

Les nouveaux antidiabétiques et le sujet âgé

Pr Agnès Hartemann
La Pitié, Paris

Pourquoi prescrire un anti-diabétique ? ?

- Prévenir les complications cardio-vasculaires ?
Mais chez qui ? Dans quel délai ?
- Prévenir les complications les complications
micro-vasculaires ? Idem ...
- Prévenir les infections et la déshydratation ?
Jusqu'où descendre et comment ?

Diminue-t-on le risque cardio-vasculaire en équilibrant le diabète ?

L'hyperglycémie *isolée* est athérogène

- *Si elle est élevée (HbA1c > 8%)*
- *Sur le très long terme: 20 ans*

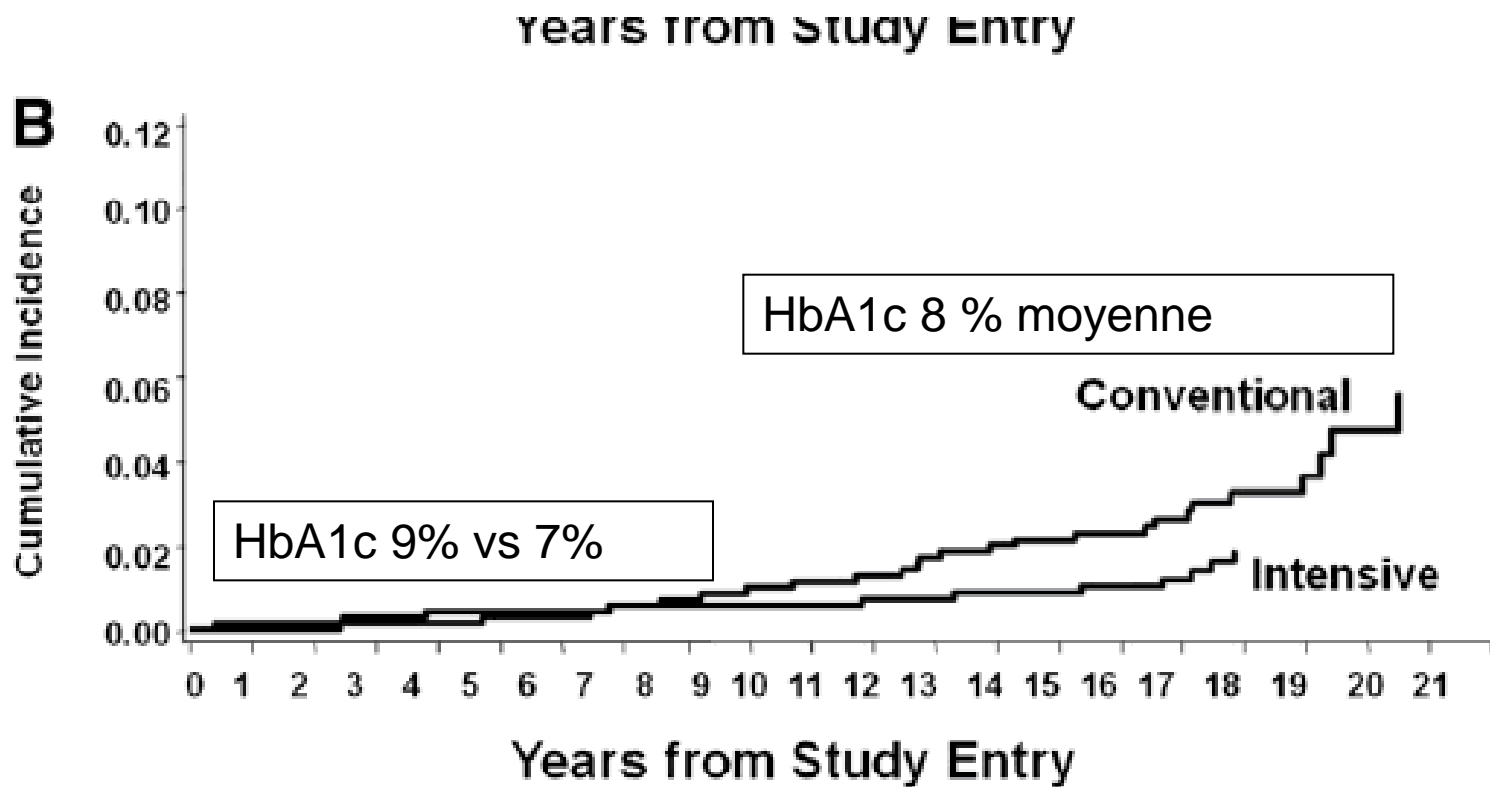


Figure 2—The cumulative incidence of clinical CVD outcomes during DCCT/EDIC. A: Any qualifying primary outcome event. B: MACE. Reprinted with permission from Nathan et al. (9).

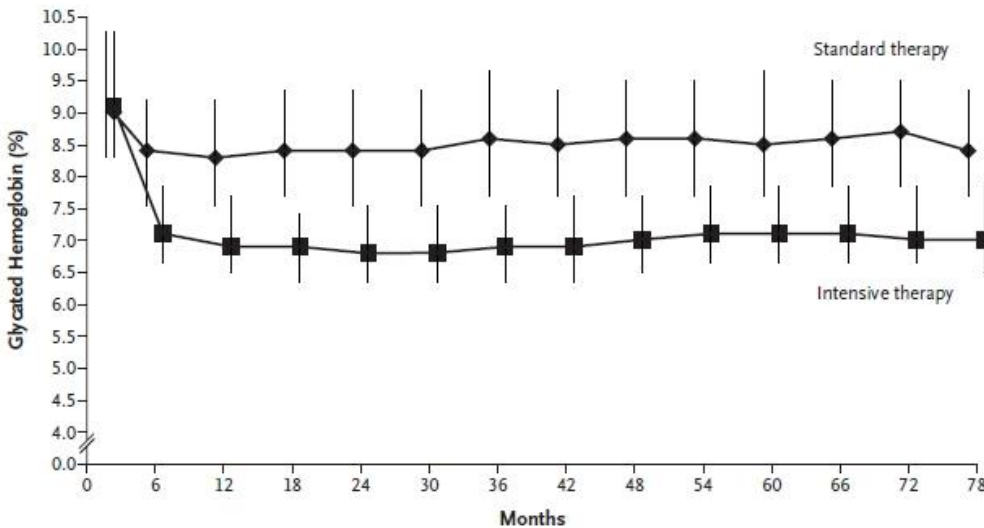
IDM fatal + non fatal + AVC = 1.5% versus 3 % à 20 ans

L'hyperglycémie *associée à d'autres facteurs de risque* est athérogène

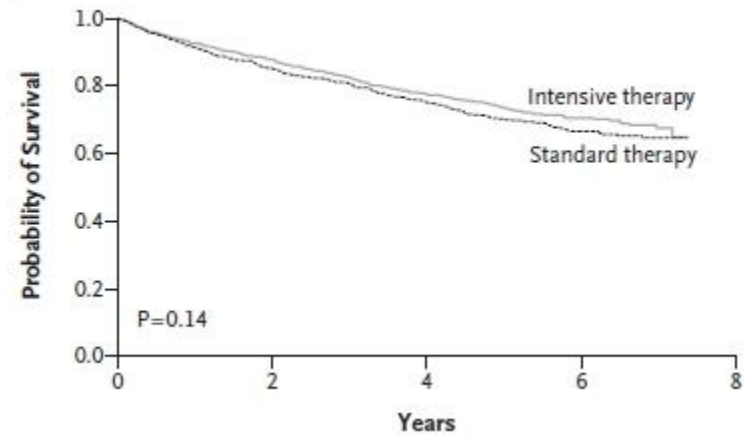
- *Sur des artères jeunes, encore peu calcifiées*
- *Sur le très long terme: 20 ans*

