

TRAITEMENTS NON INSULINIQUES DU DT2 DE LA
PERSONNE ÂGÉE - GÉRER LES COMORBIDITÉS
TOUT AUTANT QUE LE DIABÈTE

DR FILIU ELISA
SPÉCIALISTE EN MEDECINE INTERNE
ASSISTANTE DES HÔPITAUX EN DIABETOLOGIE-ENDOCRINOLOGIE-NUTRITION(CH CHARTRES)
CHEFFE DE SERVICE MEDECINE C
HOPITAL DE SELESTAT

SOMMAIRE

- Epidemiologie: quelques chiffres
- Physiopathologie: cellules bêta et pancréas du diabétique
- Complications du diabète et risque cardiovasculaire
- Recommandation des sociétés savantes
- Molécules pour le diabète: cas clinique
 - METFORMINE
 - INCRETINES
 - SULFAMIDES-GLINIDES
 - iSGLT2
- Take Home messages

EPIDEMIOLOGIE

PRÉVALENCE

COÛTS

Alsace **200 000** diabétiques
soit environ **10%** de la population (**3^{ème}** région la plus touchée de l'hexagone)

France **5,1** millions de personnes concernées,
soit **8%** de la population

Europe **60** millions de diabétiques,
soit une prévalence de l'ordre de **5%**
Plus fort taux de prévalence de diabète de type 1 chez l'enfant avec
140 000 cas référencés (+21 600 nouveaux cas par an)

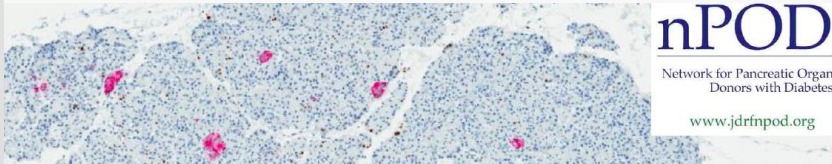
Monde **422** millions de diabétiques. La prévalence a presque doublé depuis 1980
passant de **4,7%** à **8,5%**
La FID prévoit ainsi **640** millions de diabétiques en 2040, soit **1 adulte sur 10**

16,7 milliards d'euros en France

137 milliards d'euros en Europe
soit environ 9% des dépenses de santé

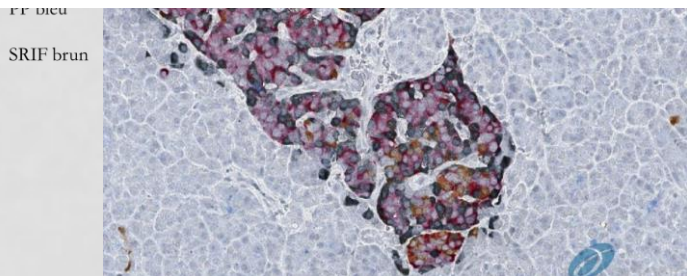
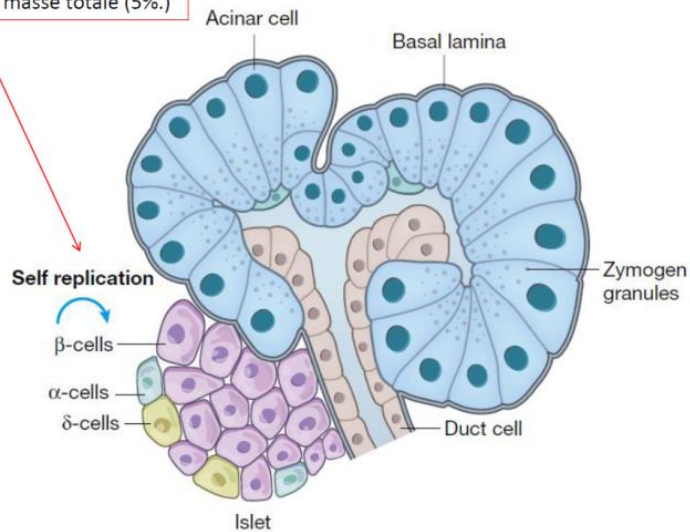
591,7 milliards d'euros dans le monde
entre 5 et 20% des dépenses
de santé des pays soit en moyenne 12,5%

PHYSIOPATHOLOGIE



nPOD
Network for Pancreatic Organ
Donors with Diabetes
www.jdrfpod.org

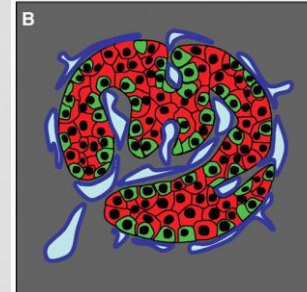
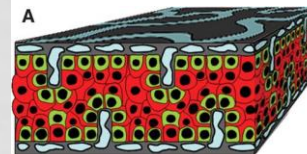
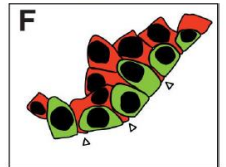
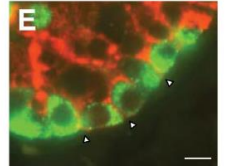
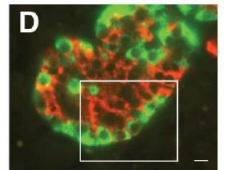
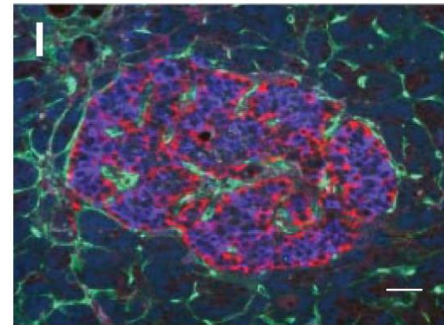
Ilots de Langerhans
Environ 1 million chez l'homme
Quelques pourcents de la masse totale (5%)



Unique Arrangement of α - and β -Cells in Human Islets of Langerhans

Domenico Bosco, Mathieu Armanet, Philippe Morel, Nadja Niclauss, Antonino Sgroi, Yannick D. Muller, Laurianne Giovannoni, G r aldine Parnaud, and Thierry Berney

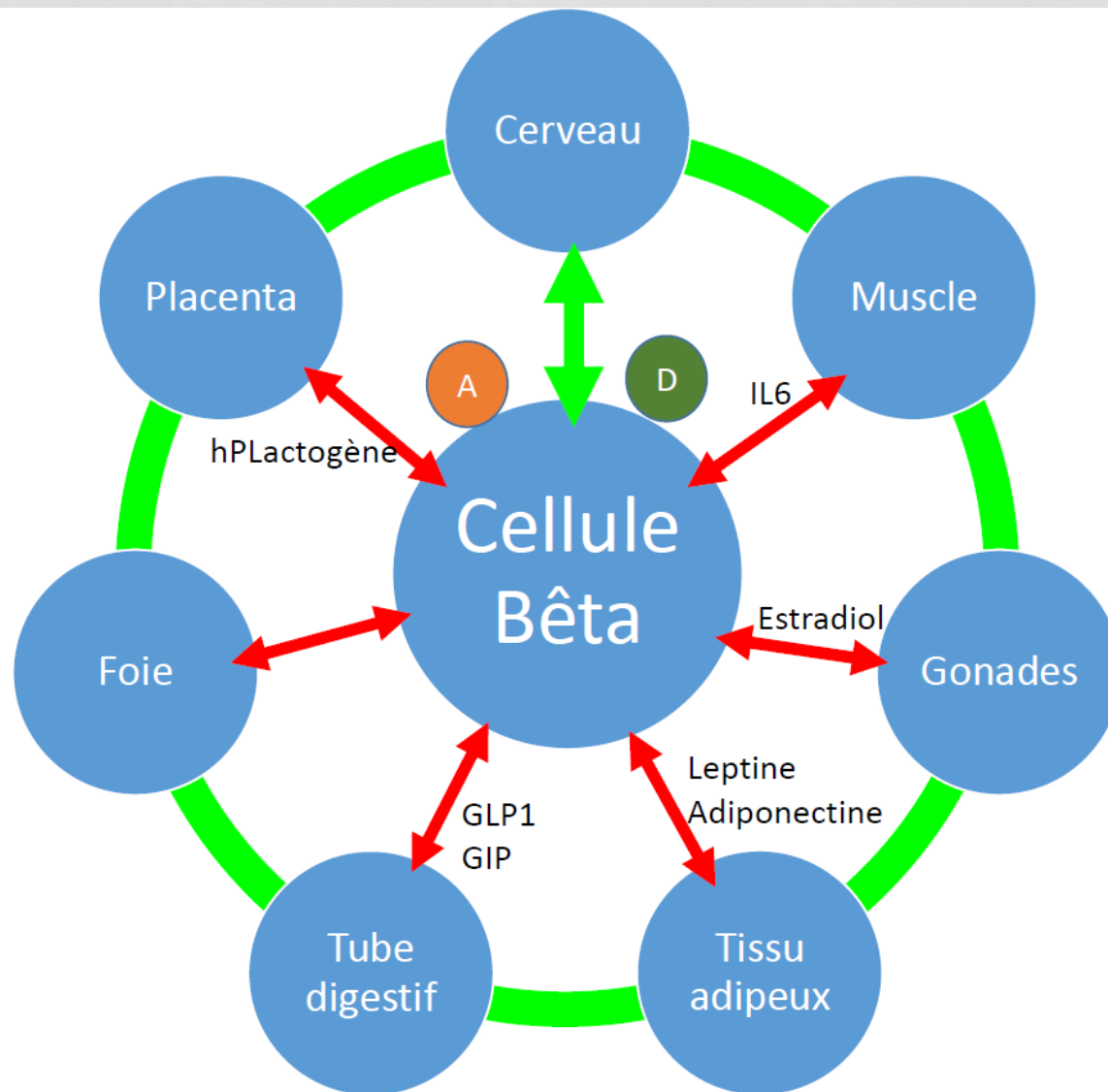
Diabetes 2010



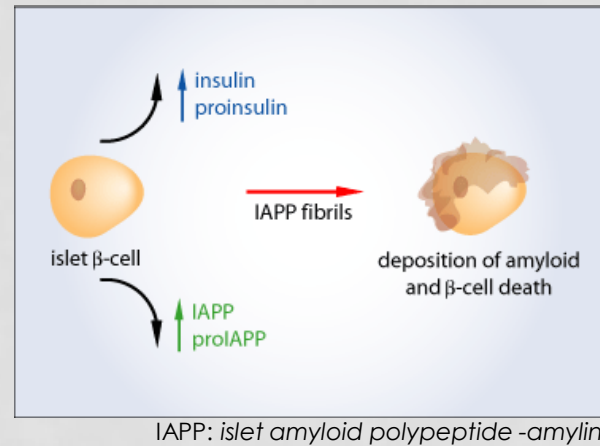
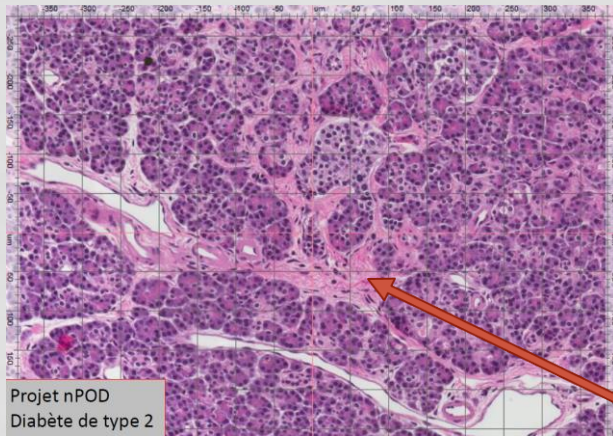
Transdifferentiation

