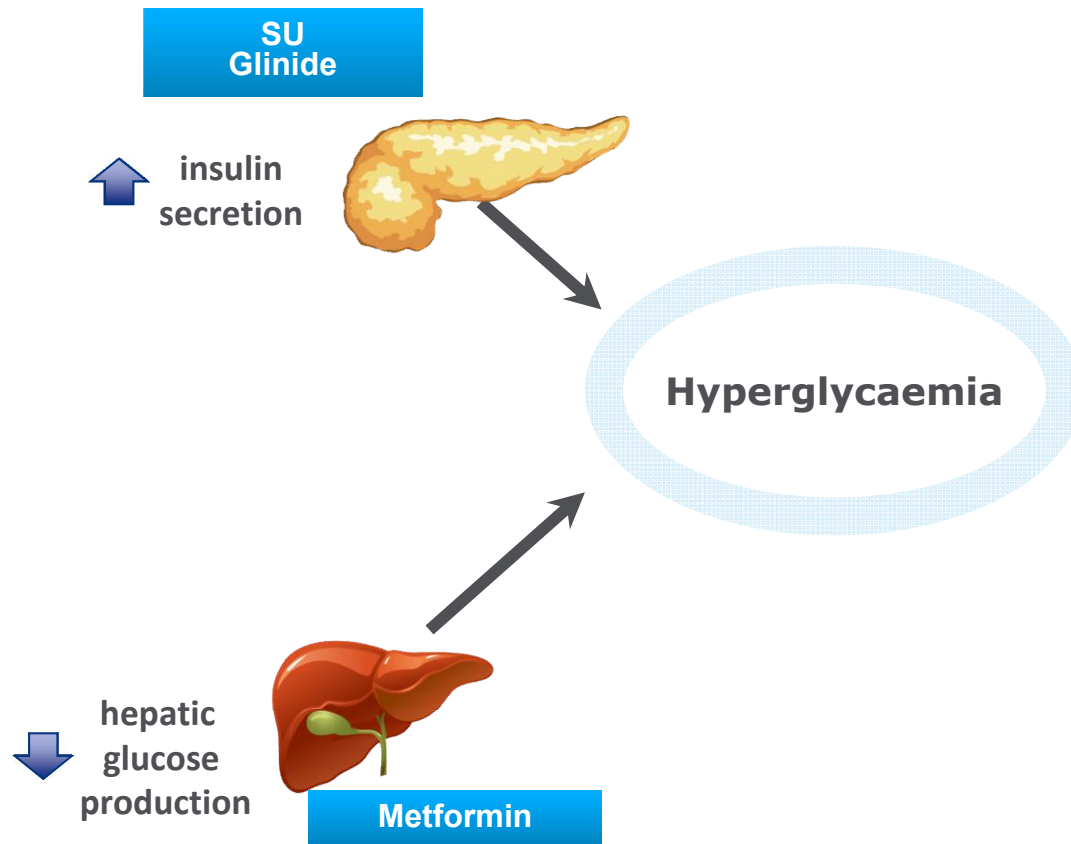


Le diabète de type 2 en 2016 :

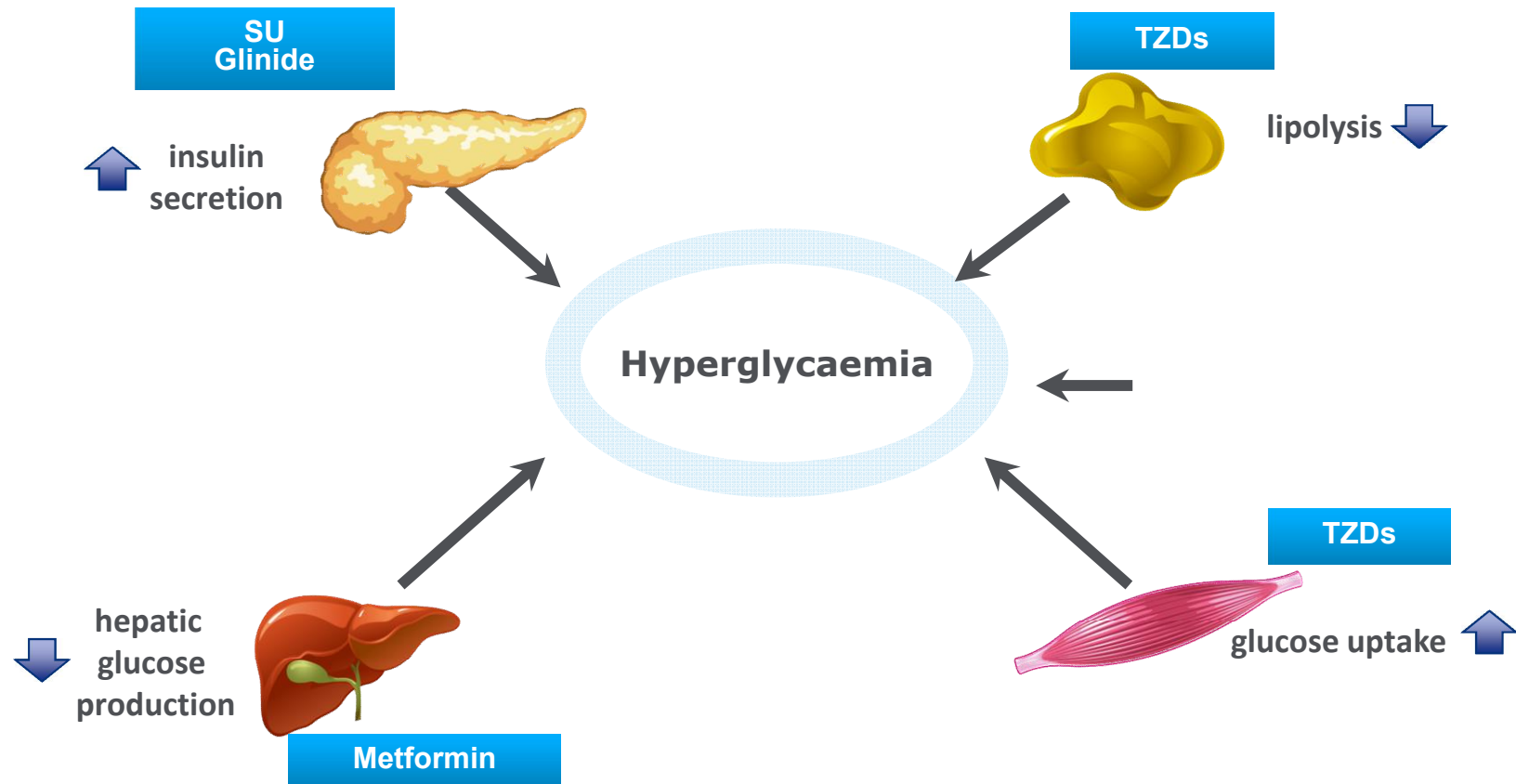
Quel traitement pour quel patient ?

Dr Luc DERDELINCKX
Clinique Saint-Luc
Bouge

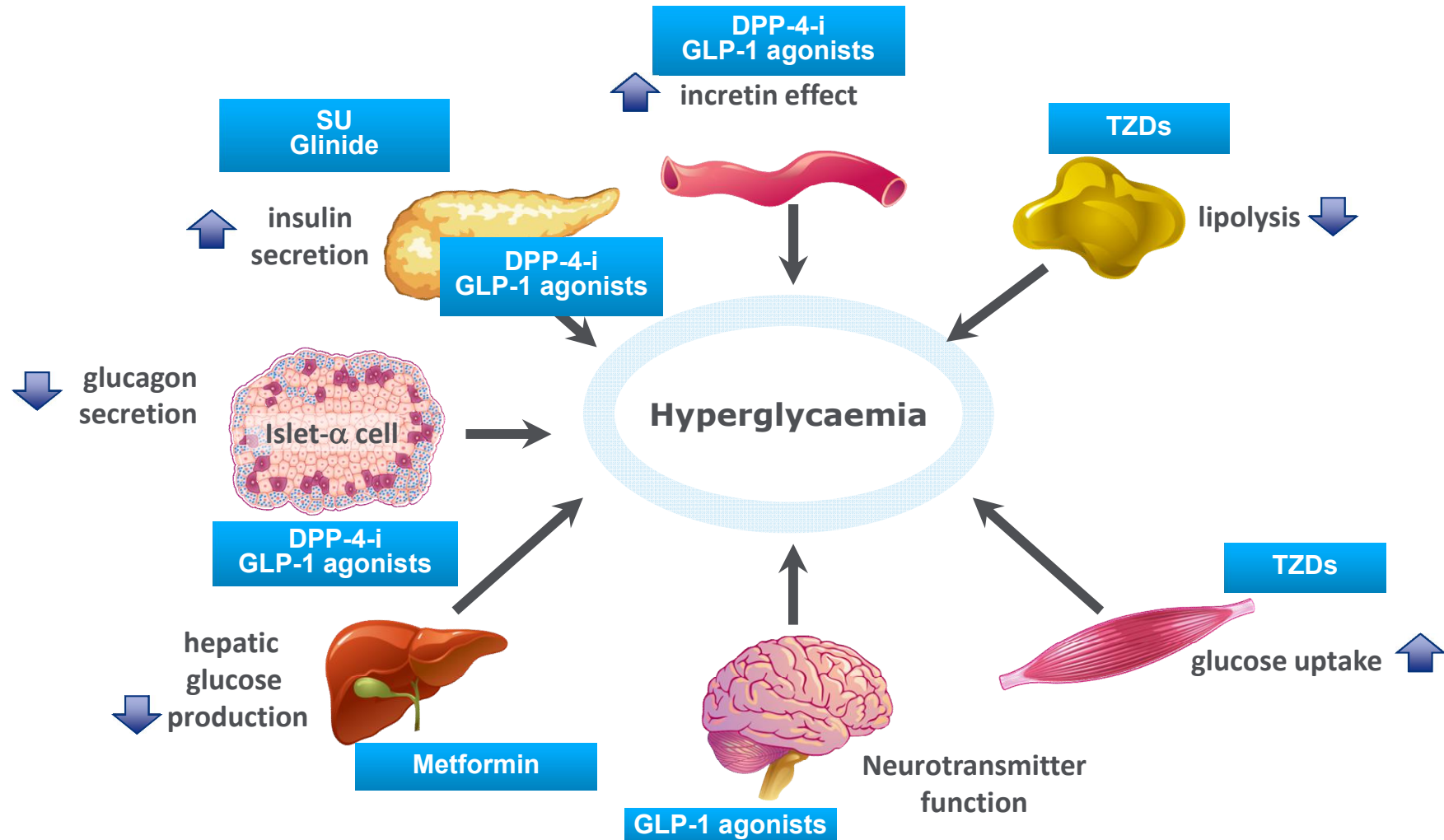
Jusqu'en 2001...



