2016 - 26 juillet 2016 (14 jours)

FreeStyle Libre

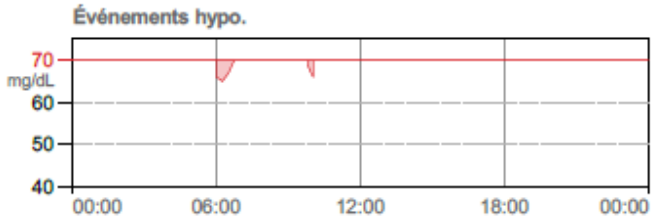
Taux de glucose

A1c estimée 7,7% ou 61 mmol/mol

TAUX DE GLUCOSE MOYEN	**174**	mg/dL
% au-dessus de la cible	**55**	%
% dans la cible	**44**	%
% au-dessous de la cible	**1**	%

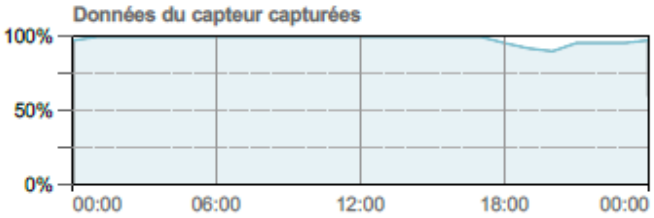


ÉVÉNEMENTS HYPO.	**2**	
Durée moyenne	**45**	min



Usage du capteur

DONNÉES DU CAPTEUR CAPTURÉES	**100**	%
Scans quotidiens	**21**	



Glucides enregistrés

GLUCIDES QUOTIDIENS	grammes/jour

Insuline enregistrée

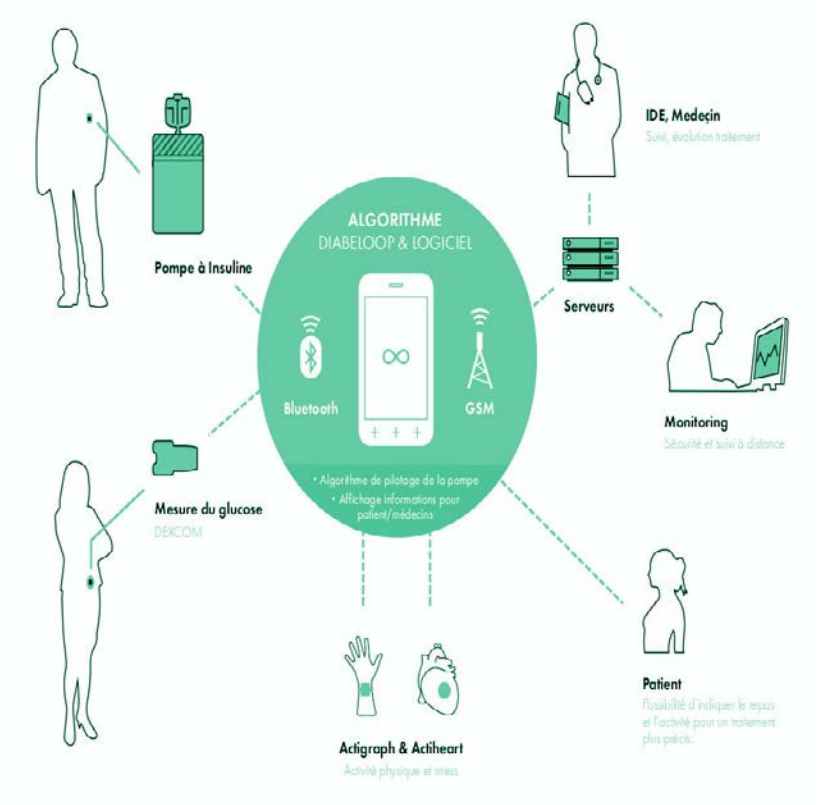
Insuline à action rapide	unités/jour
Insuline à action lente	unités/jour
INSULINE QUOTIDIENNE TOTALE	unités/jour