“conversion of one terminally differentiated cell type into another”

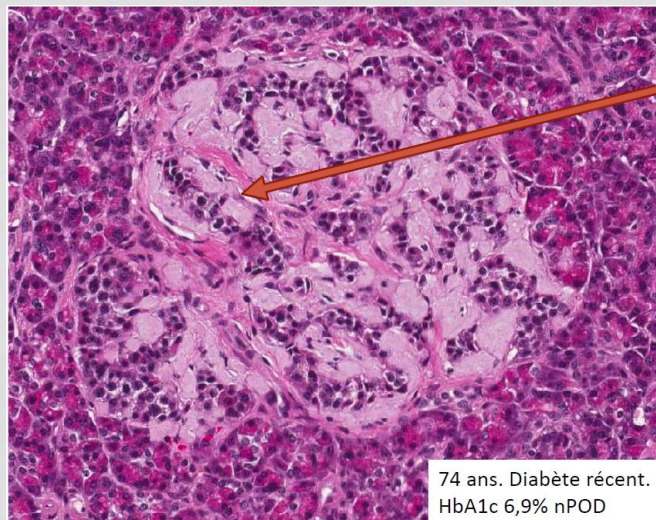
« The b ta cell in type 2 diabetes »
Current Diabetes Reports (2019) 19:81



PANCREAS DU DT2

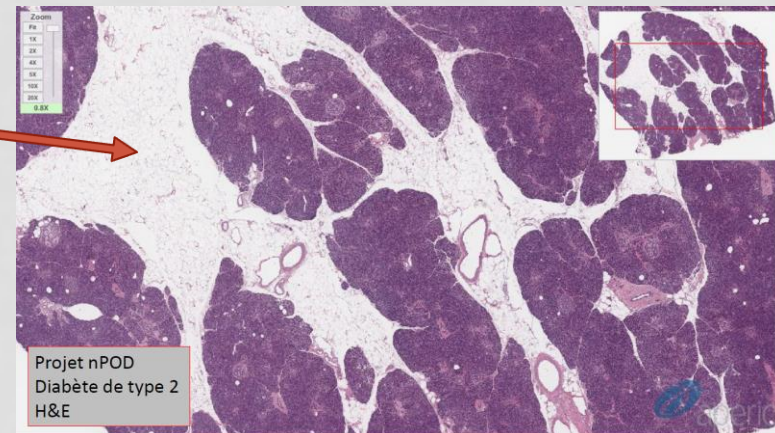


- Réduction de la masse des îlots
 - atrophie, fibrose (90%), dégénérescence graisseuse, artériosclérose (80%), fibrose des îlots
- 1986:
- présence de fibrilles amyloïdes au niveau du tissu pancréatique
 - Accumulation de dépôts amyloïdes dans les îlots de Langerhans (pathognomonique DT2)

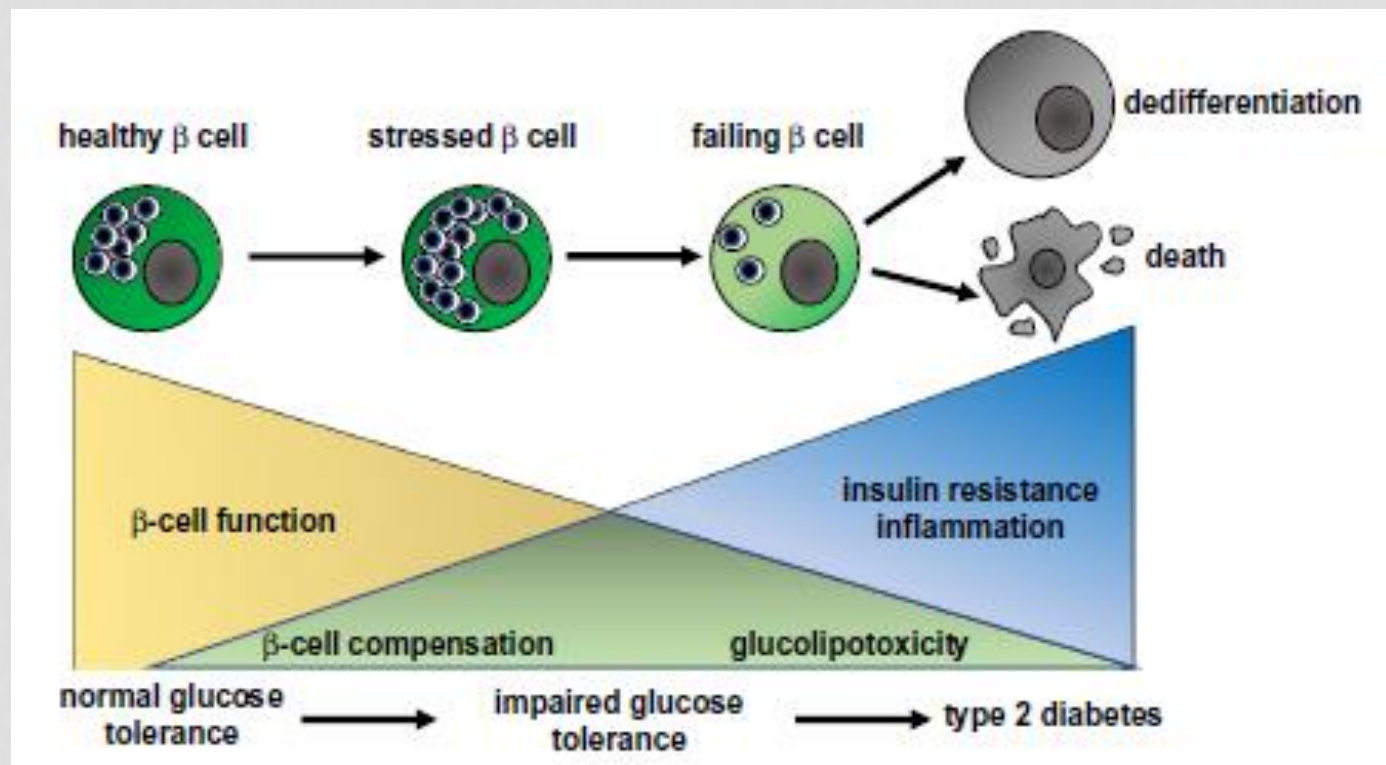


dépôts de hyaline

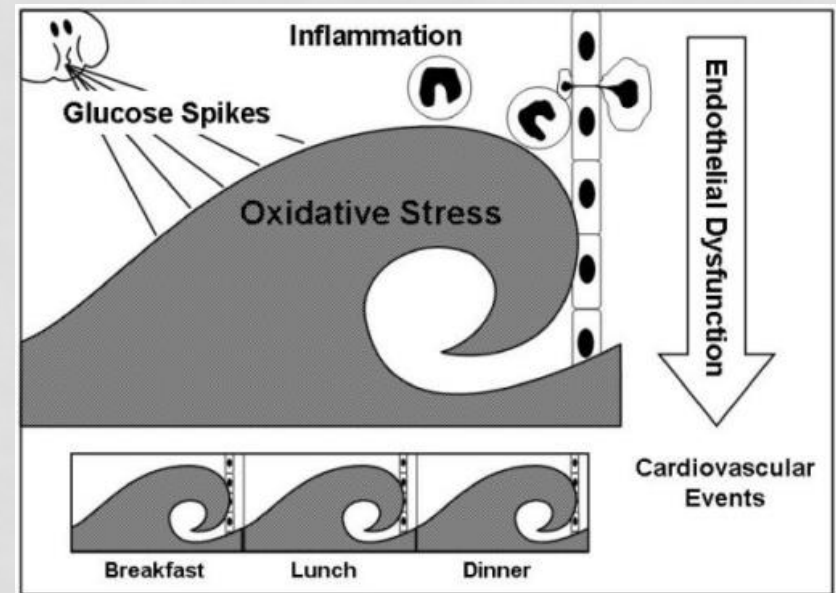
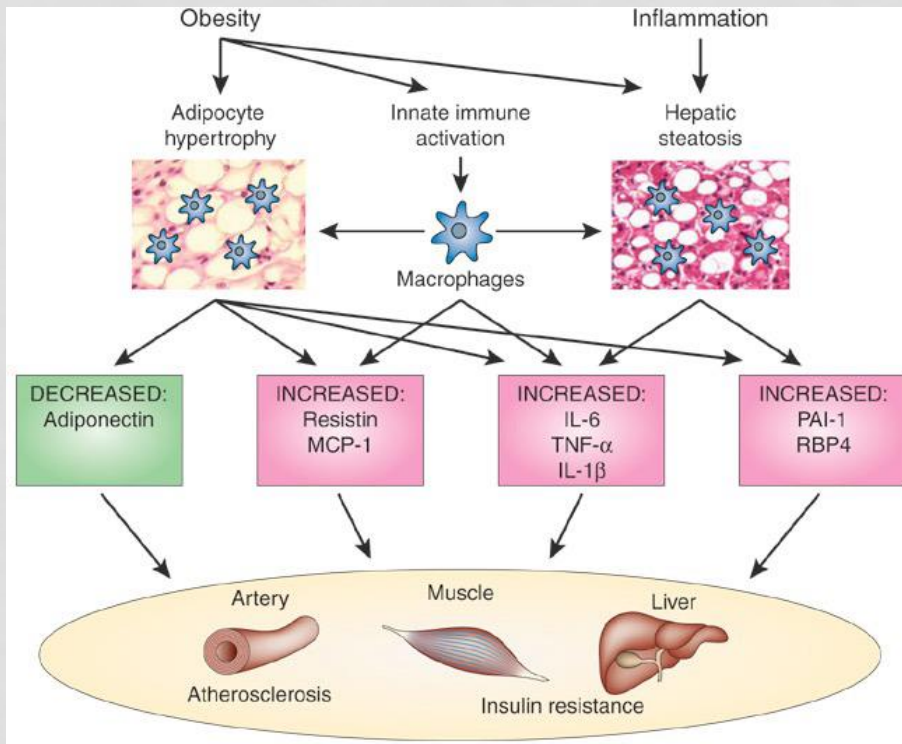
Tissu adipeux



DIABETE DE TYPE 2



MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE



Postprandial hyperglycemia as an etiological factor in vascular failure. Node K, Inoue T - *Cardiovasc Diabetol* (2009)