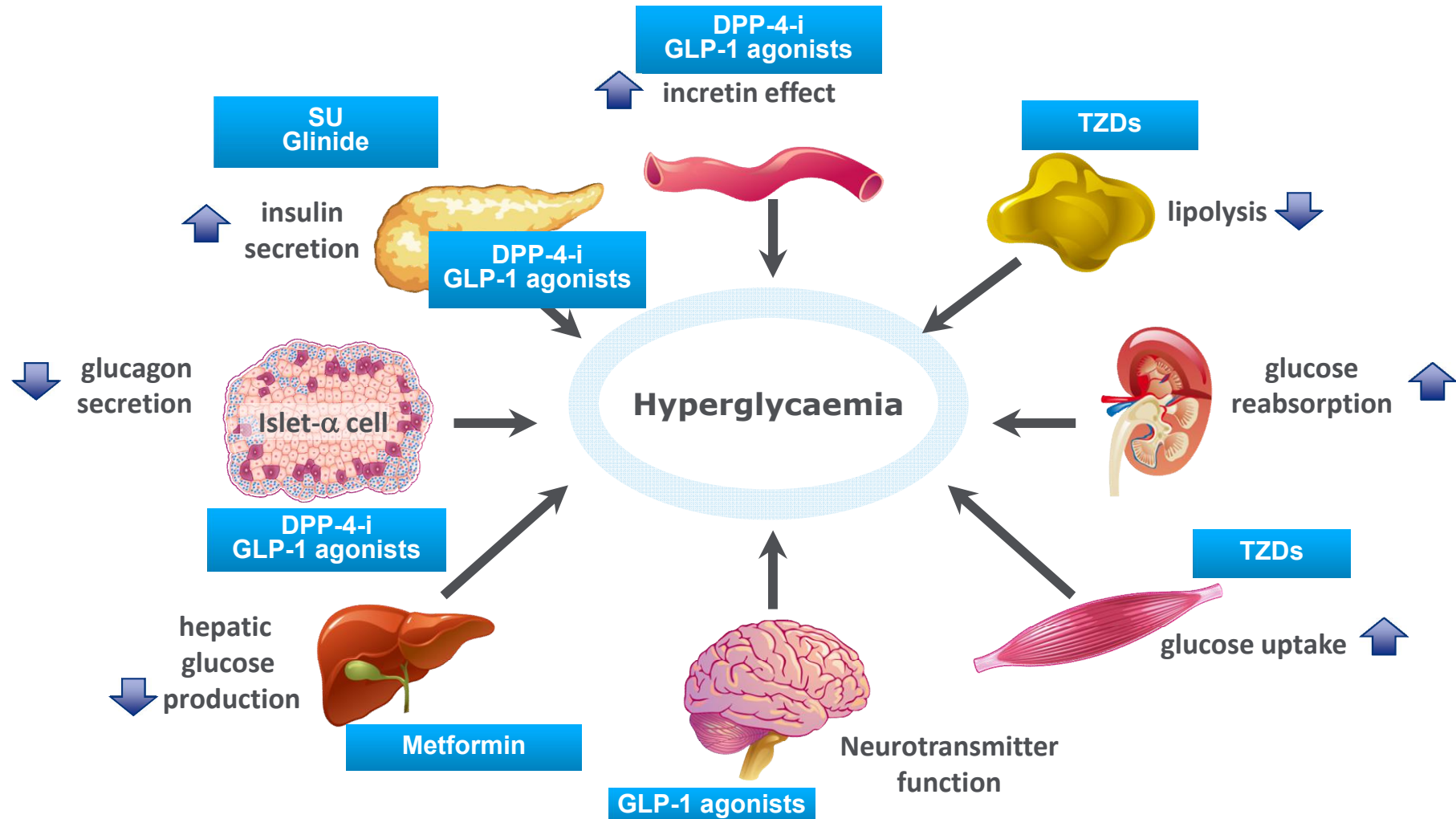
2001 : les thiazolidinediones



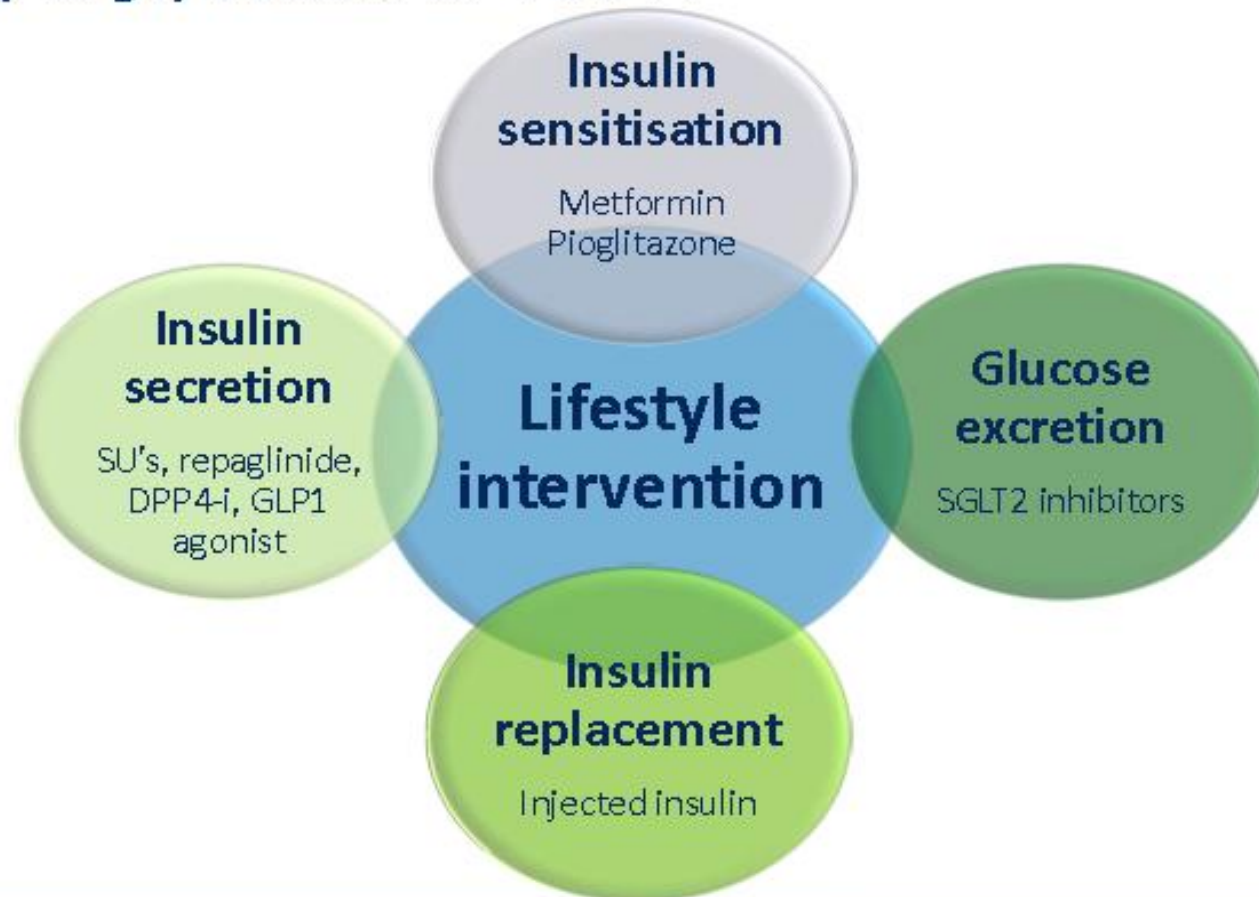
2007 : les modulateurs de l'effet "incrétine"