Nouvelles technologies : auto surveillance glycémique

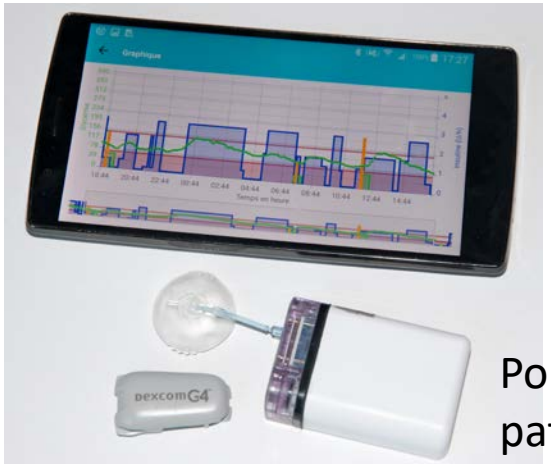
- Demande de remboursement en cours : avis favorable CNEDIMTS
- En vente libre sur internet (accessible à la Réunion depuis février 2016..)
  - Lecteur + 2 capteurs 170 € kit démarrage
  - 1 capteur 60€ pour 14 jours
- A savoir
  - Application pour transformer son smartphone en lecteur LibreLink (android ou iphone)
  - Développement d'un dispositif pour professionnel freestyle libre pro

Nouvelles technologies : pancréas artificiel

- 3 éléments associés :
  - Un capteur
  - Une pompe
  - Un algorithme



Pancréas artificiel Diabeloop

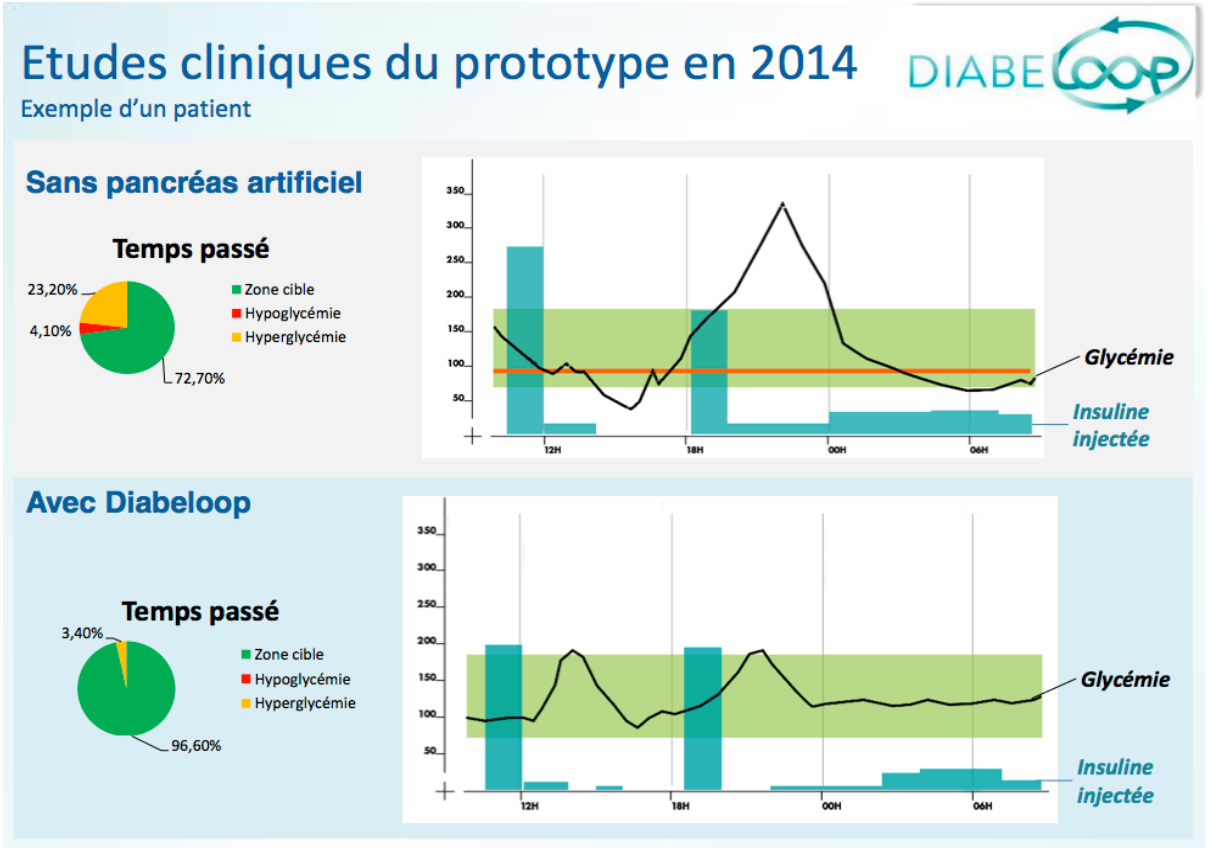


Smartphone : algorithme/gestion pompe

Pompe patch CellNovo

Capteur Dexcom

Etude en vie réelle 100 patients 2017
Etude de supériorité vs traitements actuels 2018
En 2019?