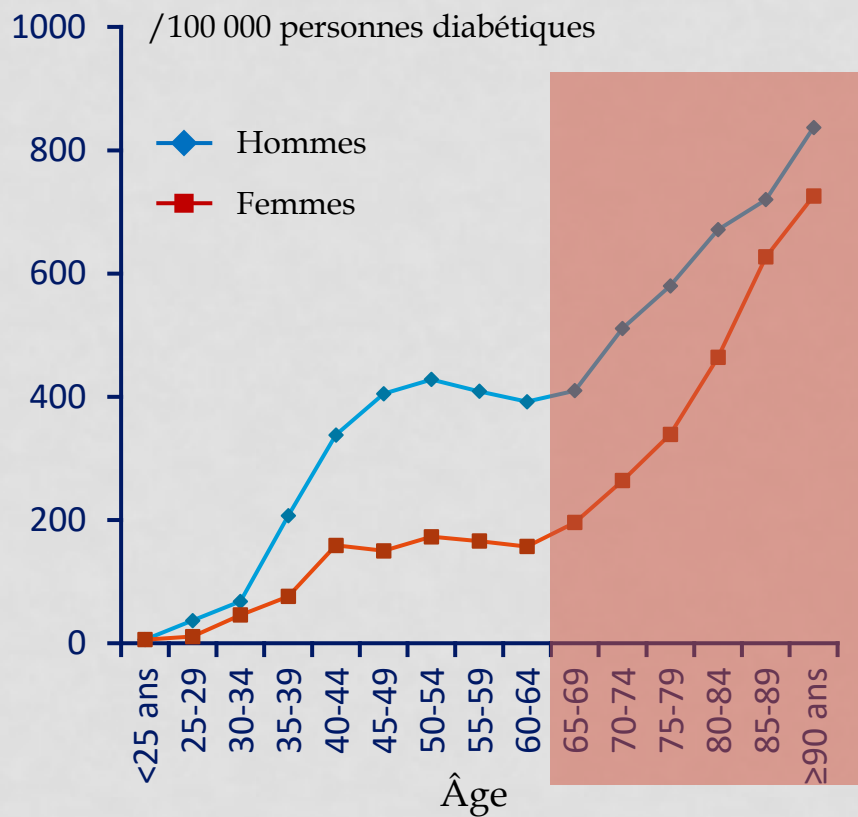
COMPLICATIONS DU DIABETE

- x par 8 le risque d'amputation => **1ère** cause d'amputation (hors accidents) avec 8.000 cas par an en France ; **5 à 10 %** des diabétiques sont ou seront amputés de l'orteil, du pied ou de la jambe.
- x par 8 le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral => **2ème** cause d'accidents cardio-vasculaires
- x par 9 le risque de dialyse pour insuffisance rénale terminale => **25%** IRC.
- **1ère** cause de cécité chez l'adulte. **2%** des diabétiques sont aveugles
- Impact dramatique sur la qualité de vie et notamment en cas de neuropathie sévère ;

INCIDENCE DES COMPLICATIONS CV CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES FRANÇAIS EN 2013

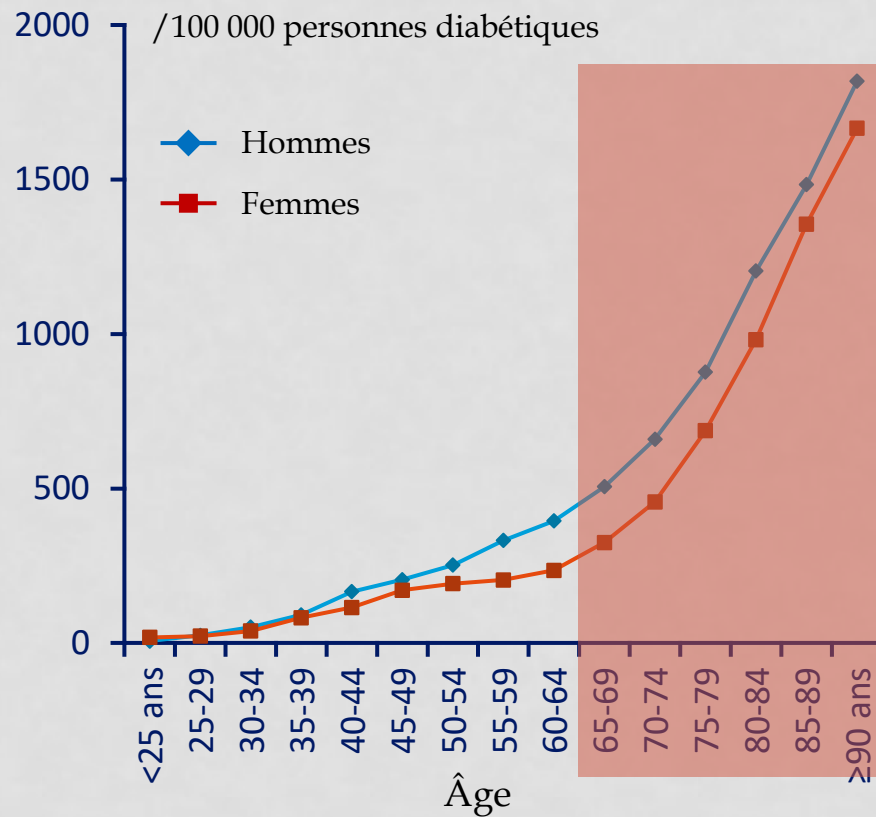
Infarctus du myocarde

Incidence:
382 /100 000



AVC

Incidence:
559 /100 000



TRAITEMENTS NON INSULINIQUE

CAS CLINIQUE

CAS CLINIQUE



Mr H. Homme de 79ans. HbA1c à 8.9%. IMC à 29

- HTA et dyslipidémie traitées. TA 154/73mmHg LDL-c 0,82g/l
 - Ancien tabagisme, sevré
 - Diabète de type 2 diagnostiqué il y a 15ans sous gliclazide 120mg par jour, januvia 100mg par jour et metformine 500mg matin et soir.
 - Insuffisance rénale chronique stade G2b-G3.
 - AOMI avec angioplastie artère plantaire gauche 06/2013. Angioplastie tibiale antérieure G et tentative de dilatation artère plantaire 10/2015. Ischémique aigue du MIG prise en charge par angioplastie (2 endoprothèses) en 2018. Suivi par chirurgien vasculaire/angiologue.
- ...>Suivi actuel en HDJ pour troubles cognitifs avec probable début de démence vasculaire.

LE PATIENT DIABETIQUE

OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE DES DIABETIQUES:

- normalisation de la glycémie
- évaluation et correction des facteurs de risque cardiovasculaire
- évaluation et prévention du risque rénal
- choix thérapeutiques personnalisés, concertés et adaptés

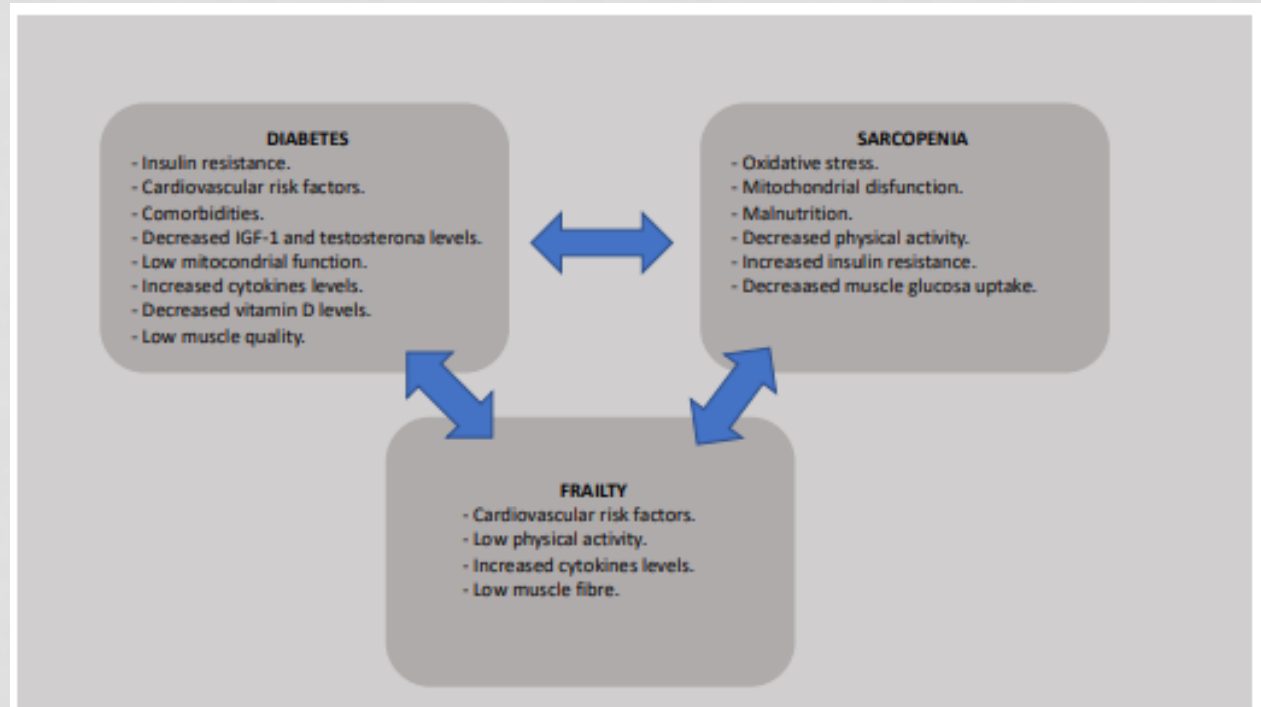


Table 1. Fried's Frailty Criteria.

Findings
Involuntary weight loss of 10 lbs or more in the last six months.
Reduced grip strength.
Difficulty initiation movements,
Reduced walking speed.
Fatigue.

Frailty scale: Fit (no abnormalities), Pre-frail (2 abnormalities or less), Frail (3 or more abnormalities).

TRAITEMENTS POUR LE DIABETE

UNE NOUVELLE ÈRE

MECANISME D'ACTION DES MOLECULES-HORS INSULINE

Biguanides

Diminuent la production hépatique du glucose et augmentent sa captation par les tissus

Diminuent l'insulinorésistance



Inhibiteurs de l' α -glucosidase

Retardent la digestion et l'absorption du glucose intestinal



Sulfamides et glinides

Augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques



Inhibiteurs de la DPP-4

Prolongent l'action de la GLP-1 endogène stimulant la sécrétion d'insuline
Suppriment la sécrétion de glucagon



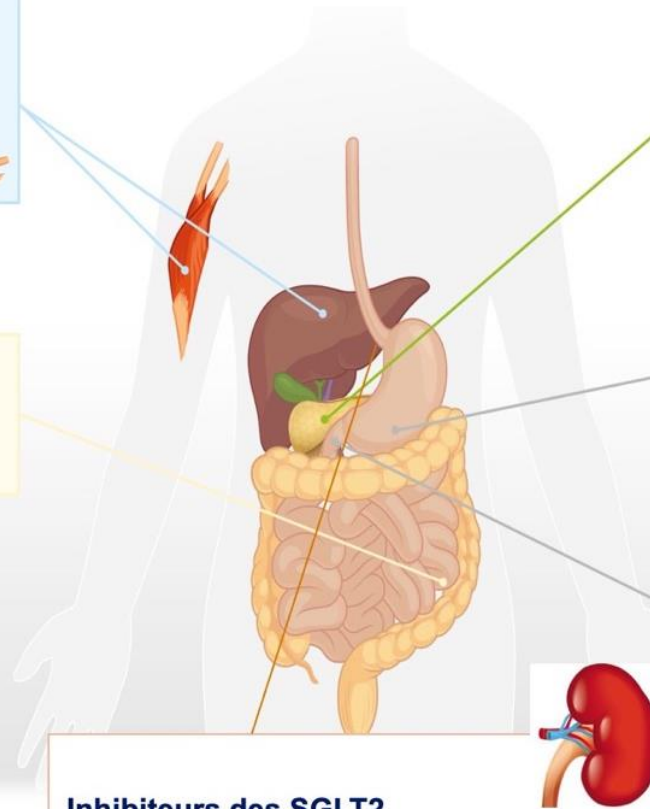
Analogues du GLP-1

Améliorent la sécrétion d'insuline glucose dépendante
Suppriment la sécrétion de glucagon
Ralentissent la vidange gastrique