2014 : les inhibiteurs SGLT2

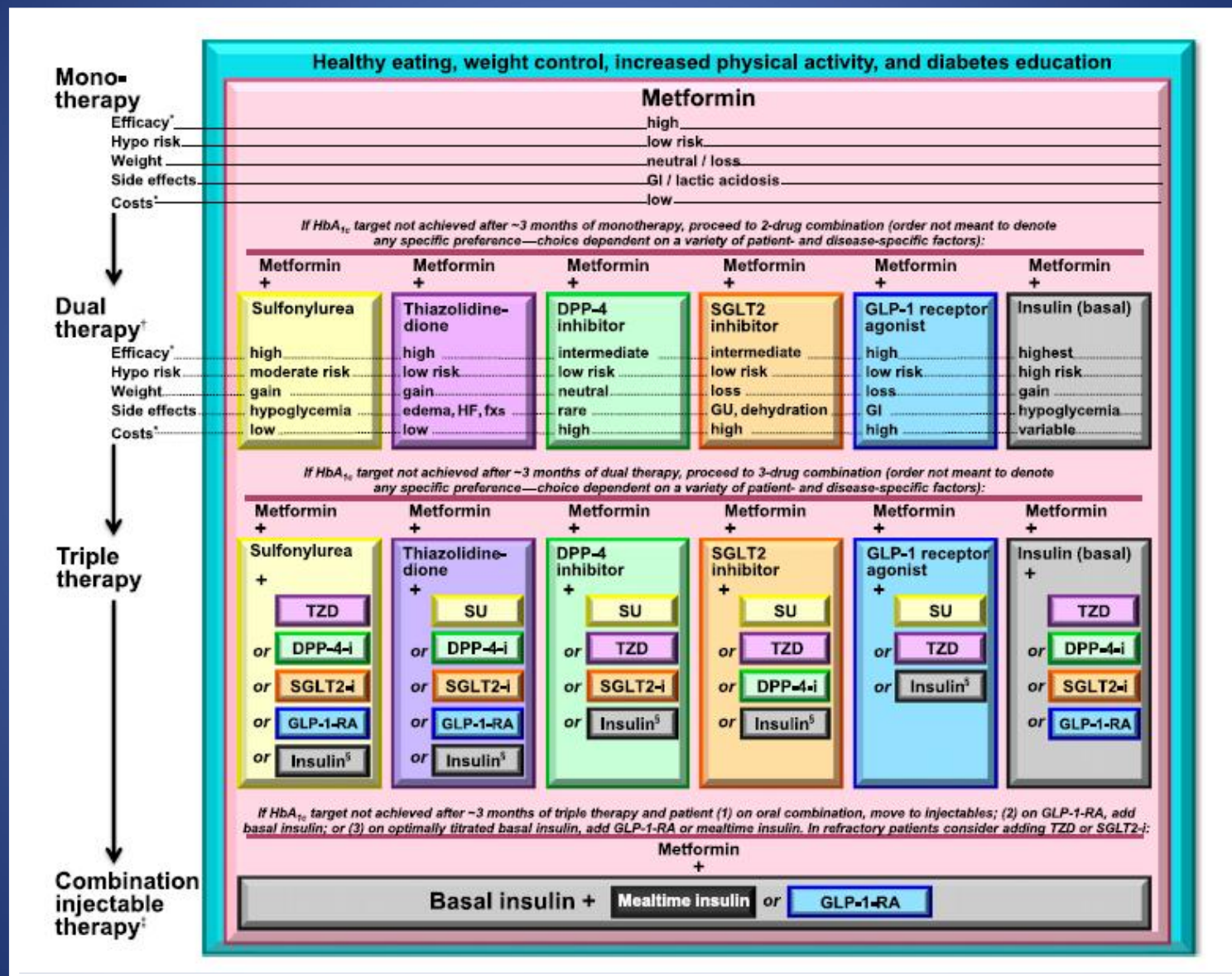


Current treatment options for controlling hyperglycemia in T2DM¹

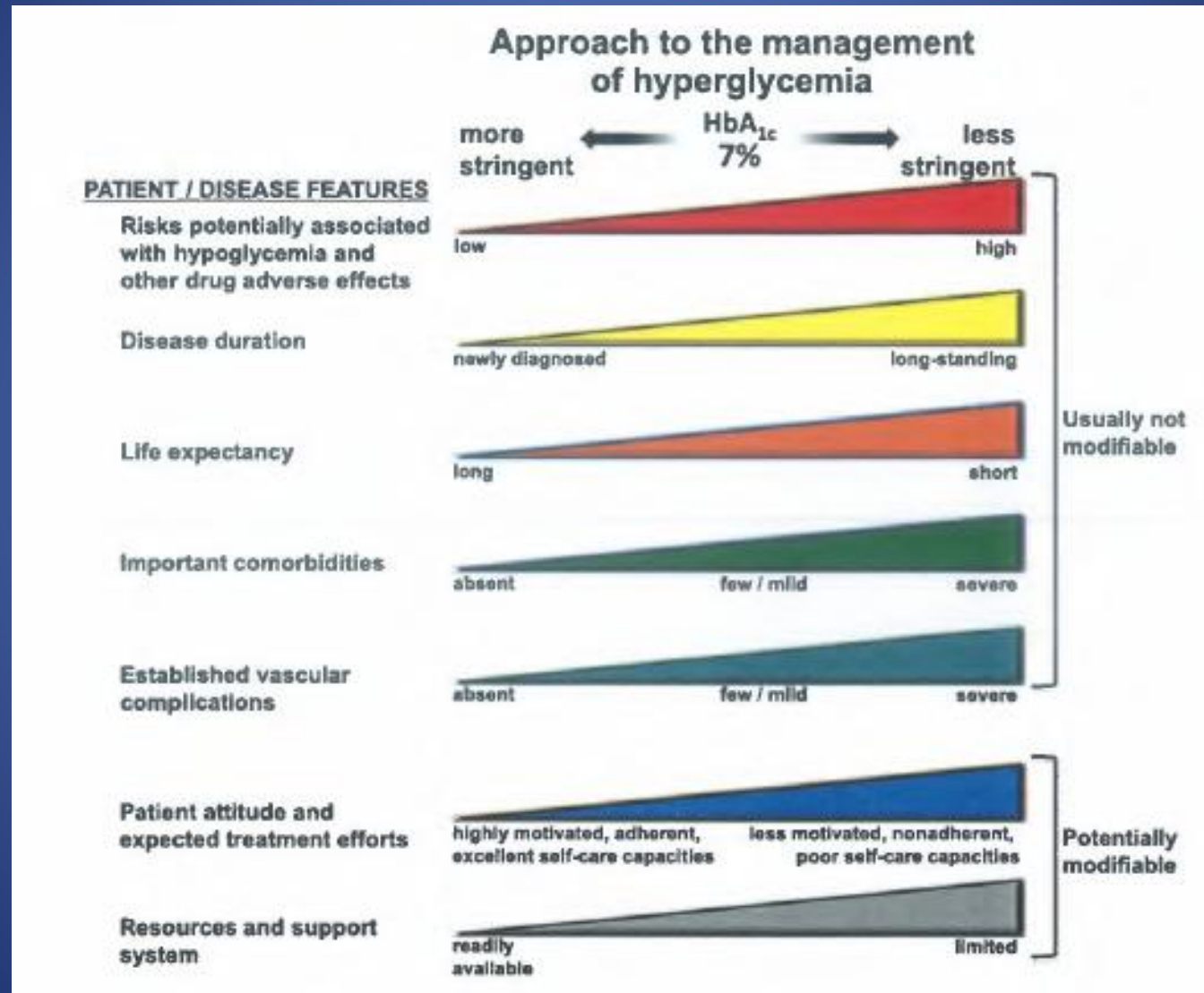


1 Bailey CJ (2011) trends pharmacol Sci 32 63-71; 2 Cinvokana SmPC (Nov 2013)
Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28400/SPC/Invokana+100+mg+film-coated+tablets/#PRODUCTINFO>

2016... les choix thérapeutiques se multiplient...



2015... le patient reste au centre du débat...



Cas N° 1

Mme D. Panstoy, âgée de 47 ans, diabétique de type 2 suivie depuis 3 ans. elle présente également une HTA et une hypercholestérolémie.

Fonctionnaire communale.

R/ inchangé depuis plus de 2 ans : Metformine 850mg 3X/jr
Enalapril 20mg; Hydrochlorothiazide 12.5mg
Amlodipine 10mg; Moxonidine 0.4mg
Atorvastatine 40mg

Les 3 derniers dosages d'HbA_{1c} étaient entre 6.3% et 6.9%
Pas de complications du diabète.

Cas N° 1

Vous la revoyez ce jour (suivi semestriel):

Elle a grossi de 2 kgs (IMC à 30kg/m²)
TA : 135/80 mmHg

Biologie :

HbA1_c à 7.3%
Bilan lipidique nl
Créatinine 0.8mg%

Quelle modification thérapeutique est-il possible d'envisager ?

Renforcement des mesures hygiéno-diététiques

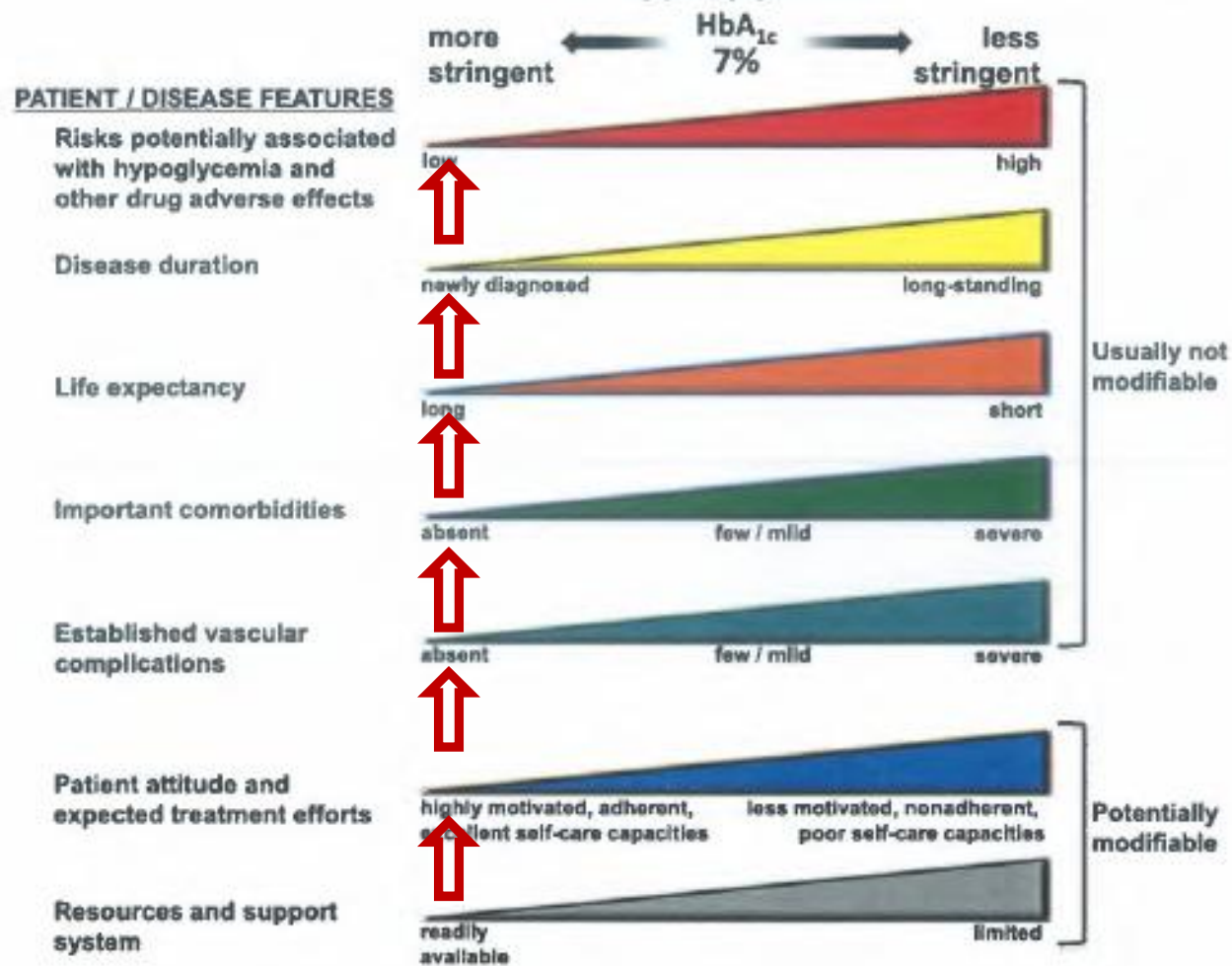
Ajout d'un sulfamidé hypoglycémiant

Ajout d'une glitazone

Ajout d'un inhibiteur DPP-4

Ajout d'un inhibiteur SGLT-2

Approach to the management of hyperglycemia



Renforcement des mesures hygiéno-diététiques

Oui mais... Réévaluation impérative après 3 à 4mois

Ajout d'un sulfamidé hypoglycémiant

Ajout d'une glitazone

Ajout d'un inhibiteur DPP-4

Ajout d'un inhibiteur SGLT-2

Renforcement des mesures hygiéno-diététiques

Oui mais... Réévaluation impérative après 3 à 4 mois

Ajout d'un sulfamidé hypoglycémiant

Oui mais... Risque hypoglycémique (HbA_{1c} à 7.3%)