Contrôler le diabète lorsque l'athérome est évolué n'est pas efficace

60 ans, 12 ans de diab,
HbA1c 9%, 45% vasculaires



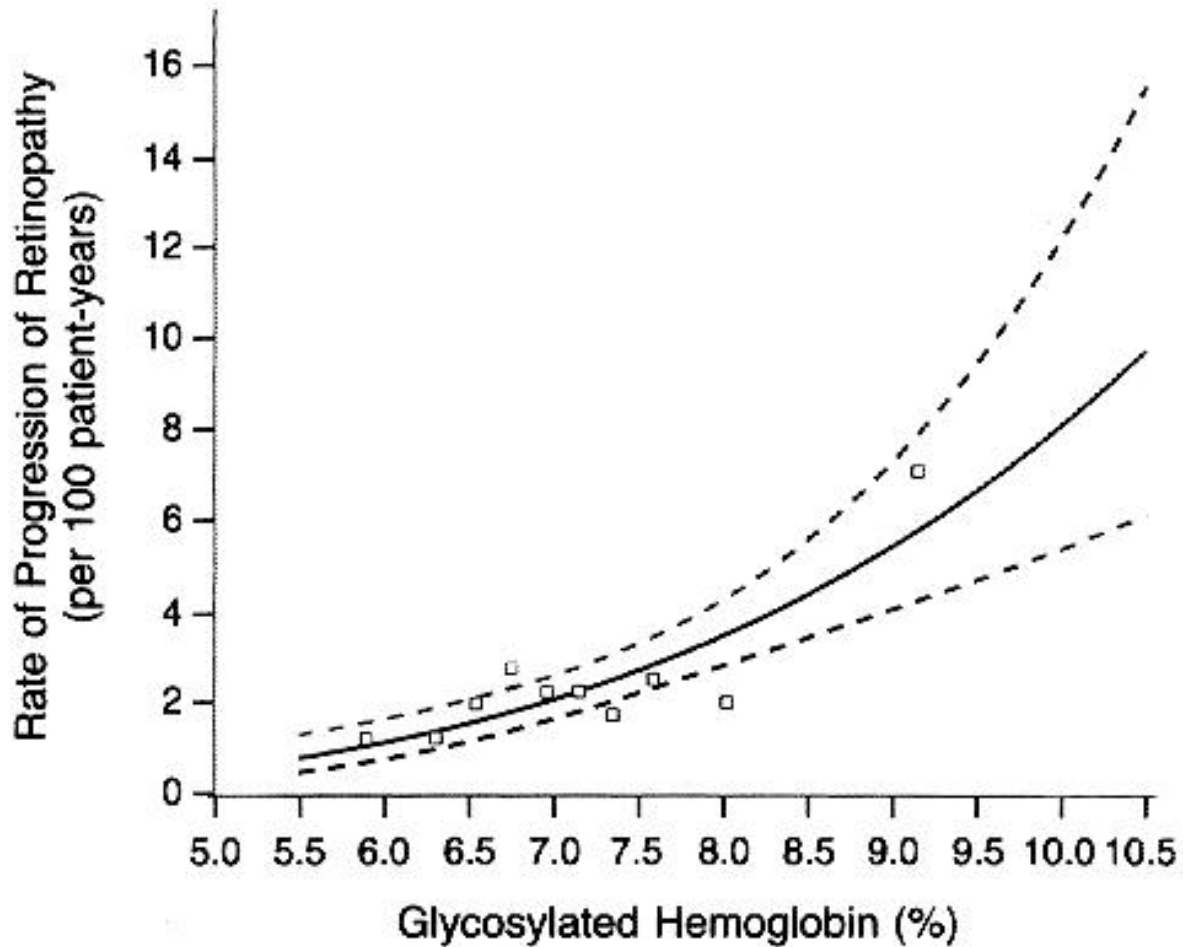
A Primary Outcome



Les complications handicapantes de la microangiopathie

- Si HbA1c > 8%
- Pendant 15 ans

Risque microvasculaire



A

NEJM 1993:979

Recommandations actuelles DT2

Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	$\leq 7\%$
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	$\leq 8\%$
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	$< 9\%$ et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l

Place des nouveaux traitements
chez le sujet âgé vulnérable ?