Inhibiteurs des SGLT2

Diminuent la réabsorption rénale du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation générale



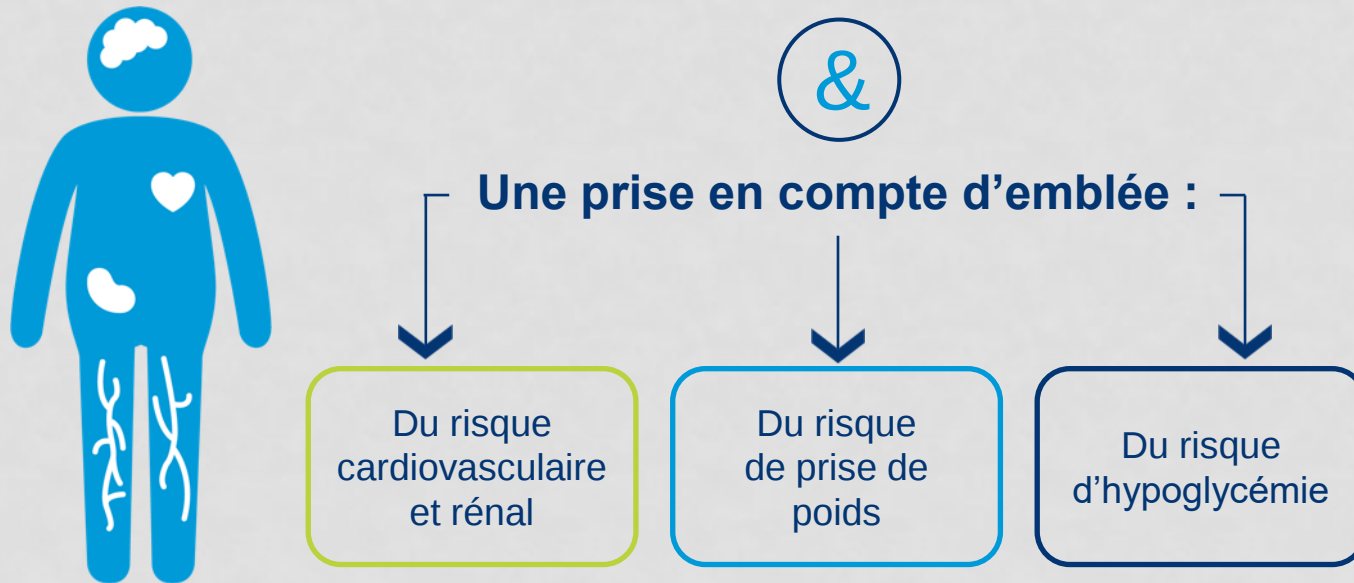
TRAITEMENTS NON INSULINIQUES

	Efficacité sur la baisse de la glycémie	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Modalité d'administration	Bénéfices CV en cas de maladie CV avérée		Progression de la maladie rénale	Principaux effets indésirables
					IDM, AVC ou décès CV	IC		
Metformine	↓↓ Baisse 0,5 à 1% HbA1c	Non	↔ (ou ↓ modeste)	Comprimés 2 à 3 prises/jour	Sécurité démontrée		Absence de données	Effets digestifs fréquents (diarrhées, douleurs abdominales...)
Sulfamides et glinides	↓↓	Oui + (glibendamide ++)	↑	Comprimés 1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour glimépiride	(si IC NYHA I ou II)	Absence de données	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	↓	Non	↔	Comprimés 3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose (si IC NYHA I ou II)		Absence de données	Effets digestifs très fréquents (flatulences)
Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)	↓↓ Baisse 0,5 à 1% HbA1c	Non	↔	Comprimés 1 à 2 prises/jour	Sécurité démontrée	Sécurité démontrée pour sitagliptine Risque potentiel pour saxagliptine	Effet neutre	Risque très rare de pancréatite aiguë et d'arthralgies
Inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines)	↓↓ Baisse jusqu'à 1% HbA1c	Non	↓↓	Comprimés 1 prise/jour	Bénéfices démontrés		Bénéfices sur la fonction rénale et l'albuminurie démontrés	Mycoses génitales Polyurie Déplétion volémique Risque rare d'acido-cétose Risque rare d'amputation (canagliflozine) ? Risque exceptionnel de gangrène de Fournier ?
Agonistes des récepteurs du GLP-1	↓↓↓ Baisse jusqu'à 1,6% HbA1c	Non	↓↓ à ↓↓↓	Injectons sous-cutanées 2/jour à 1/semaine	Bénéfices démontrés pour liraglutide, dulaglutide et niveau de preuve moins élevé pour sémaglutide	Sécurité démontrée si IC NYHA I à III Doute sur la sécurité si FEVG < 40%	Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour liraglutide, dulaglutide et sémaglutide	Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées...) Lithiases vésiculaires

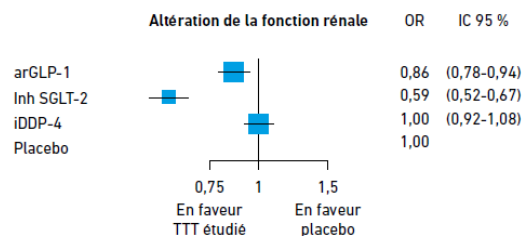
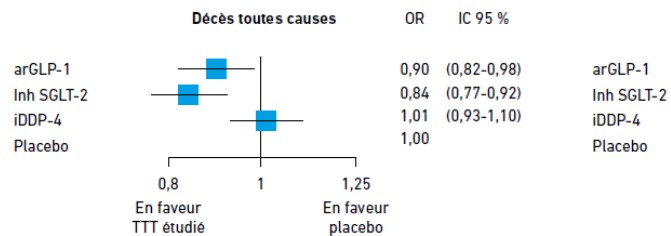
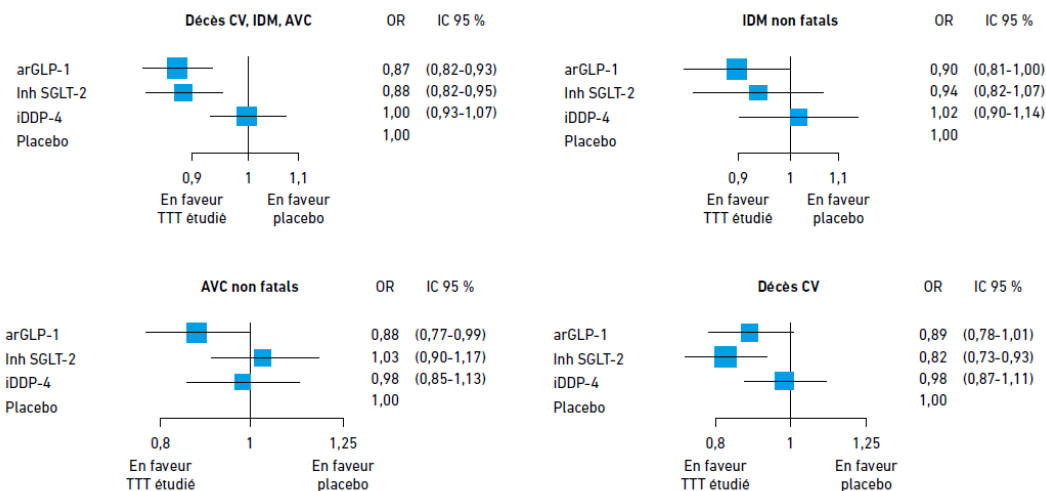
UN NOUVEAU MODÈLE DE PRISE EN CHARGE

CONSENSUS ADA / EASD

Une approche toujours plus centrée sur le patient



SYNTHESE DES ETUDES DE SECURITE CV DES NOUVELLES CLASSES D'ANTIDIABETIQUES



RECOMMANDATIONS ADA-EASD

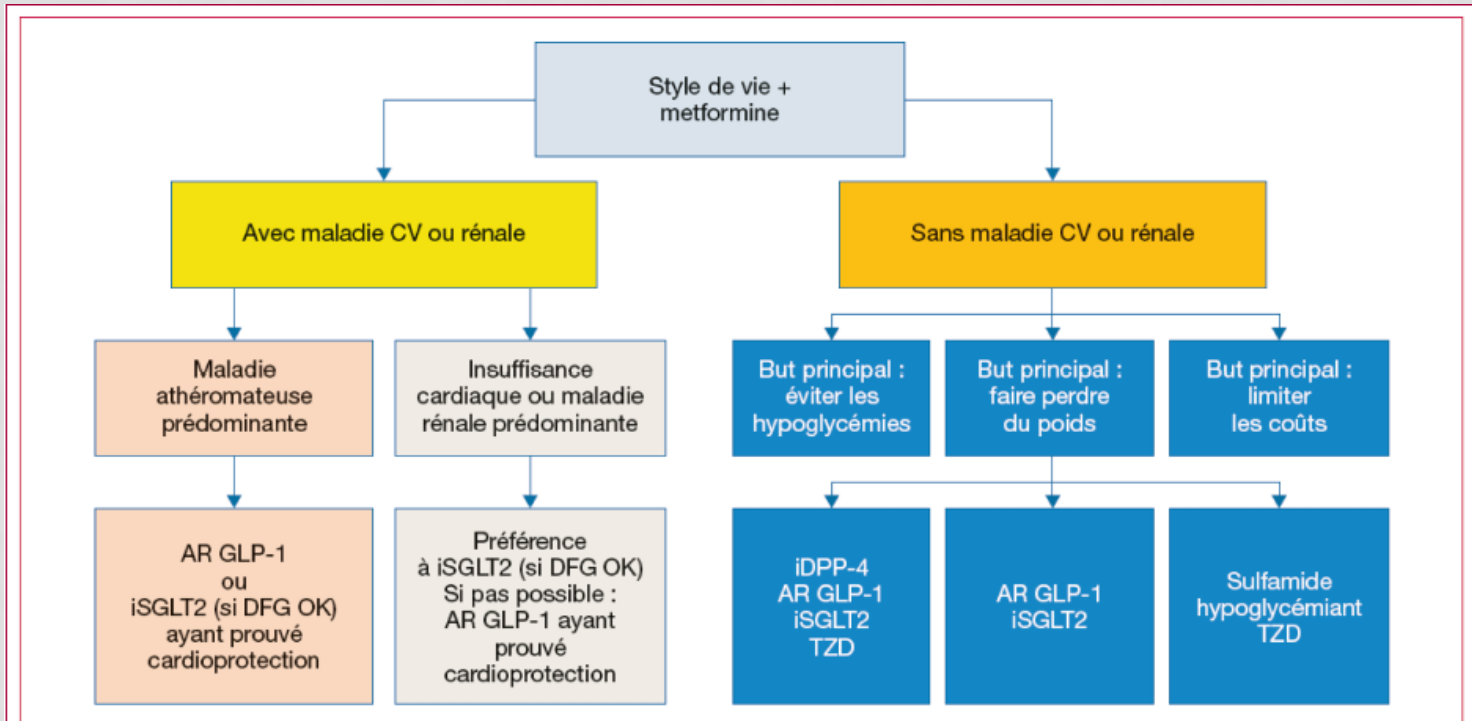


Figure 2. Orientation du choix thérapeutique, après échec de la metformine en monothérapie, en fonction de la présence ou non d'une comorbidité cardiovasculaire ou rénale [adapté du consensus ADA-EASD 2018 ; réf. 7 & 8].

AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* ; CV : cardiovasculaire ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 ; iSGLT2 : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 ; TZD : thiazolidinedione (glitazone).

Figure 1. (extraite de [6]). Orientation du choix thérapeutique... (adapté du consensus ADA-EASD 2018 ; réf [1]).

CHEZ LE SUJET AGE

Etapes principales

Metformine : 1^{re} ligne de traitement après mesures hygiéno-diététiques
Si contre-indication envisager SU de faible risque ou gliptines

• 1^{ère} étape

Tout autre traitement oral selon choix du prescripteur, état de santé (fragilité), risque hypoglycémique, considérations économiques
Si obésité morbide (IMC>35) envisager agoniste GLP1
Si traitements oraux non tolérés envisager insuline basale de longue action ou agoniste GLP1

• 2^{ème} étape

Ajouter une insuline basale ou un analogue du GLP1

• 3^{ème} étape

Eléments clés de réflexion

Étude bénéfices/risques
Discuter de protection cardio-vasculaire et rénal indépendamment de l'effet hypoglycémiant

Prendre en considération
Le risque d'altération de la fonction rénale ou hépatique

Essayer de ne pas mettre l'HbA1c au cœur des objectifs
Prendre en compte
Qualité de vie
Minimiser le risque cardio-vasculaire

Précautions à prendre en cas de fragilité

- Privilégier une glinide si le profil de consommation alimentaire est irrégulier ou s'il y a des troubles cognitifs
- Éviter un inhibiteur des SGLT2 si risque de perte de poids indésirable, déshydratation ou antécédents d'amputation d'orteil
- Attention aux agonistes du GLP1 (perte de poids, anorexie) mais peuvent réduire le risque hypoglycémique
- Pioglitazones, non utilisés en France, effets secondaires++

CAS CLINIQUE MR H

* 15 ans de diabète...

- Sous sulfamides à doses maximales (depuis?)
 - IDPP4
 - METFORMINE
 - IEC/STATINES/KARDEGIC
-
- IMC 29
 - IRC DFG entre 45-60ml/min
 - Maladie vasculaire cérébrale
 - Yeux? Microalbuminurie?

HTA contrôlée?

Dyslipidémie

...>AOMI sévère avec antécédent d'ischémie



METFORMINE

- Large experience Clinique.
- Quelques études spécifiques patients agés
- Ito H et al Efficacy and safety of metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2011 Jan;11(1):55-62
- Peu d'hypoglycémies

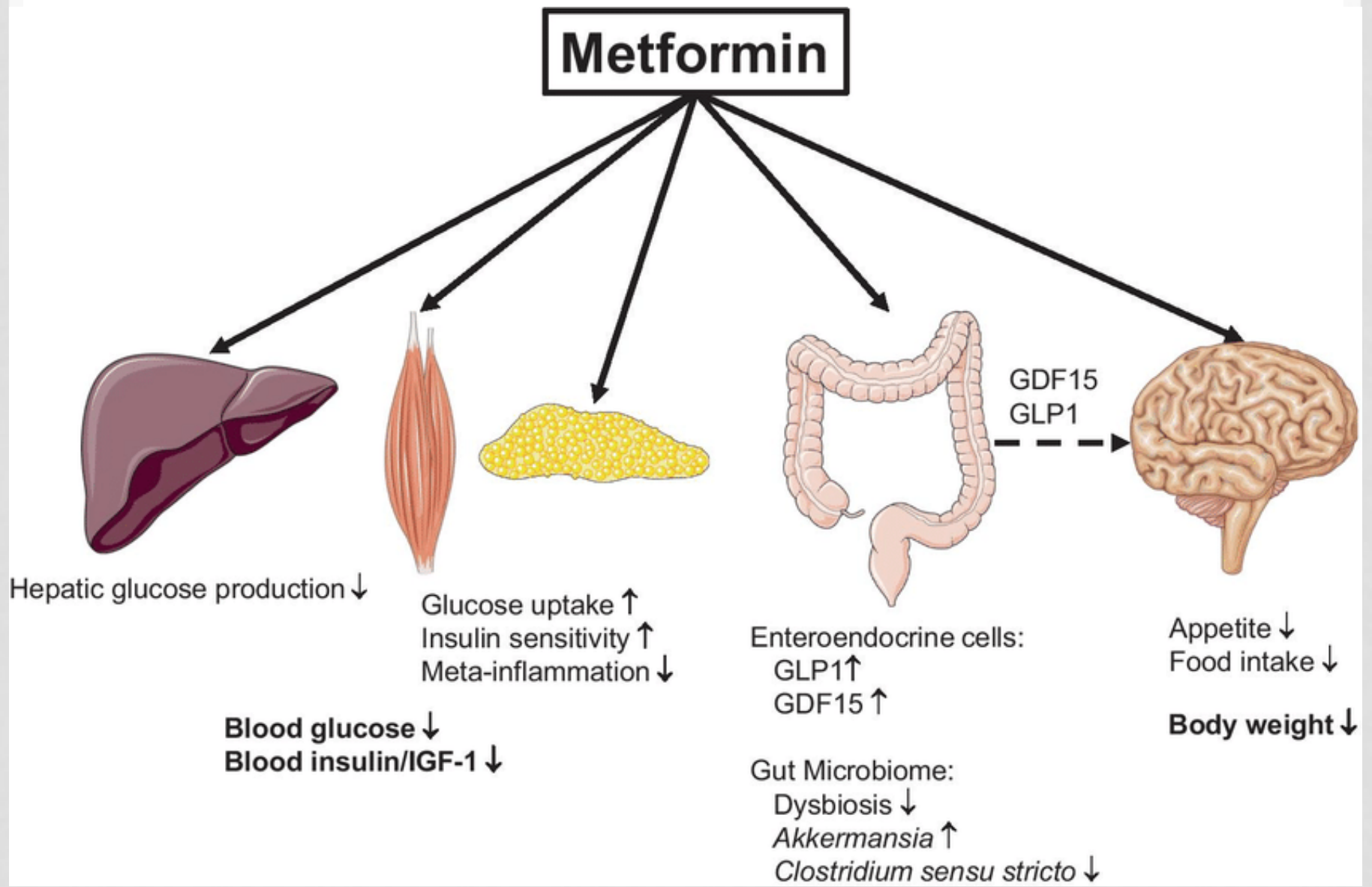
Les études in vivo sur rats pre diabétique montrent:

- Préservation des cels beta: diminution de l'apoptose
- Préservation de la secretion d'insuline induite par le glucose.
- Diminution de la production hépatique de glucose et expression des enzymes de la néoglucogénèse

Huang H et al. Metformin Preserves β -Cell Compensation in Insulin Secretion and Mass Expansion in Prediabetic Nile Rats. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 3;22(1):421.

- EFFETS INDESIRABLES
- Intolerance digestive, dysgeusie, hyporexie, et deficit vitamine B12
- A adapter à fonction rénale
-DFG 40-60ml/min...>1500mg/j et < 30ml/min: stop

Mise en place progressive par pallier de 500mg en 500mg tous les 5/7 jours. A prendre pendant les repas +++



CAS CLINIQUE



ON GARDE LA METFORMINE?

OUI

- Adaptation à fonction rénale
- Education thérapeutique autour de la molécule

Prise avec/milieu les repas

Arrêt de la molécule si: déshydratation, infection intercurrente, infection urinaire, dégradation fonction rénale, etc

INCRETINES

- Hormones intestinales agissant sur les sécrétions d'insuline et de glucagon lors de l'absorption orale de glucose
INtestinal se**CRET**ion **IN**sulin
- GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide 1*):
 - produit par les cellules L du tube digestif distale (iléon et côlon)
dans le DT2 : action préservée, mais sécrétion diminuée
- GIP (*Glucose dependent Insulinotropic Polypeptid*) :
 - produit par les cellules K du tube digestif proximal (duodénum)
dans le DT2 : sécrétion normale, mais action diminuée

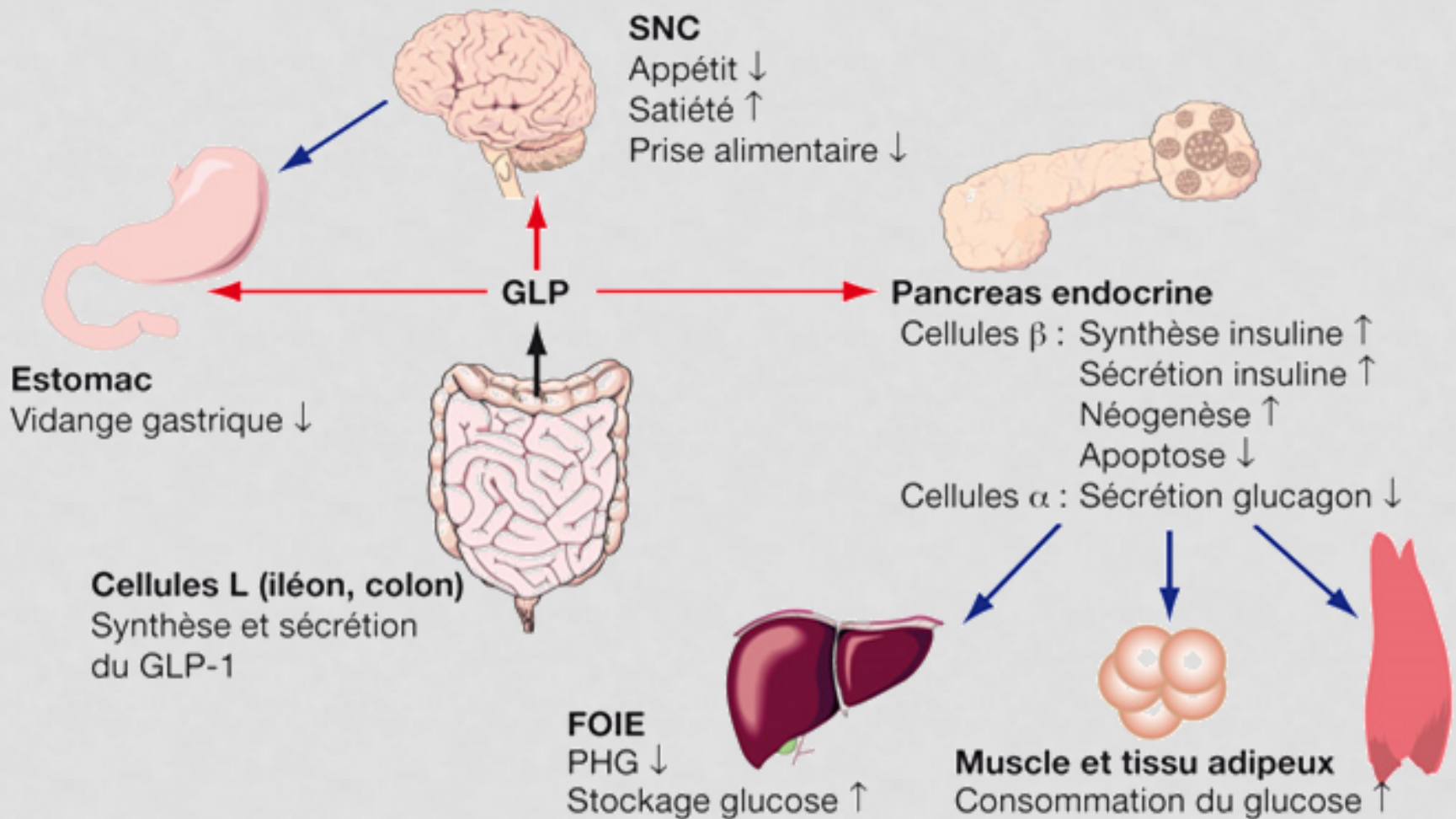
*** Inactivation rapide (en 1 à 2 min) du GLP-1 et du GIP par une enzyme, la DPP-4 (dipeptidyl-peptidase 4)***