Prise de poids

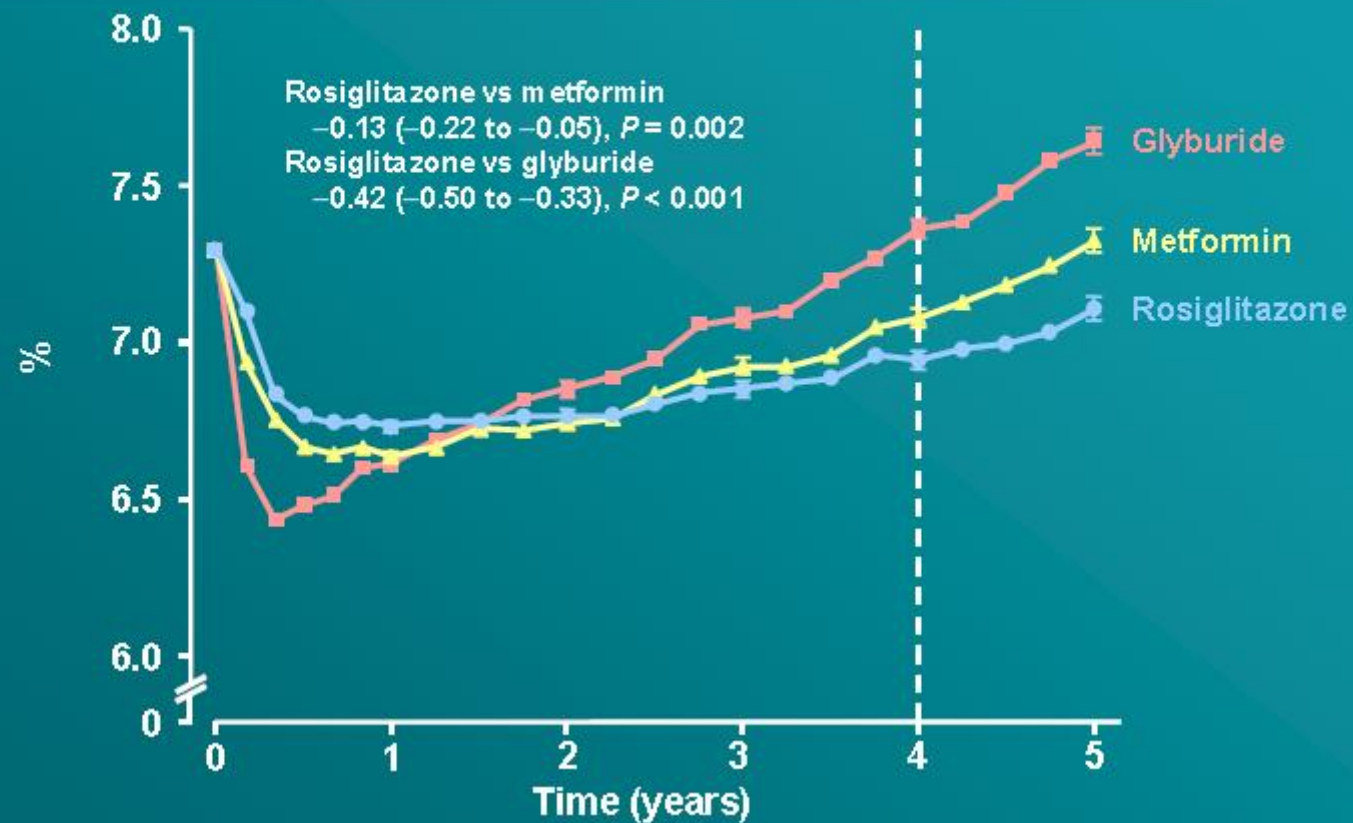
Perte d'efficacité sur le plus long terme

Ajout d'une glitazone

Ajout d'un inhibiteur DPP-4

Ajout d'un inhibiteur SGLT-2

ADOPT: HbA_{1c} over time



Renforcement des mesures hygiéno-diététiques

Oui mais... Réévaluation impérative après 3 à 4 mois

Ajout d'un sulfamidé hypoglycémiant

Oui mais... Risque hypoglycémique (HbA_{1c} à 7.3%)

Prise de poids

Perte d'efficacité sur le plus long terme

Ajout d'une glitazone

Oui mais... Polémique...

Ajout d'un inhibiteur DPP-4

Ajout d'un inhibiteur SGLT-2

Renforcement des mesures hygiéno-diététiques

Oui mais... Réévaluation impérative après 3 à 4 mois

Ajout d'un sulfamidé hypoglycémiant

Oui mais... Risque hypoglycémique (HbA_{1c} à 7.3%)

Prise de poids

Ajout d'une glitazone

Oui mais... Polémique...

Ajout d'un inhibiteur DPP-4

Oui. Efficacité établie

Etudes de sécurité cardio-vasculaire

Risque hypoglycémique faible. Neutralité pondérale

Ajout d'un inhibiteur SGLT-2



Formulaire de demande de remboursement d'une spécialité inscrite au § 7420000 du chapitre IV de l'A.R. du 21 décembre 2001

☐ Il s'agit d'une première demande:

Et

Je sais que la posologie maximale remboursable est celle qui est reprise dans le RCP et que pour la spécialité pharmaceutique choisie, la combinaison de conditionnements prescrite doit être la moins chère pour l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités.

1. du non remboursement d'une spécialité à base d'une gliptine simultanément avec une glitazone, des insulines autres que basales (NPH ou glargine), un incrétinomimétique, une autre gliptine, une gliflozine.
2. d'un remboursement éventuel en monothérapie uniquement pour des patients avec une insuffisance rénale de stade 3 ; 4 ou 5 selon la classification KDOQI démontrée par un débit de filtration glomérulaire $< 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Je tiens à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que mon patient se trouve dans la situation attestée.

Je sais que la posologie maximale remboursable est celle qui est reprise dans le RCP et que pour la spécialité pharmaceutique choisie, la combinaison de conditionnements prescrite doit être la moins chère pour l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités.

1. du non remboursement d'une spécialité à base d'une gliptine simultanément avec une glitazone, des insulines autres que basales (NPH ou glargine), un incrétinomimétique, une autre gliptine, une gliflozine.
2. d'un remboursement éventuel en monothérapie uniquement pour des patients avec une insuffisance rénale de stade 3 ; 4 ou 5 selon la classification KDOQI démontrée par un débit de filtration glomérulaire $< 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Je tiens à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que mon patient se trouve dans la situation attestée.

Renforcement des mesures hygiéno-diététiques

Oui mais... Réévaluation impérative après 3 à 4 mois

Ajout d'un sulfamidé hypoglycémiant

Oui mais... Risque hypoglycémique (HbA_{1c} à 7.3%)

Prise de poids

Ajout d'une glitazone

Oui mais... Polémique...