Que fait le GLP-1 ?

1

Sécrétion de GLP-1 lors de la prise alimentaire

3

sécrétion de glucagon

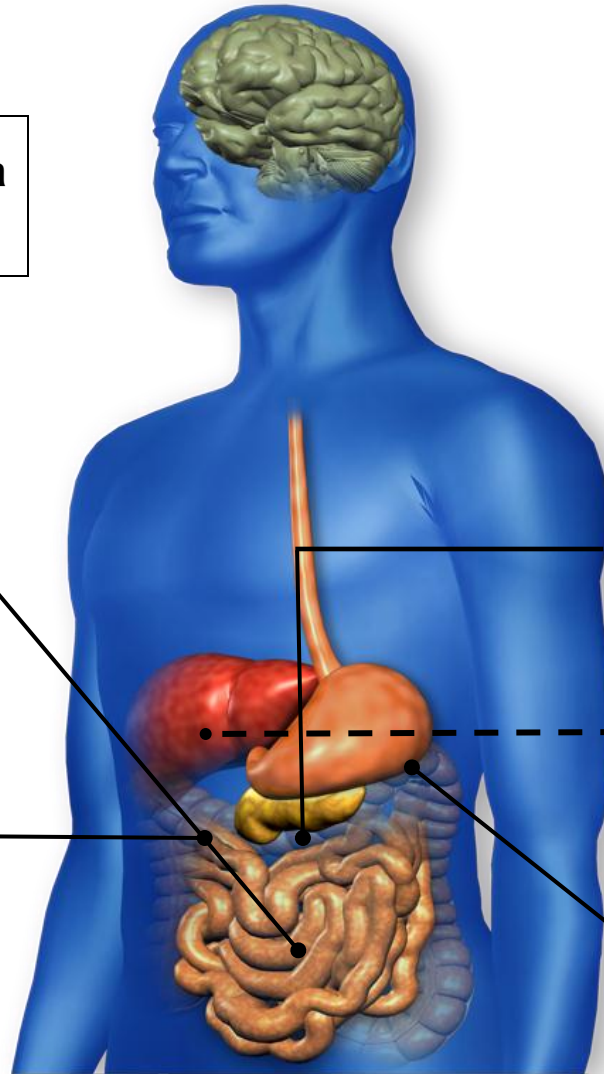
4

stimulation gluco-dépendante de la sécrétion d'insuline

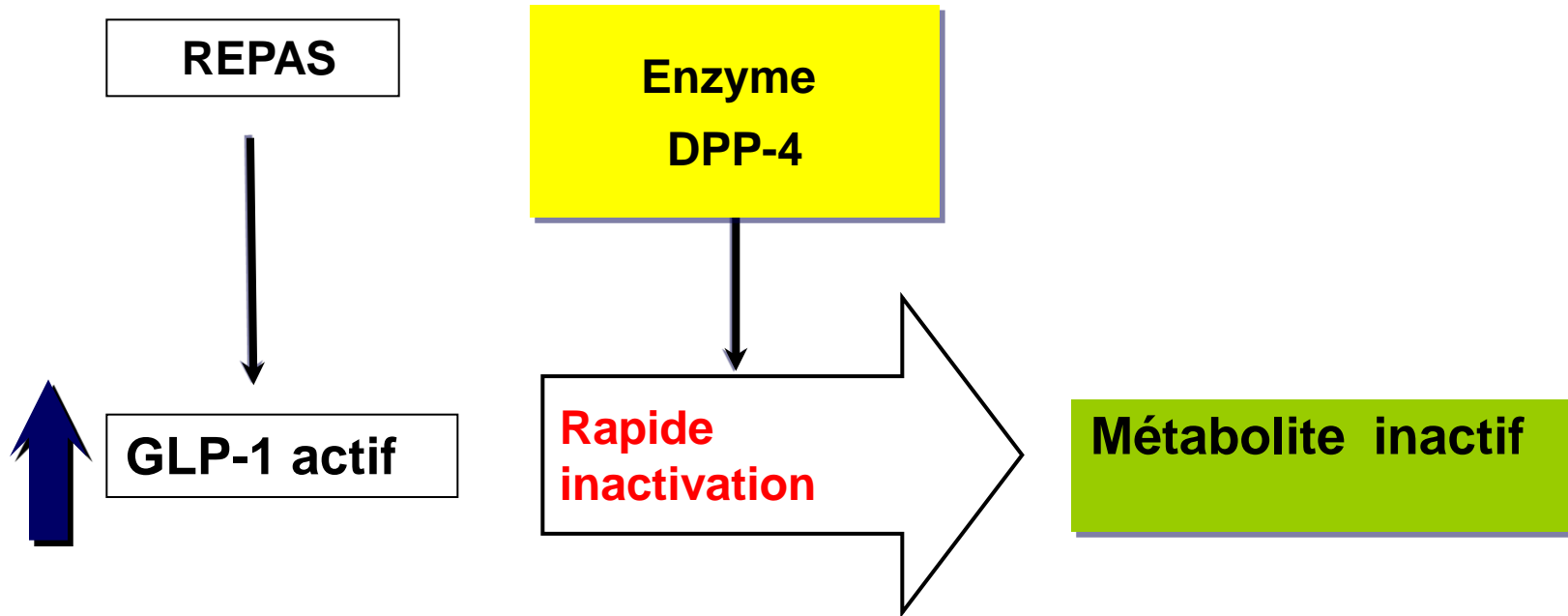
Foie
la production hépatique de glucose

Estomac: ralentissement de la vidange gastrique

2



Vie et mort du GLP-1 biologiquement actif



- Inhibiteurs de l'enzyme DPP-4= prolonge la demi-vie du GLP-1 *naturel*
 - Sitagliptine = Januvia ® ou Xelevia ®
 - Vildagliptine = Galvus ®
 - Saxagliptine = Onglyza ®
- Agoniste du GLP-1= résiste à l'action de l'enzyme DPP-4 → activation prolongée des récepteurs
 - Exenatide = Byetta®
 - Liraglutide = Victoza ®

Le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de DPP-4