INCRETINO-MIMETIQUES

Types de médicaments:

- **INHIBITEUR DE L'ENZYME DPP4** $\Rightarrow$ augmentation de la quantité d'incrétine endogène.
- **ANALOGUES DU GLP-1** $\Rightarrow$ augmentation artificielle activité d'incrétine artificielle.
- **ANALOGUES DU GIP** (en association avec GLP1)

LES INCRETINES



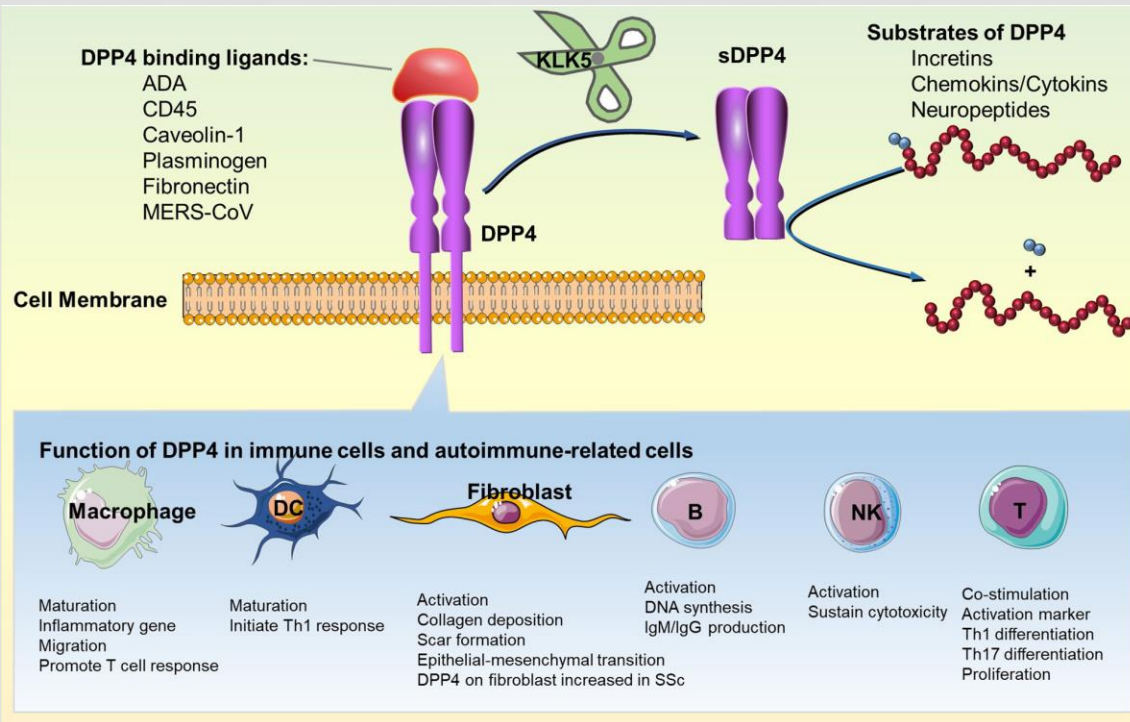
IDPP4

- Effet neutre CV
- Effet neutre sur le poids
- Doses adaptables pour IRC avec DFG jusqu'à 15ml/min
- Pas d'hypoglycémies (sauf association sulfamides/insulines)
- Intérêt?

IDPP4

Famille	Nom commercial	DCI	Posologie	Posologie maximale	Effets secondaires Interactions	Fonction rénale CLAIRANCE	Précautions	Mode d'action Efficacité
INH DPP4	Januvia, Xelevia,	Sitagliptine	50/100 mg	100mg/j	réactions allergiques: cutanés, œdème facial, langue, gorge (Quincke)	CI <50: 50mg/j CI 15-30: 25mg/j	Autorisé > 65 ans Surveiller digoxinémie	inh l'enzyme (DPP4) qui dégrade le GLP-1 (incrétine)
	Galvus	Vildagliptine	50 mg	100mg/j (2cp/j)	Pancréatites? Cancer du pancreas?	CI < 50: 50mg/j CI 15-30: 50mg/j	Contrôler ASAT/ALAT STOP si 3N Autorisé > 65 ans	
INH DPP4	Onglyza	Saxagliptine	5 mg	5mg/j	Risque augmenté d'hypoglycémie en cas d'association sulfamides/insuline	CI < 50: 2.5mg CI 15-30: 2.5mg/j	Métabolisation par CYT P450 (CYP 3A4/5): Adaptation avec kétoconazole, atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir et téliithromycine <u>dose de 2.5mg/j</u>	GLP1: - stimule sécrétion d'insuline induite par glucose (repas) - Inhibe la sécrétion du glucagon - Ralentit vidange gastrique, induit sensation de satiété
	Trajenta	Linagliptine	5mg	5mg/j		Pas d'adaptation		

DPP4 ET SYSTÈME AUTOIMMUN



Huang Jie et al « Emerging Role of Dipeptidyl Peptidase-4 in Autoimmune Disease
 Frontiers in Immunology Pharmacol Ther. 2020

DPP4: marqueur de surface des lymphocytes CD26

- protéine qui lie la désaminase de l'adénosine (ADA): effet costimulation des lymphocytes par l'ADA.

...>expression et regulation de nombreuses fonctions des: CD4(+),CD8(+) T cells, B cells, NK cells, cellule dendritique et macrophages.

...>module de nombreuses cytokines, chimiokines et hormones peptidiques.

- Contribue à la liaison des cellules à la matrice extracellulaire.

Table 2 Summary of the studies that assessed risk of overall autoimmune diseases in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor users

Ref.	Population	Study design	Composite outcome	Individual autoimmune disease outcome
Kridin <i>et al</i> [36], 2018	T2DM patients receiving DPP-4i (<i>n</i> = 283) vs matched controls (<i>n</i> = 5660)	Cross-sectional retrospective study using patient database	OR 1.44 (95%CI: 1.06–1.96) for any disease from the cluster of AD (Crohn's disease, psoriasis, Hashimoto's thyroiditis, MS, ulcerative colitis)	Crohn's disease OR 3.56 (95%CI: 1.04–12.21). Psoriasis OR 2.12 (95%CI: 0.99–4.66). Hashimoto's thyroiditis OR 1.38 (95%CI: 1.00–1.91). No difference in the following ADs: Addison's disease, Arthropathy, Celiac disease, Idiopathic thrombocytopenic Purpura, Myasthenia gravis, Pernicious anaemia, RA, Sarcoidosis, Scleroderma, SLE
Noguchi <i>et al</i> [37], 2019	Diabetes patients receiving DPP-4i and other antidiabetic drugs (<i>n</i> = 38887)	Adverse Drug Event Report database analysis	PRR 4.09 for overall autoimmune disease	Increased risk was noted in the following AD: RA, pemphigoid, autoimmune pancreatitis, and polymyalgia rheumatica
Chen <i>et al</i> [38], 2020	T2DM patients (age ≥ 20 yr) receiving DPP-4i vs non-DPP-4i medications (<i>n</i> = 387099 in each group)	Retrospective cohort study using insurance claim data	HR 0.56 (95%CI: 0.53–0.60) for overall AD like RA, SLE, IBD, Sjogren syndrome, psoriasis and ankylosing spondylitis	RA: HR 0.56 (95%CI: 0.46–0.68). Psoriasis: HR 0.56 (95%CI: 0.52–0.61). Ankylosing spondylitis: HR 0.56 (95%CI: 0.50–0.63). SLE: HR 0.55 (95%CI: 0.35–0.88). IBD: HR 0.66 (95%CI: 0.11–3.95). Sjogren syndrome: HR 0.58 (95%CI: 0.46–0.75)
Kim <i>et al</i> [39], 2015	T2DM patients (age ≥ 40 yr) started on DPP-4i as a part of combination therapy (<i>n</i> = 73928) vs non-DPP-4i combination therapy (<i>n</i> = 163062)	Cohort study using insurance claim data	HR 0.68 (95%CI: 0.52–0.89) for AD like RA, SLE, psoriasis, psoriatic arthritis, MS and IBD	RA: HR 0.66, (95%CI: 0.44–0.99). Other AD (excluding RA): HR 0.73 (95%CI: 0.51–1.03)
Seong <i>et al</i> [40], 2019	New T2DM patients (age ≥ 18 yr) using DPP-4i (<i>n</i> = 497619) or non-DPP-4i (<i>n</i> = 643165) oral combination therapy	Active comparator new-user cohort study	aHR 0.82 (95%CI: 0.68–0.99) for AD like RA, IBD, MS and SLE	RA: aHR 0.67 (95%CI: 0.49–0.92). IBD: aHR 0.81 (95%CI: 0.61–1.08). SLE + MS: aHR 0.67 (95%CI: 0.37–1.19)

CAS CLINIQUE



ON GARDE LE iDPP4?