Ajout d'un inhibiteur DPP-4

Oui. Efficacité établie

Etudes de sécurité cardio-vasculaire

Risque hypoglycémique faible. Neutralité pondérale

Ajout d'un inhibiteur SGLT-2

Oui. Efficacité établie

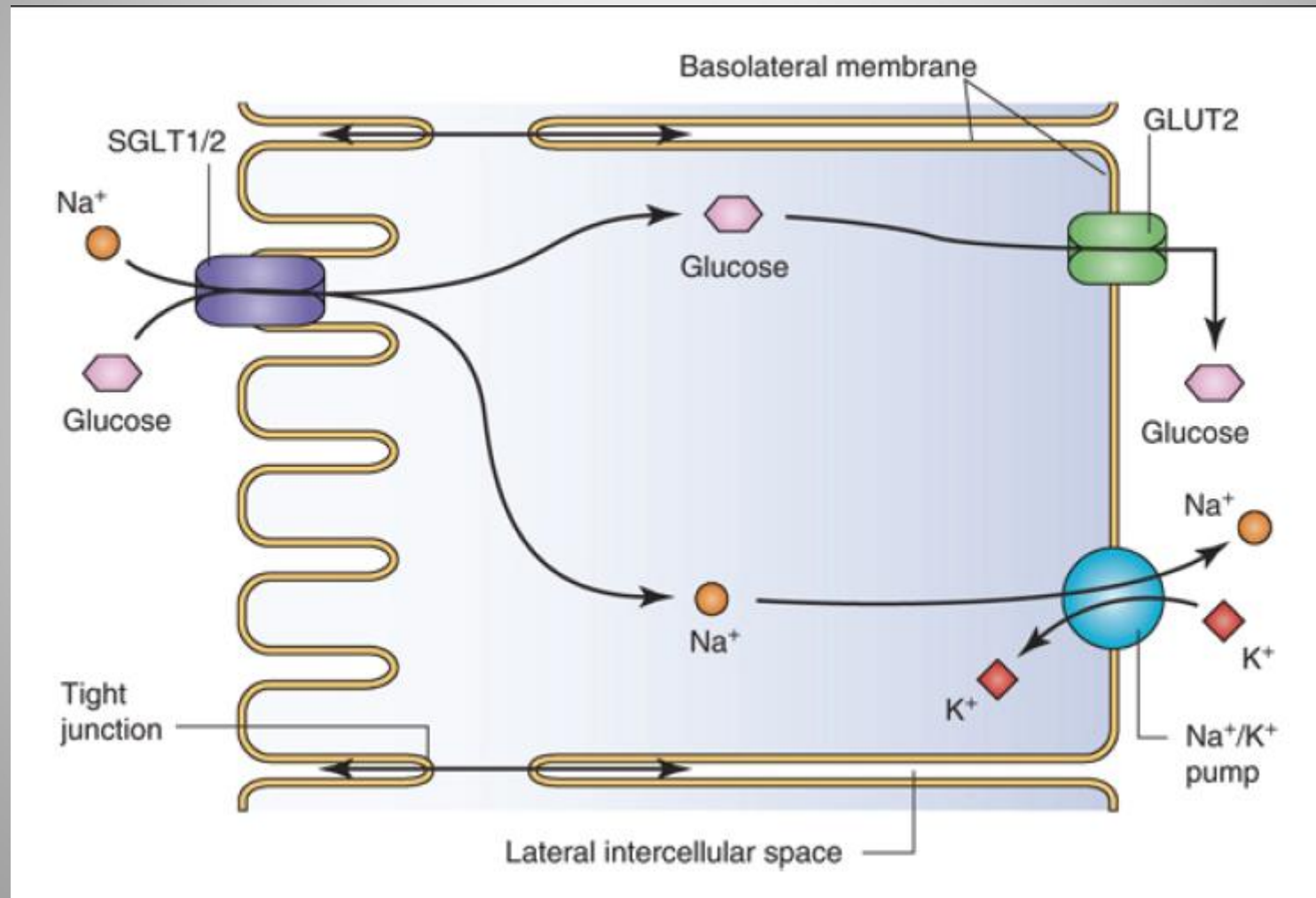
Etude de sécurité cardio-vasculaire

Risque hypoglycémique faible

Perte pondérale

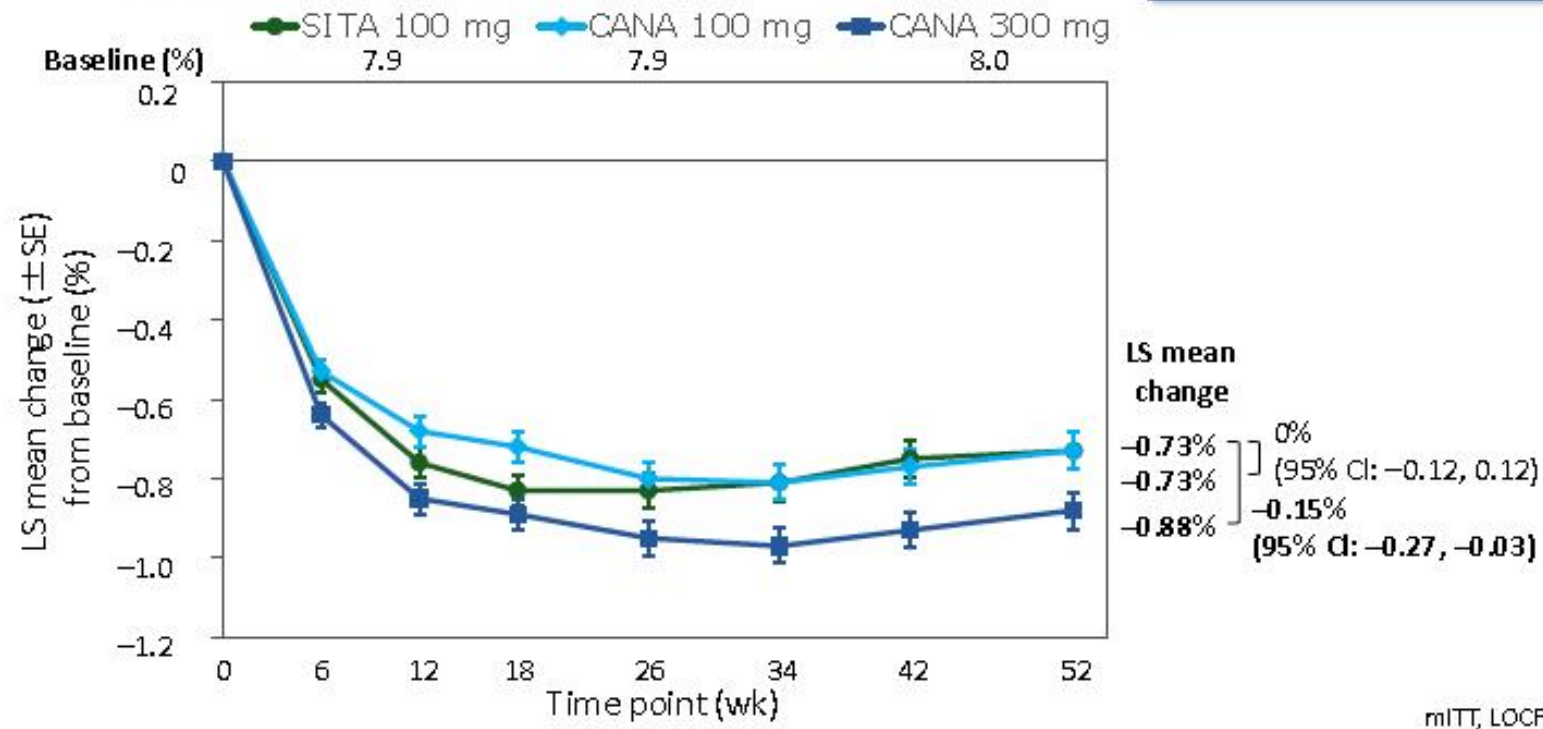


Les récepteurs SGLT



Add-on to MET vs DPP-4 inhibitor: Change in HbA1c

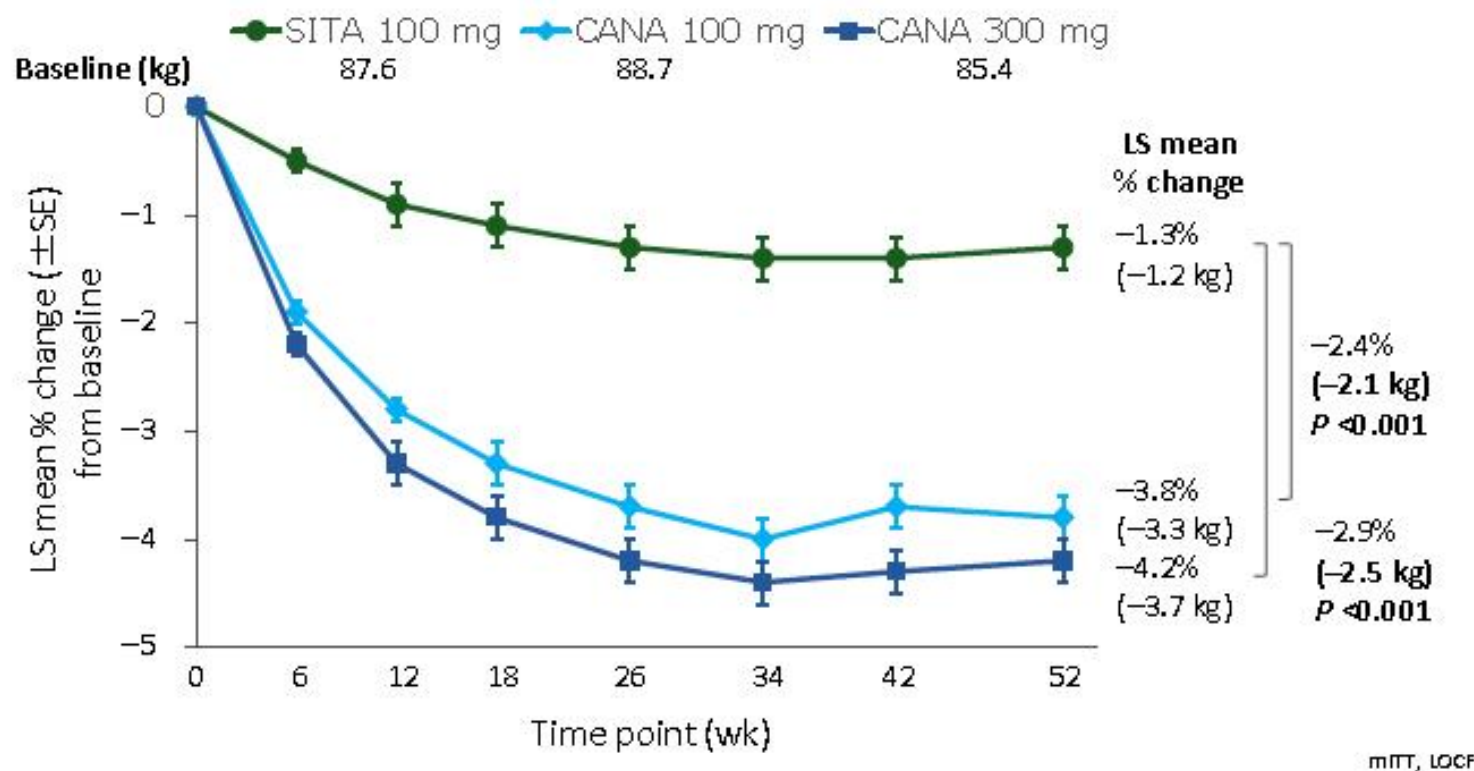
Dual therapy



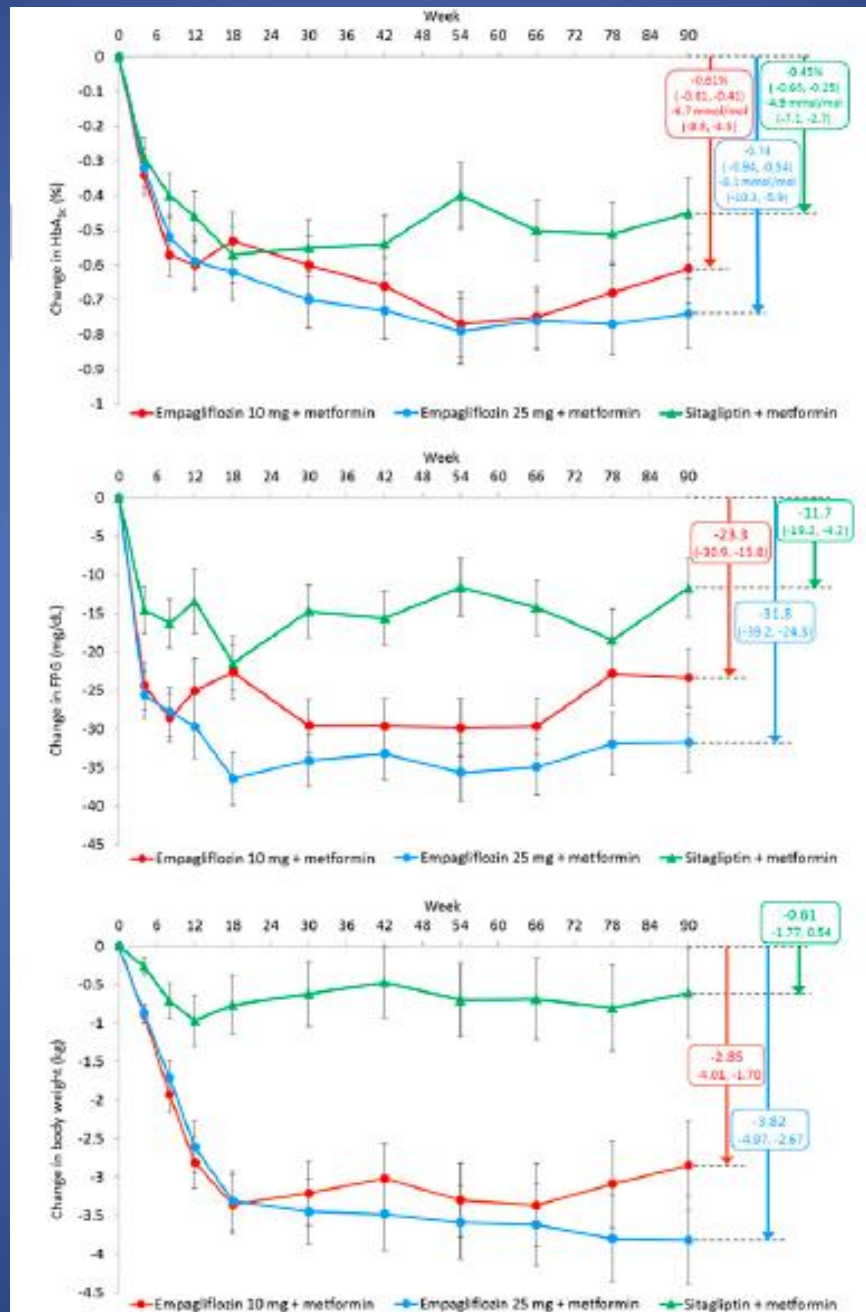
CANA 100 mg and CANA 300 mg demonstrated non-inferiority to SITA 100 mg in HbA1c-lowering
CANA 300 mg showed statistical superiority to SITA 100 mg in HbA1c-lowering