- Bénéfices:
 - Peu d'hypoglycémie, pas de prise de poids
 - Baisse de l'HbA1c de 0.5 à 1% **en moyenne**
 - Facile à prendre
 - Demi-dose si insuffisance rénale modérée à sévère
- Risques :
 - Non connus au-delà de 5 ans d'utilisation
 - Effets secondaires: nausées, céphalées, rash..

Intérêt par rapport à la metformine ou aux sulfamides ?

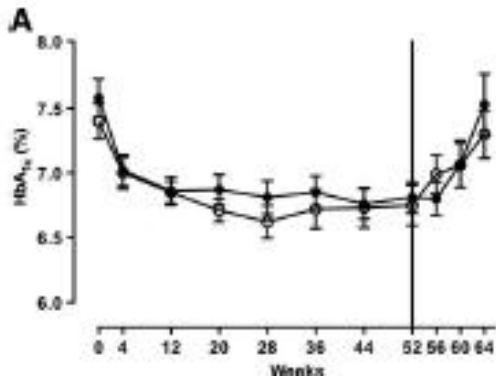
- Pas d'hypoglycémie si repas aléatoire
- Prise simple
- Peut être donné si insuffisance rénale
- Effets indésirables potentiels
« acceptables » ?

Place pour les analogues de GLP1?

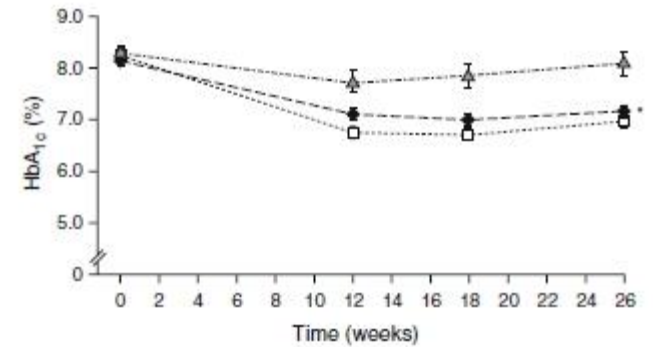
- Non !
- Nausées, vomissements !
- Le but est la perte de poids dans l'obésité avec complications
- Une injection d'insuline lente fait aussi bien sur l'HbA1c !