NON

ANALOGUE GLP1



VICTOZA Liraglutide

0,6mg
1,2mg
1,8mg

1 inj sc par jour

Aiguilles à prescrire

10 doses 1,8mg



TRULICITY Dulaglutide

0,75mg
1,5mg
3mg
4,5mg

1 inj sc par semaine
1 stylo par semaine



OZEMPIC Sémaglutide

0,25mg
0,5mg
1mg

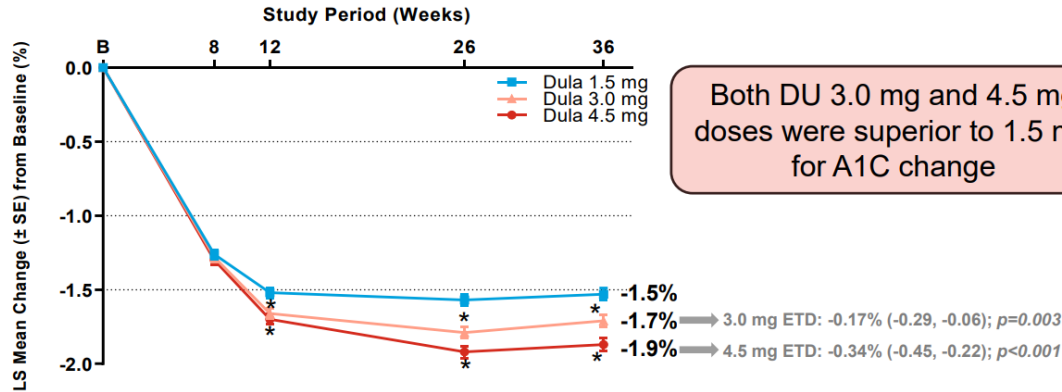
1 inj sc par semaine

Aiguilles dans la boîte

1 stylo par mois

EFFET HBA1C ET POIDS

Baseline A1C = 8.6%



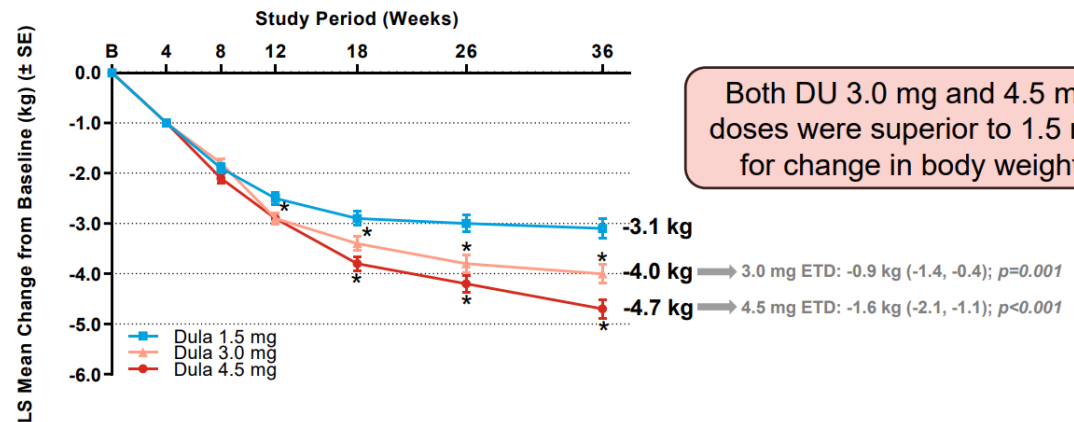
Data presented are LS mean ± SE, "on-treatment without rescue medication" (efficacy estimand)

* $p<0.05$ vs dulaglutide 1.5 mg, respectively.

MMRM analysis. Abbreviations: A1C = glycated hemoglobin; B = baseline; LS = least-squares; ETD, estimated treatment difference vs. 1.5 mg at 36 weeks.

10

Baseline body weight = 95.9 kg



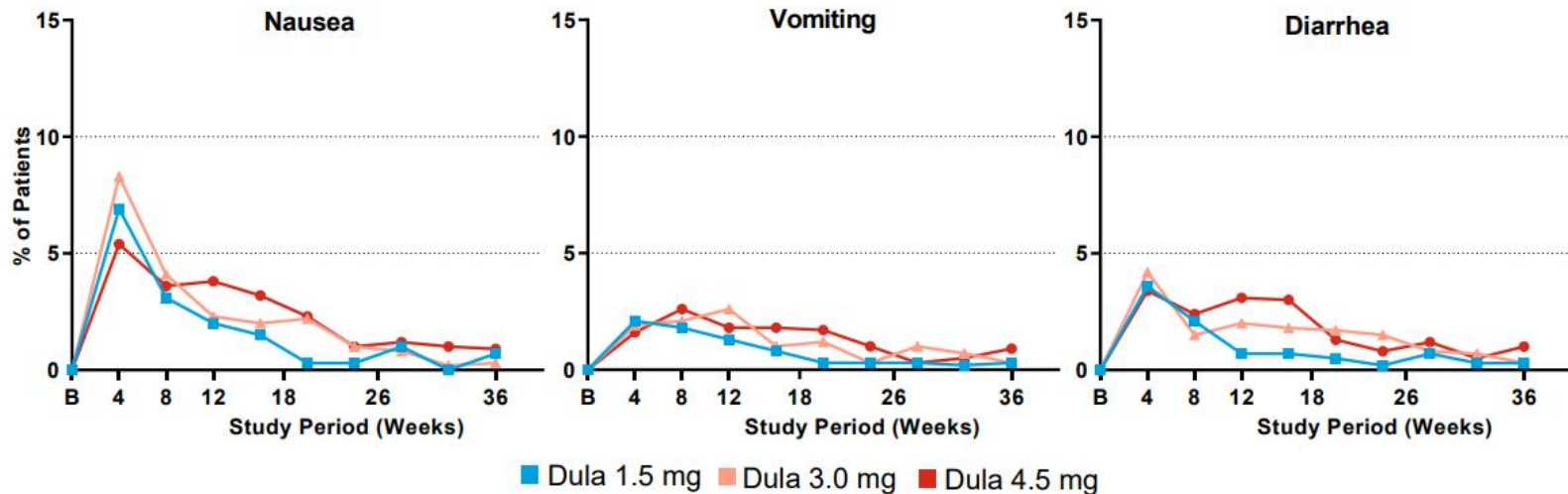
Data presented are LS mean ± SE, "on-treatment without rescue medication" (efficacy estimand)

* $p<0.05$ vs dulaglutide 1.5 mg

MMRM analysis. Abbreviations: A1C = glycated hemoglobin; B = baseline; LS = least-squares; ETD, estimated treatment difference vs. 1.5 mg at 36 weeks.

13

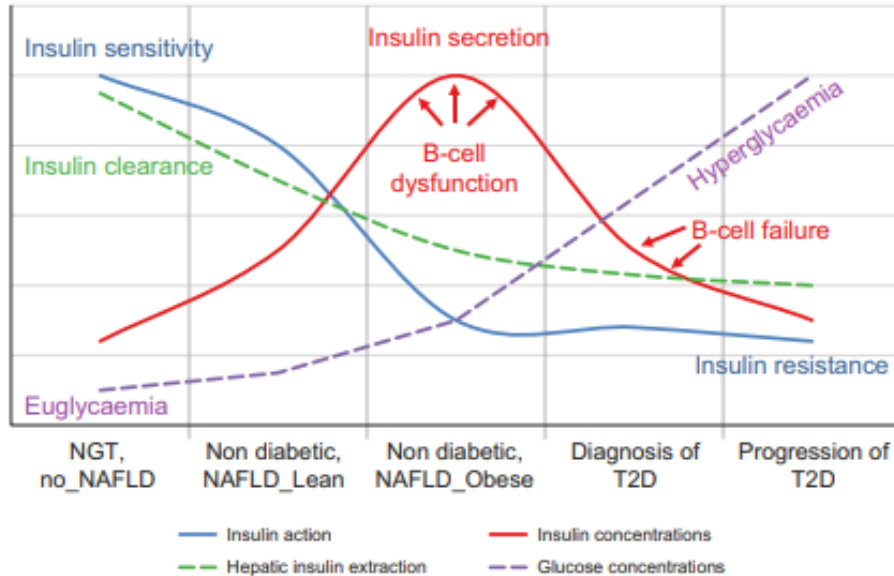
EFFETS INDESIRABLES



- Across all doses, incidence of common GI events were highest after treatment initiation and tended to wane over time.
- Nearly all (>95% for each) of these GI events were mild-to-moderate in severity.

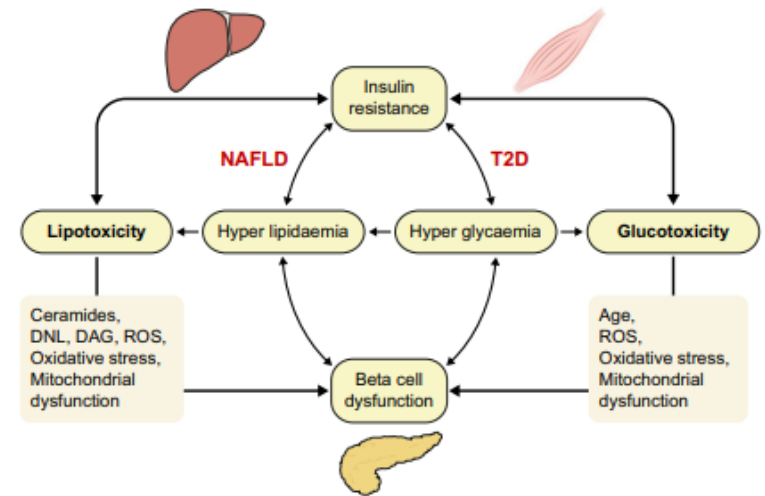
Abbreviations: B = baseline; Dula = dulaglutide; GI = gastrointestinal

ANALOGUES GLP-1 ET FOIE



From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options

Amalia Gastaldelli,^{1,*} Kenneth Cusi^{2,*}



- Etude LEAN: première étude (VICTOZA)

Semaglutide quotidien (0,4mg/jour).

Biopsies 72 semaines

- Diminution stéatose
- Diminution NASH (histologiquement)
- Pas d'effet sur la fibrose

CAS CLINIQUE



ANALOGUE GLP1?

OUI

Lequel?

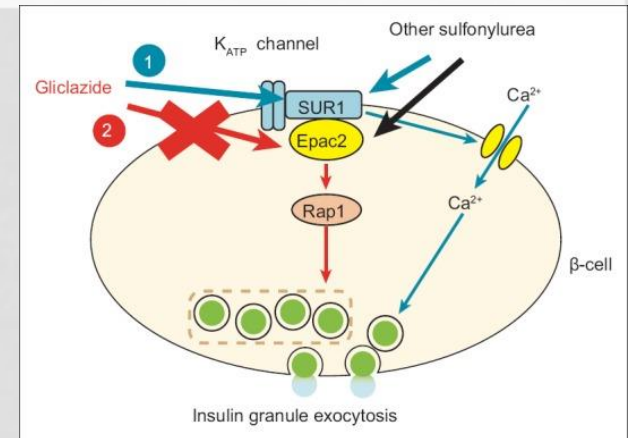
- Effet retard intéressant?
- Perte de poids?
- Doses adaptables?
- Combinaison avec insuline?



INSULINO-SECRETEURS

SULFAMIDES:

- Associées à augmentation de: IDM, démence, fragilité, hypoglycémies asymptomatiques.
- Prise de poids.
- Aucun bénéfice CV.
- Action LP dangereuse.



**A EVITER CHEZ LES PATIENTS AGES
> 75 ans**

GLINIDES?