Pancréas artificiel : minimed 670 G

- Algorithme intégré dans la pompe
- Boucle fermée mais nécessité de programmer les bolus des repas
- Essai clinique 123 Dt1
  - 2 semaines sans le système
  - 3 mois avec le système
  - Pas d'hypos sévères ni d'acidocétose
  - Amélioration HbA1c 0,5pt
  - Réduction 44% temps passé avec glycémie < 0,70 g/l
  - Réduction de 11% temps passé avec une glycémie > 1,80 g/l

Agrément FDA 2016
Commercialisation avril 2017?

2016 en diabétologie ?

- 2 études dans la lignée d'EMPAREG, pourvu que ça dure…
- Molécules mises à disposition : pas de révolution (ago R GLP1 hebdomadaire, insuline ultra lente, combo insuline – ago R GLP1)
- Avancées technologiques, le pancréas artificiel est bien réél

Etude LIVE : impact du liraglutide chez des patients ins cardiaques non diabétique

- Etude LIVE (The Effect of Liraglutide on Left Ventricular Function in Chronic Heart Failure Patients With and Without Type 2 Diabetes Mellitus) :

  – 5 centres danois, chez 241 sujets (89% d'hommes, 65 ans) présentant une insuffisance cardiaque chronique (IC) avec FEVG $\leq$ 45% et classement NYHA compris entre 1 et 3.
  – 70% des patients n'étaient pas diabétiques : c'est donc bien l'effet cardiaque qui a été évalué.
  – versus placebo, durant 24 semaines.

Vincent Bargoin, Vincent Bargoin. Liraglutide dans l'insuffisance cardiaque : déception et signal de sécurité. *Medscape*. 26 mai 2016.

Etude LIVE : impact du liraglutide chez des patients ins cardiaques non diabétique

- Critère primaire, l'évolution de la FEVG, aucun effet du liraglutide n'a été observé, que ce soit que les sujets diabétiques ou non diabétiques (p=0,24)
- Perte de poids était plus importante dans le groupe liraglutide (-2,2 kg vs. 0,1 kg ; p<0,001), de même que la réduction de l'HbA1c (-5,1 mmol/mol vs. 3,2 mmol/mol ; p<0,001)
- Distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes était significativement améliorée (p=0,04)

- En outre, la prise de liraglutide est associée à une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport au placebo (+6,1 bpm vs. -1,1 bpm ; p<0,001), et à une incidence plus élevée des évènements CV sévères (4 FA vs. 2 ; 3 SCA vs. 0 ; 3 TV (non fatales) vs. 1 (non fatale) ; 1 TV fatale vs. 0 ; 1 aggravation d'IC vs. 0 – 12 vs.3 ; p=0,04).

Vincent Bargoin, Vincent Bargoin. Liraglutide dans l'insuffisance cardiaque : déception et signal de sécurité. *Medscape*. 26 mai 2016.

Etude IMPACT

- 241 patients DT1 ont été randomisés (n=121 dans le groupe contrôle ASG et n=120 dans le groupe intervention FREESTYLE LIBRE). 6 mois de suivi
  - Age moyen (± écart type) : 43,7 (± 13,9) ans
  - Ancienneté moyenne du diabète (± écart type) : 22 (± 12) ans
  - 67,4% sous multi-injections quotidiennes d'insuline 32,6% avaient un traitement par pompe à insuline.
- Objectif : comparer à 6 mois l'impact de l'utilisation de FREESTYLE LIBRE sur : le temps passé en hypoglycémie [nombre d'heures par jour < 70 mg/dL], chez les patients diabétiques de type 1 bien contrôlés (HbA1c ≤7,5%) par rapport à un groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique par prélèvement capillaire