Add-on to MET vs DPP-4 inhibitor: Percent Change in Body Weight

Dual therapy



Ajout à la Metformine vs inhibiteur DPP4 (90 semaines)



Indications et remboursement Canagliflozine / Empagliflozine

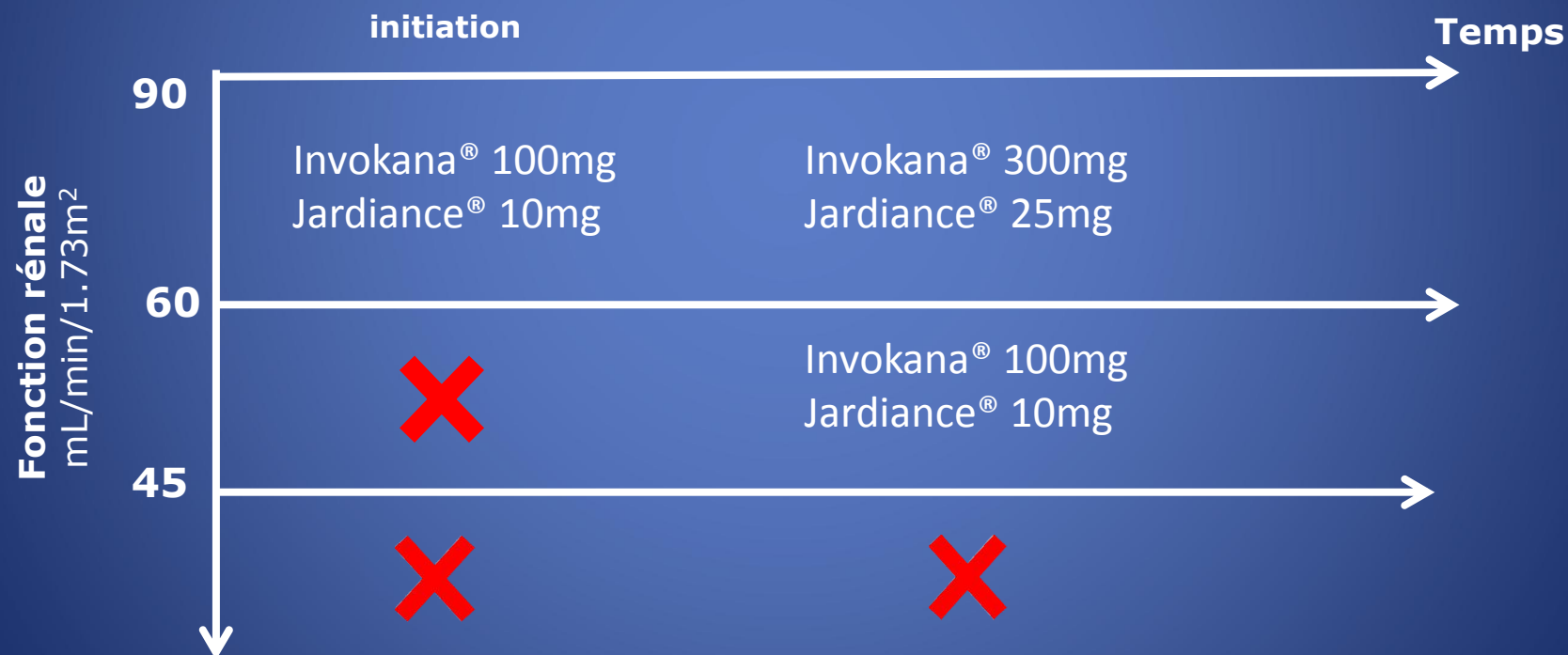
HbA1c entre 7 et 9%

	Indication
Monothérapie	X
Bithérapie	
• Ajout à la metformine	X
• Ajout à un sulfamidé / repaglinide	X
Trithérapie	
• Ajout à la met + sulfamidé / Repaglinide	X
• Ajout à la met + pioglitazone	X
Ajout à l'insuline	X
combinaison avec	
• Un inhibiteur DPP-4	X
• Un analogue du GLP1	X

Comment prescrire un inhibiteur SGLT2 ?

Modalités pratiques

L'efficacité du traitement est dépendant de la fonction rénale.
Elle est réduite en cas d'insuffisance rénale modérée
et quasi inexistante en cas d'insuffisance rénale sévère

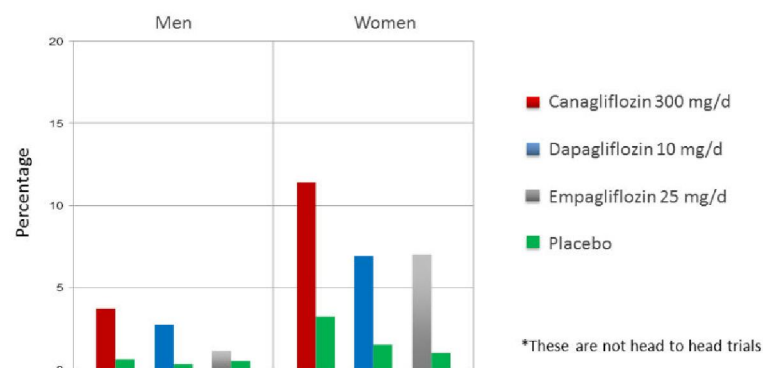


Quelles précautions et quel suivi ?

S'assurer d'une Clearance Créatinine

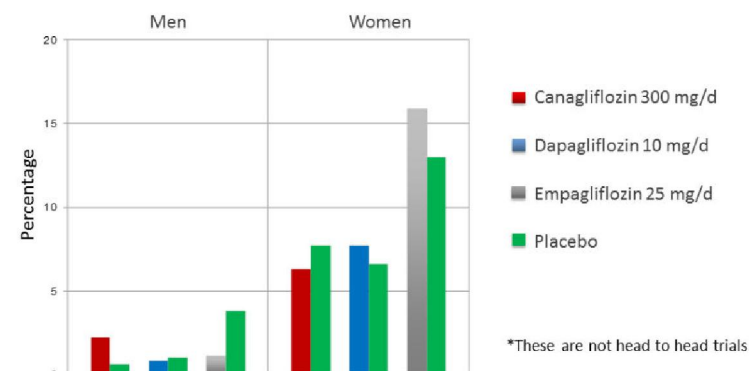
Informier le patient du risque accru de mycose génitale

Effects of SGLT2 Inhibitors on Genital Infections



Canagliflozin: Adapted from <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM336236.pdf>; accessed January 23, 2013.
Dapagliflozin: Available at: www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm252891.htm
Empagliflozin: ADA Annual Meeting 2013: Roden M et al: 1085-P; Haring H et al: 1092-P; Kovacs C et al: 1120-P and Rosenstock J et al: 1102P.

Effects of SGLT2 Inhibitors on Urinary Tract Infections



Canagliflozin: Adapted from <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM336236.pdf>; accessed January 23, 2013.
Dapagliflozin: Available at: www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm252891.htm
Empagliflozin: ADA Annual Meeting 2013: Roden M et al: 1085-P; Haring H et al: 1092-P; Kovacs C et al: 1120-P and Rosenstock J et al: 1102P.

Contrôle annuel de la fonction rénale
ou dans chaque situation susceptible de détériorer la fonction rénale

Cas N° 2

Mr C. Lavie, âgé de 64 ans, bon vivant, diabétique de type 2 depuis 14 ans.

Il présente une HTA et une hypercholestérolémie

Les complications du diabète sont : Neuropathie périphérique symptomatique

Néphropathie microalbuminurique

Mode de vie :

Retraité

Ex-fumeur

Alcool : consommation modérée

Activité physique : jardinage; petits-enfants; marche ADEPS de 10kms 1X/sem

Le traitement comporte :

Metformine 850mg 2X/jr; Repaglinide 1mg 3X/jr; Sitagliptine 100 mg 1X/jr

Losartan 100mg; Hydrochlorothiazide 25mg; Nebivolol 5mg

Atorvastatine 40mg

Prégabaline 150mg

Cas N° 2

Depuis l'instauration de la trithérapie orale (le repaglinide a été ajouté depuis 9 mois), le taux d'HbA_{1c} est passé de 8.9 à 8.2%.

Bilan lipidique nl. Créatinine 0.8mg%

Il déclare avoir fait quelques efforts (suppression du whisky certains soirs de semaine et limitation des grignotages avec les petits-enfants)

Il n'a pas maigri...

Poids: 89,5kg; taille: 175cm; IMC: 29.2kg/m²

Quelle modification thérapeutique est-il possible d'envisager ?