Comparaison exenatide ou liraglutide et glargine

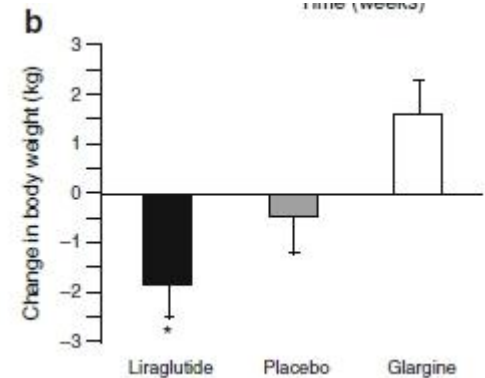
Exenatide versus glargine



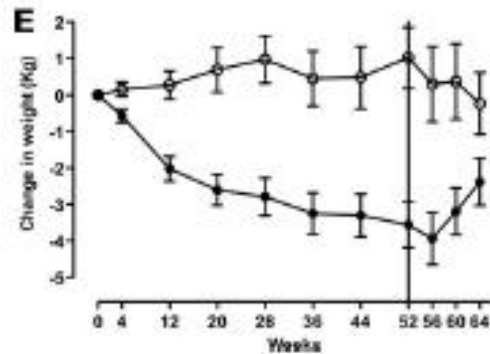
Liraglutide versus glargine



HbA1c



Poids



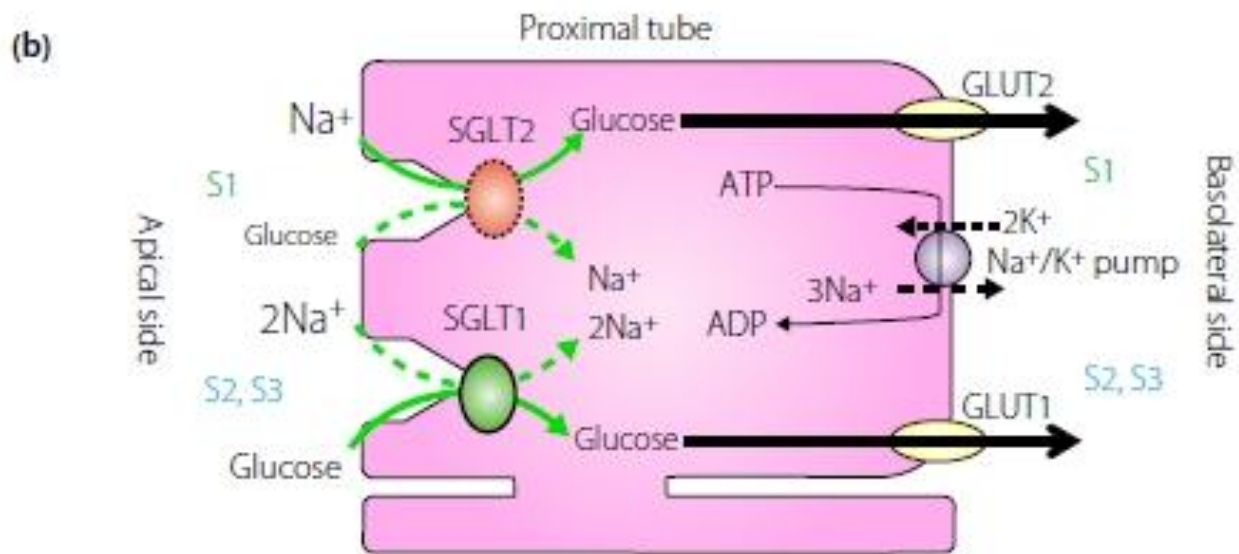
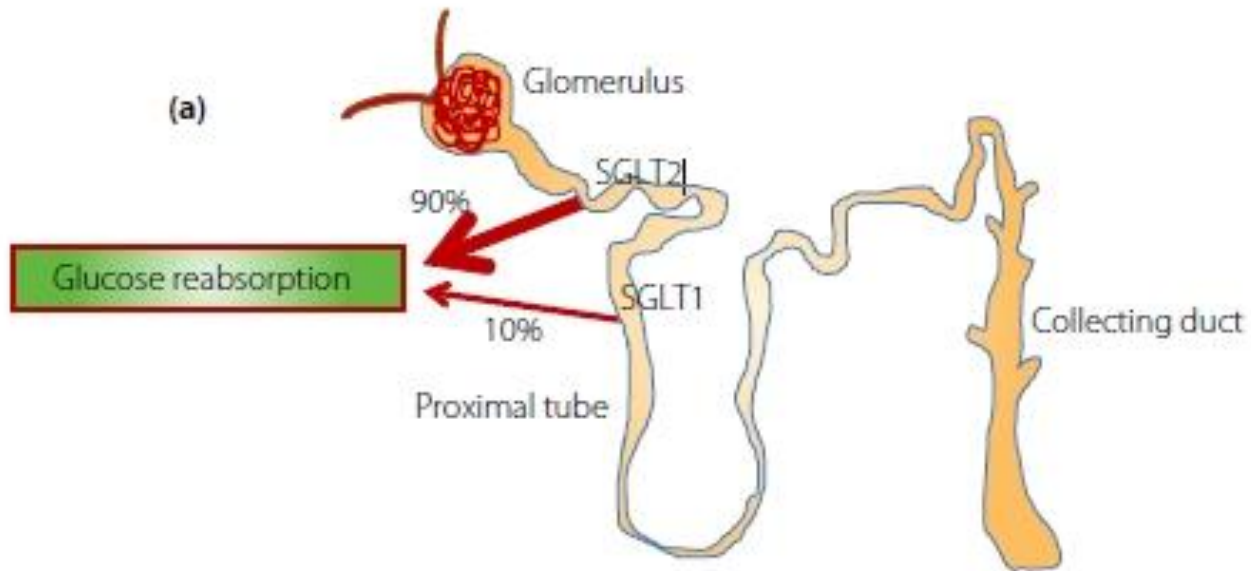
Poids

Inhibiteurs de SGLT2

Table 1 | List of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors under clinical development

Drug	Company	Clinical stage
Canagliflozin	Mitsubishi Tanabe, Janssen	Approved in USA and EU, filed in Japan
Dapagliflozin	Bristol-Myers, AstraZeneca	Approved in USA and EU, filed in Japan
Empagliflozin	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly	Filed in USA, EU and Japan
Ipragliflozin	Astellas, Kotobuki	Approved in Japan
Luseogliflozin	Taisho	Filed in Japan
Tofogliflozin	Chugai, Kowa, Sanofi	Filed in Japan
Ertugliflozin	Merck, Pfizer	Phase III in USA, phase I in Japan
LX-4211	Lexicon	Phase II in USA

EU, Europe.



Les inhibiteurs de SGLT2

- Rétablissent l'excrétion tubulaire proximale du glucose, que si hyperglycémie
 - Perte de 150 g de glucose urinaire par jour
 - Pas d'hypoglycémie
- Baisse d'HbA1c de 0.5%
- Perte de poids de 2 à 5 Kg

Mais...

- Infections urinaires et génitales (10%)
- Effet natriurétique \longrightarrow baisse PAS (5 à 10 mm hg)
- Pour l'instant CI si clearance < 60 ml/min ou âge > 75 ans

En conclusion

- Savoir quel objectif d'HbA1c on veut atteindre et pourquoi
- Une place pour les inhibiteurs de dpp4
- L'insuline lente garde un intérêt certain