Critères étudiés	FREESTYLE LIBRE	ASG	Différence moyenne ±SD [IC 95%]	p
HbA1c				
HbA1c à 3 mois (%)	6 ,85 ± 0,65	6,92 ± 0,67	-0,06 ± 0,054 [-0,17-0,04]	NS
HbA1c à 6 mois (%)	6,94 ± 0,65	6,95 ± 0,66	0,00 ± 0,059 [-0,11-0,12]	NS
Objectif glycémique : temps passé dans l'objectif glycémique (70 à 180 mg/dL)				
A 3 mois (h/j)	16,0 ± 2,8	14,3 ± 3,1	1,6 ± 0,30 [1,0- 2,2]	<0,0001
A 6 mois (h/j)	15,8 ± 2,9	14,6 ± 2,9	1,0 ± 0,30 [0,5-1,6]	0,0006
Hypoglycémies (<70mg/dL)				
Nb épisodes / jour	1,32 ± 0,81	1,69 ± 0,83	-0,45 ± 0,089	<0,0001
Tps moyen (h/j)	2,03 ± 1,93	3,27 ± 2,58	-1,24 ± 0,239	<0,0001
Hypoglycémie sévère (%)	2 (1,7)	4(3,3)	-	-
Hyperglycémies : temps passé en hyperglycémie à 6 mois (h/j)				
>180 mg/dL	6,16 ± 3,05	6,08 ± 3,20	0,19 ± 0,33	NS
> 240 mg/dL	1,67± 1,36	2,06 ±1,61	-0 ,37 ± 0,163	0,0247
> 300 mg/dL	0,34 ± 0,46	0,44 ± 0,54	-0,11 ± 0,06	NS
Paramètres physiques et biologiques	Pas de différence significative entre les groupes en termes de poids corporel, IMC, pression artérielle systolique et diastolique, cholestérol, LDL, HDL et triglycérides.			

Questionnaire DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) :
Score total de satisfaction amélioré dans le groupe FREESTYLE LIBRE (n=103) par rapport au groupe ASG (n=86) : différence moyenne de 6,1 [4,4 ; 7,7] (p<0,0001).

Etude REPLACE

- 224 patients ont été randomisés dans le groupe contrôle ASG (n=75) ou dans le groupe intervention FREESTYLE LIBRE (n=149).
  - Age moyen 59,2 ans
  - Ancienneté moyenne du diabète 17 ans
  - 2,2% insuline sous insuline prandiale uniquement, 92,4% sous insuline prandiale + basale et 5,4% avaient un traitement par pompe à insuline.
- Objectif : Comparer le taux d'HbA1c à 6 mois entre les 2 groupes.

Critères étudiés	FREESTYLE LIBRE	ASG	Différence moyenne	p
Hypoglycémies (<70mg/dL)				
Nb épisodes /jour à 6 mois	0,38 ± 0,45	0,53 ± 0,59	-0,16 ± 0,065	0,0164
Tps moyen (h/j) à 6 mois	0,59 ±0,82	0,99 ± 1,29	-0,47 ± 0,134	<0,0001
Hypoglycémie sévères (%)	3 (2,0)	1 (1,3)	-	-
HbA1c				
Réduction moyenne à 3 mois	-0,44 ± 0,062	-0,40 ± 0,085	-0,04 ± 0,102 [-0,25-0,16]	NS
% de patients avec HbA1c ≤ 7,5 % à 6 mois	14,8	22,7	-	NS
Objectif glycémique : temps passé dans l'objectif glycémique (70 à 180 mg/dL)				
A 6 mois (h/j)	13,6 ± 4,6	13,2 ± 4,9	0,2 [-1,0 ; 1,3]	NS
Hyperglycémies (> 180mg/dl)				
Nb épisodes/ jour à 6 mois	2,6 ± 0,7	2,4 ± 0,7	0,2 ± 0,10	0,0260
Tps moyen (h/j) à 6 mois	9,8 ± 4,8	9,8 ± 5,4	0,3 ± 0,63	NS
Paramètres physiques et biologiques	Pas de différence significative entre les groupes en termes de poids corporel, IMC, PAS, cholestérol, LDL, HDL et triglycérides entre phase initiale et fin d'étude. Différence en terme de pression artérielle diastolique (p=0,0171).			

Résultats aux questionnaires de satisfaction (DTSQ, DQoL, DDS)

- Questionnaire DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) : score total de satisfaction amélioré dans le groupe FREESTYLE LIBRE (n=149) par rapport au groupe ASG (n=7) : différence moyenne ajustée de 4,1 [2,5 ; 5,6] (p<0,001).
- Questionnaire DQoL (Diabetes Quality of Life**), le score de satisfaction relatif au traitement a été amélioré pour les patients du groupe FREESTYLE LIBRE : différence moyenne ajustée de -0,2 ± 0,07 (p=0,0259).