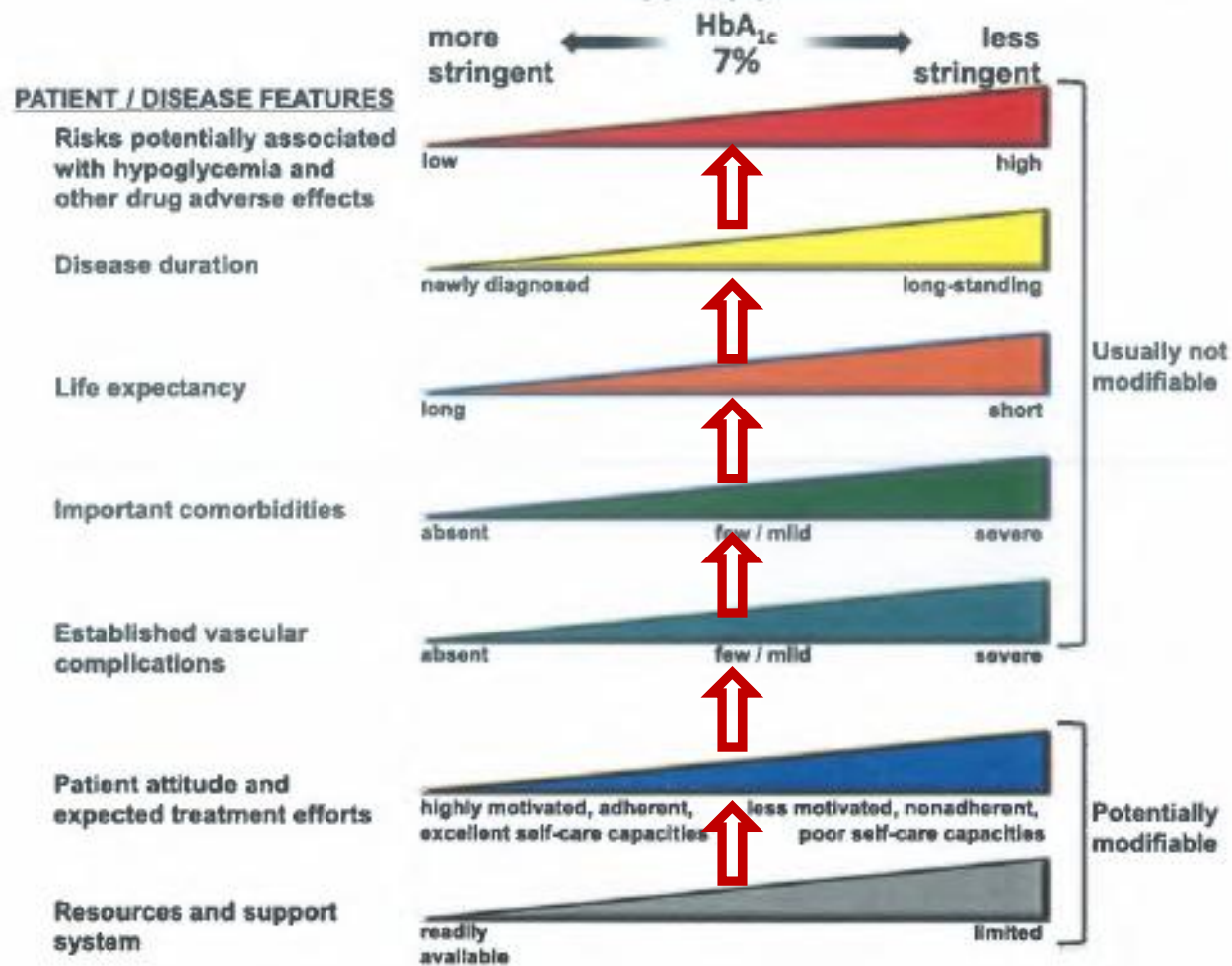
Doubler la dose de repaglinide

Shift d'un inhibiteur DPP-4 vers un inhibiteur SGLT-2

Shift d'un inhibiteur DPP-4 vers un analogue GLP-1

Instauration d'une insuline basale

Approach to the management of hyperglycemia



Doubler la dose de gliclazide retard

NON. Epuisement de la fonction β résiduelle.

Prise de poids

Sécurité cardio-vasculaire ?? Prévention cardio-vasculaire ??

Shift d'un inhibiteur DPP-4 vers un inhibiteur SGLT-2

Shift d'un inhibiteur DPP-4 vers un analogue GLP-1

Instauration d'une insuline basale

Doubler la dose de gliclazide retard

NON. Epuisement de la fonction β résiduelle.

Prise de poids

Sécurité cardio-vasculaire ?? Prévention cardio-vasculaire ??

Shift d'un inhibiteur DPP-4 vers un inhibiteur SGLT-2

NON. Peu d'études en termes de gain d'HbA1C

Shift d'un inhibiteur DPP-4 vers un analogue GLP-1

Instauration d'une insuline basale

Doubler la dose de gliclazide retard

NON. Epuisement de la fonction β résiduelle.

Prise de poids

Sécurité cardio-vasculaire ?? Prévention cardio-vasculaire ??

Shift d'un inhibiteur DPP-4 vers un inhibiteur SGLT-2

NON. Peu d'études en termes de gain d'HbA1C

Shift d'un inhibiteur DPP-4 vers un analogue GLP-1

OUI. Efficacité supérieure aux inhibiteurs DPP-4

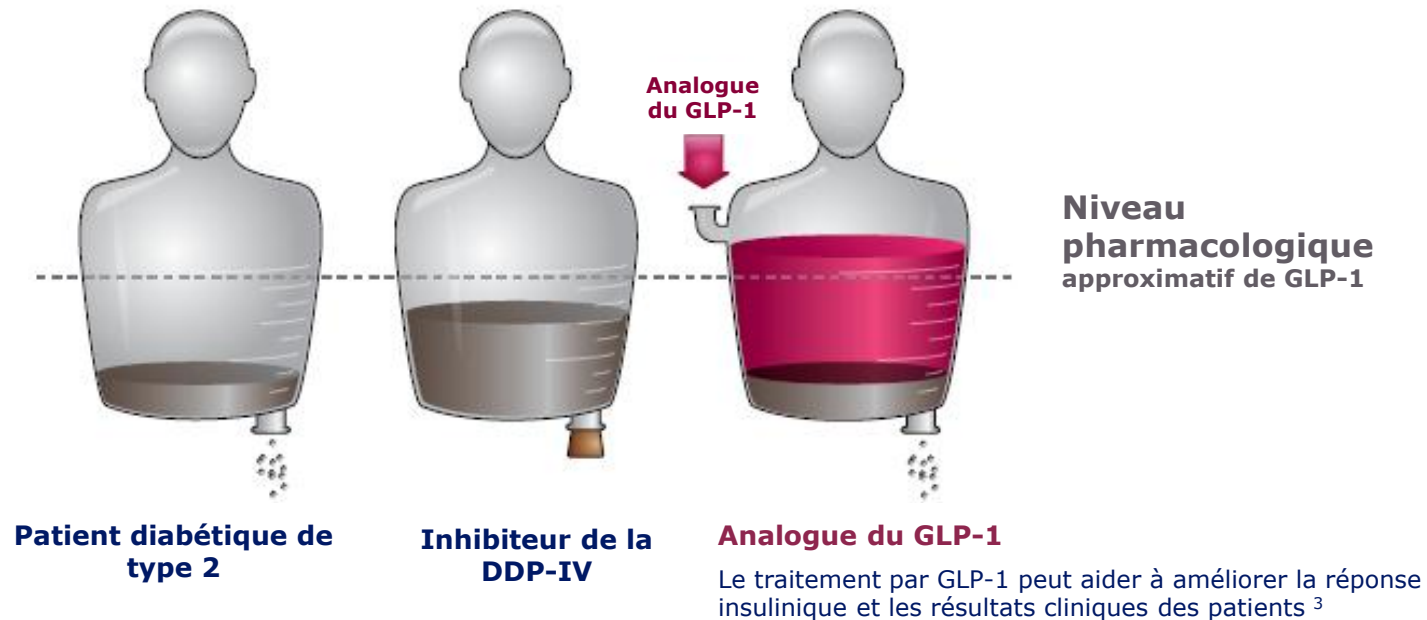
Perte de poids

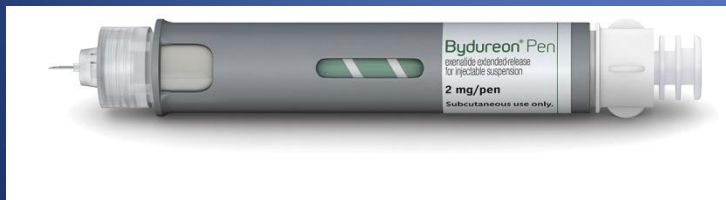
Sécurité cardio-vasculaire

Instauration d'une insuline basale

Chez les patients diabétiques de type 2 la physiologie du GLP-1 est altérée¹

Représentation schématique des niveaux de GLP-1^{2,3}





Doubler la dose de gliclazide retard

NON. Epuisement de la fonction β résiduelle.

Prise de poids

Sécurité cardio-vasculaire ?? Prévention cardio-vasculaire ??

Shift d'un inhibiteur DPP-4 vers un inhibiteur SGLT-2

NON. Peu d'études en termes de gain d'HbA1C

Shift d'un inhibiteur DPP-4 vers un analogue GLP-1

OUI. Efficacité supérieure aux inhibiteurs DPP-4

Perte de poids

Sécurité cardio-vasculaire

Instauration d'une insuline basale

OUI. Efficacité établie à tous les stades

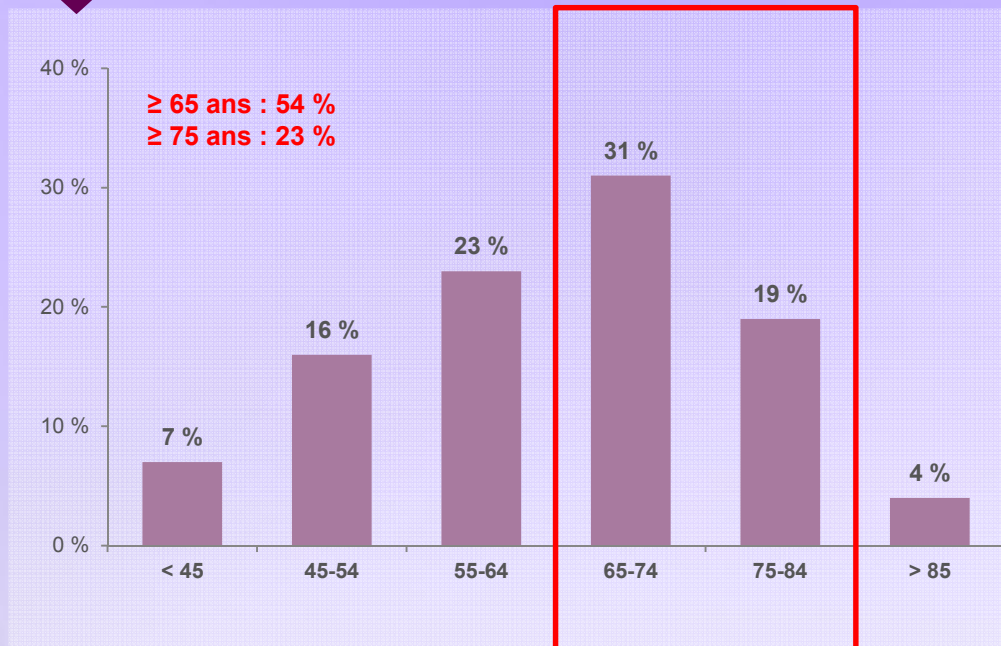
Prise de poids. Risque hypoglycémique

Sécurité cardio-vasculaire

Le cas particulier du patient âgé



France : Répartition des patients diabétiques selon le groupe d'âge



Répartition selon l'âge des patients diabétiques – 2011 – données INAMI 583.000
= Nombre total de patients diabétiques recevant un traitement

18-65	66-79	80+
47,1 %	35,4 %	16,7 %

52 %

Directives ADA-EASD pour les patients âgés

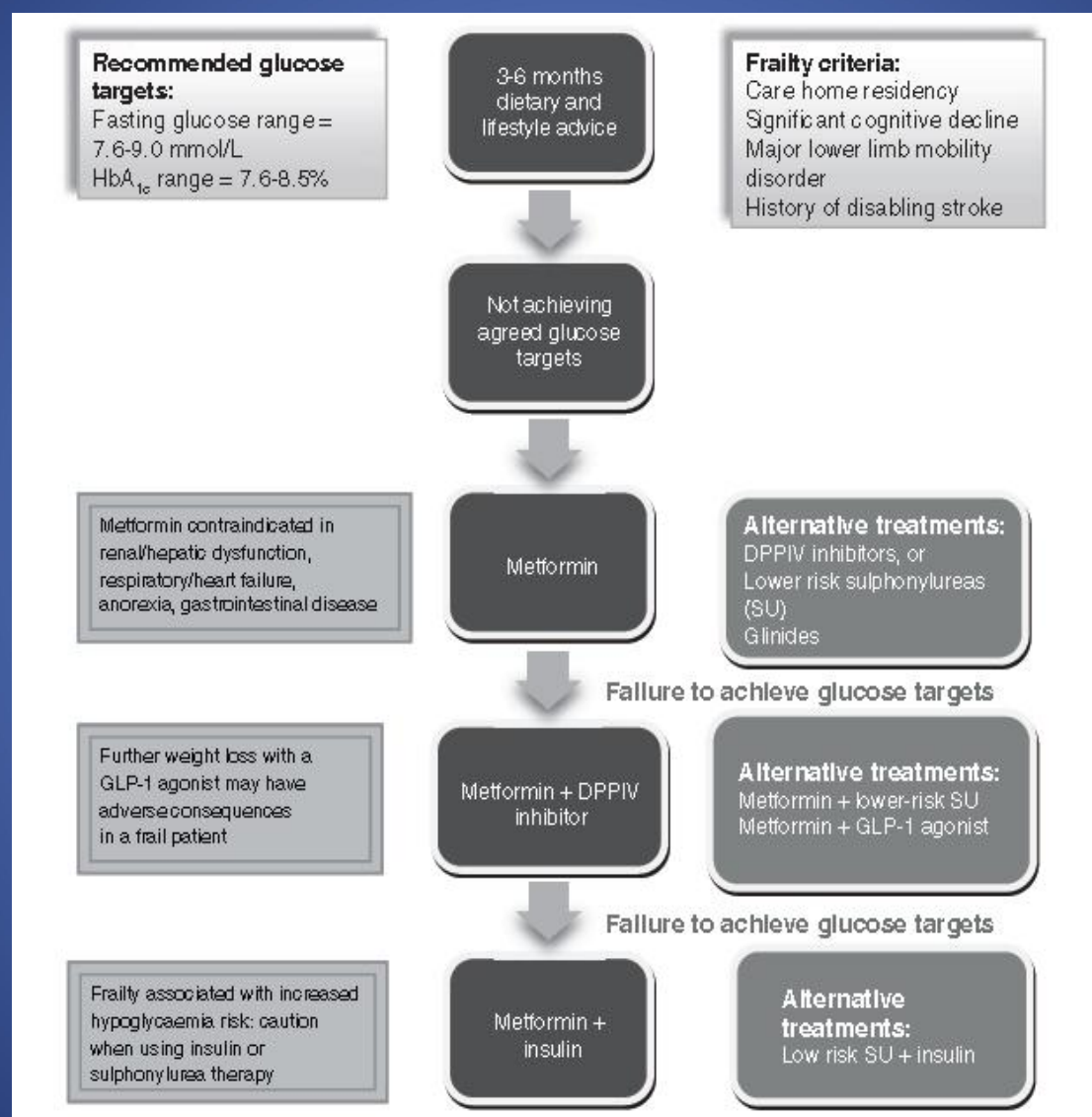
- Priorité à la sécurité des médicaments
- Prévention de l'hypoglycémie



Médicaments antidiabétiques présentant

- Peu d'effets indésirables
- Un faible risque d'hypoglycémie
- Une bonne sécurité cardiovasculaire
- Un faible risque d'interactions médicamenteuses
- Un profil sûr en cas d'insuffisance rénale

Prise en charge du patient diabétique âgé “fragilisé”



Le coût des nouveaux traitements

Classe thérapeutique	Prix / jour
Metformine	0.2€
Glitazone	0.9€
Inhibiteurs DPP4	1.3€
Sulfamidés Hypoglycémiants	0.3€
Repaglinide	0.3€
Inhibiteurs SGLT2	1.5€
Analogues GLP1	3.5€
Insuline Basale (40 unités)	0.8€
Insuline Basale Analogue (40 unités)	1.6€

La répartition des dépenses liées au diabète

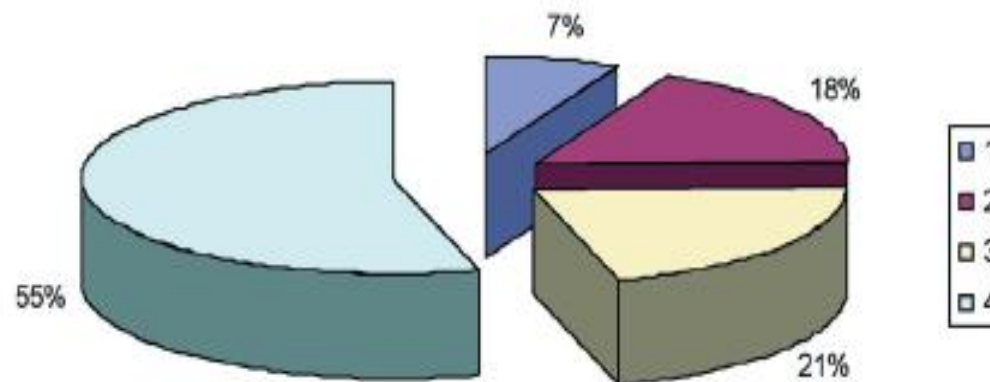
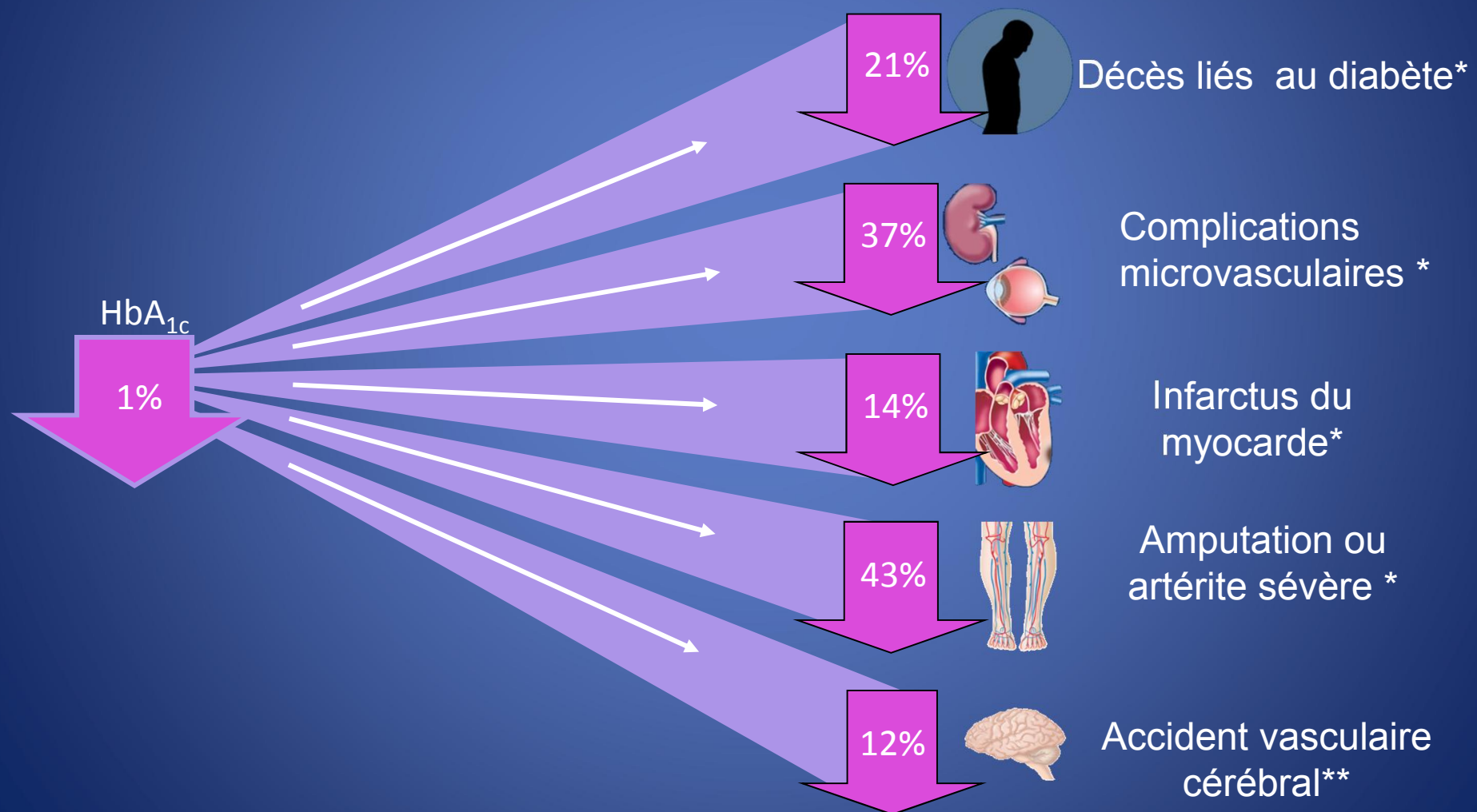


Figure 1 : Répartition des coûts du diabète dans l'étude CODE-2.
1. Médicaments antidiabétiques; 2. Soins ambulatoires; 3. Autres médicaments; 4. Hospitalisations

Un contrôle glycémique strict réduit les complications



* $P < 0,0001$; ** $P = 0,035$.

Stratton IM, et al. UKPDS 35. *BMJ*.2000;321:405-412.

"TAKE HOME MESSAGES"

Les objectifs glycémiques et les moyens d'y parvenir doivent être *individualisés*

Les modifications comportementales restent la pierre angulaire de la prise en charge

Metformine chez tout patient diabétique de type 2
(sauf si intolérance ou CI)

Intensification thérapeutique précoce
(patient jeune, en l'absence de complications)

Intérêt des nouvelles classes thérapeutiques
(poids, hypoglycémies, sécurité et prévention cardio-vasculaire)

Ne pas retarder le passage à l'insuline
(basale, en particulier)

Considérer le risque cardio-vasculaire global