REPAGLINIDE 0,5/1/2mg

Action courte < 2hrs

Doses adaptables aux repas

Intéressant chez: pancréatopathie (OH), insuffisants rénaux avec réserve insulinique, patients âgés

- Recueil alimentaire auprès des patients/entourage: quel repas est le plus riche en glucides (matin?midi?soir?)
- Faire un control glycémique intensif pendant 3-5 jours (ou FSL pro)

RESULTATS GLYCEMIQUES MR H

GLYCEMIES	MATIN	MIDI	SOIR	COUCHER
Lundi	1,89		2,08	2,05
Mardi		2,22	1,85	2,02
Mercredi	1,98	2,10		1,98
Jeudi	1,95		2,28	
Vendredi	2,02		1,96	1,99
Samedi	1,93		3,45	2,98



Gouter
avec petits
enfants

CAS CLINIQUE



ON GARDE LE GLICLAZIDE? **NON**

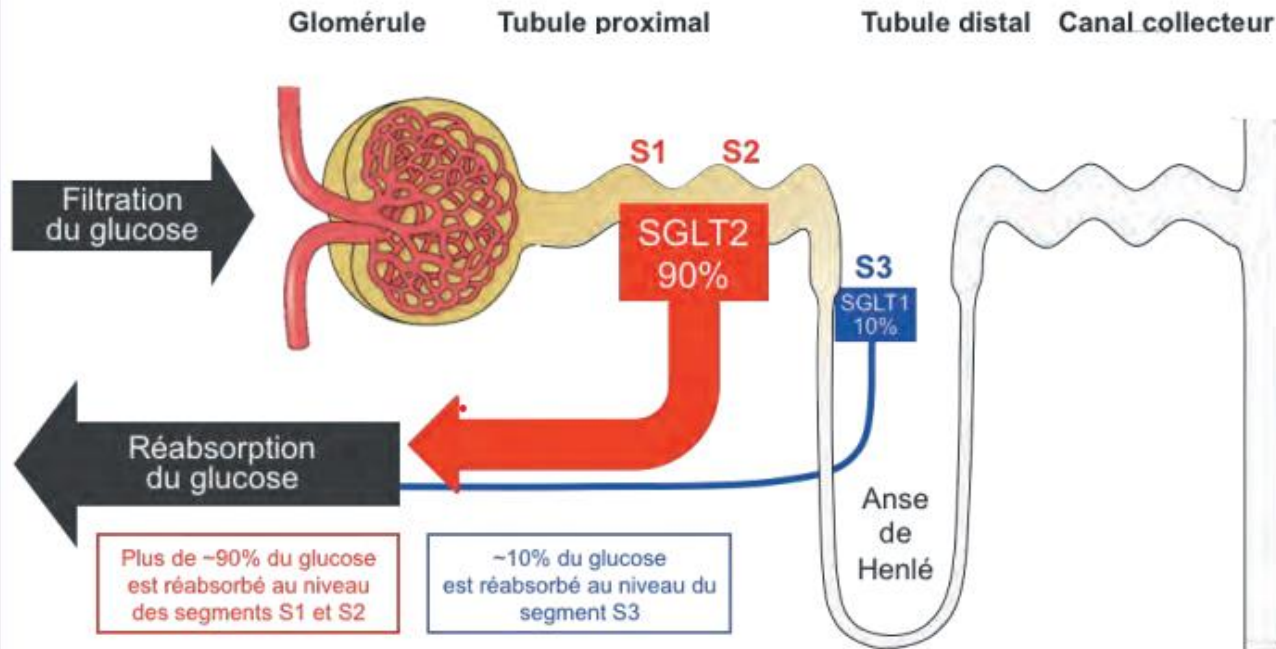
REPAGLINIDE? **PLUTÔT OUI**

Matin: commencer 2mg et réévaluer

Midi 1mg

Soir 0,5mg

LES ISGLT2

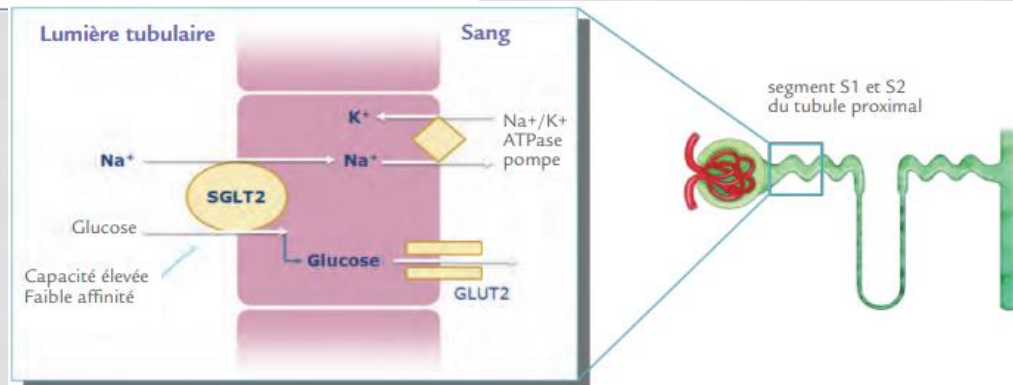


180 g de glucose sont filtrés de la circulation par les glomérules rénaux.

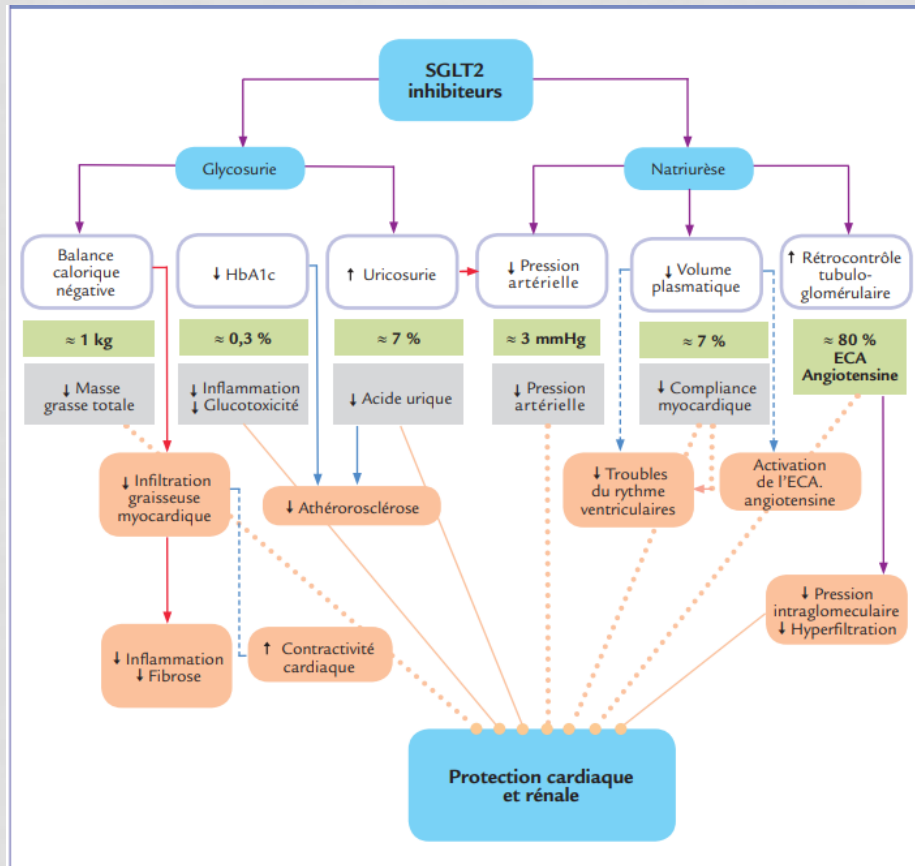
Le glucose est réabsorbée dans le sang au travers des tubules proximaux tant que la glycémie reste $< 180 \text{ mg/dL}$ (< 200 à 220 mg/dL chez les patients diabétiques)

Sodium Glucose Transporter 2 et GLUT 2

Sodium Glucose Transporter 1 et GLUT 1



ISGLT2



A Penforis et al « Les Inhibiteurs du SGLT2 » revue CORDIAM sept 2016.

RENAL

- ↓ Stress des cels tubulaires (glucotoxicité)
- ↓ Restore production érythropoïétine
- ↑ Hématocrite et diffusion O₂.
- ↓ Pression intraglomérulaire et hyperfiltration

CARDIAQUE

- ↓ Volume extravasculaire et préserve volume intravasculaire.

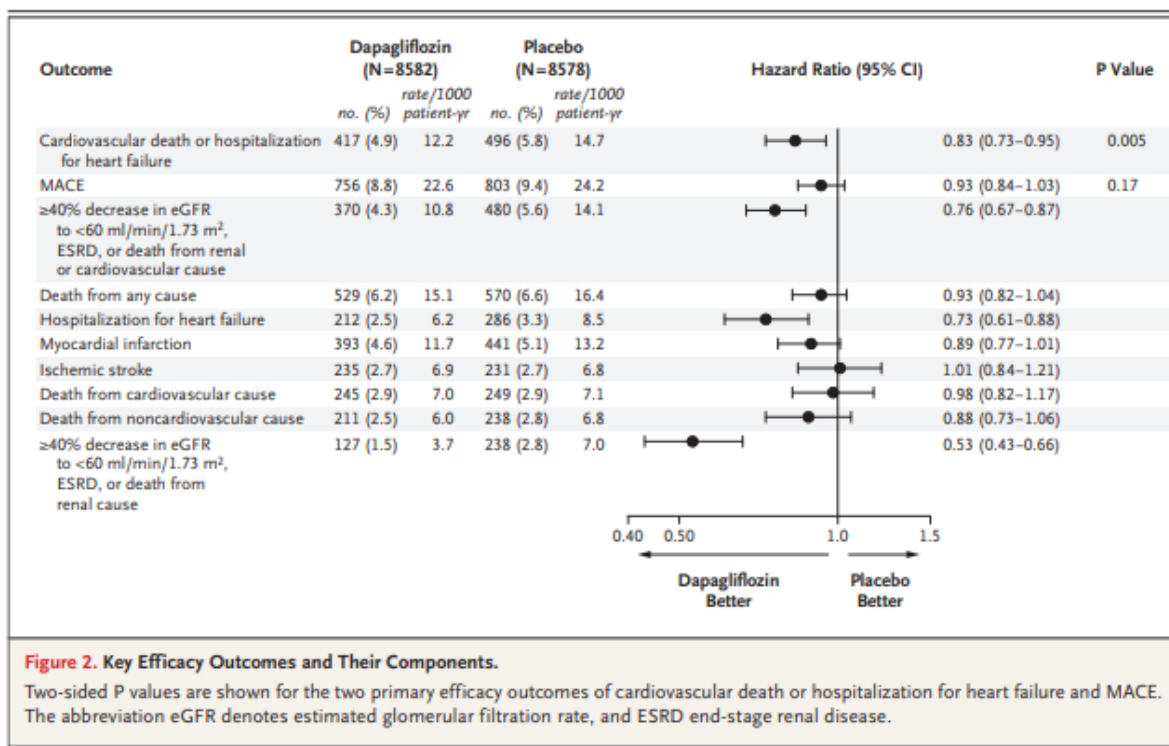
METABOLIQUE

- ↑ TG/Augmentation HDL-c (LDL-c augmentés?)
- ↑ de la lipolyse/oxydation des AG...> céto-genèse

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon, E.T. Kato, A. Cahn, M.G. Silverman, T.A. Zelniker, J.F. Kuder, S.A. Murphy, D.L. Bhatt, L.A. Leiter, D.K. McGuire, J.P.H. Wilding, C.T. Ruff, I.A.M. Gause-Nilsson, M. Fredriksson, P.A. Johansson, A.-M. Langkilde, and M.S. Sabatine, for the DECLARE-TIMI 58 Investigators*



EFFETS INDESIRABLES

 @NWiegley	EMPA-REG N= 7020 Cohort: DM2, eGFR 74.1, UACR: ~60% < 30 mg/g Duration: 3.1 years Empagliflozin vs placebo Event rate %	CANVAS N= 10142 Cohort: DM2, eGFR 76.5, UACR: 70% < 30 mg/g Duration: 2.4 years Canagliflozin vs placebo Event rate per 1000 pt-yr	CREDENCE N= 4401 Cohort: DM2, eGFR 56.2 +/- 18.2 Mean UACR: 927 mg/g Duration: 2.6 years Canagliflozin vs placebo Event rate per 1000 pt-yr	DECLARE-TIMI N= 17160 Cohort: DM2, eGFR 85.4 +/- 16 UACR: NA Duration: 4.2 years Dapagliflozin vs placebo Event rate %	DAPA-HF N= 4744 Cohort: DM2 and non-DM, eGFR 66 +/- 19.6; UACR NA Duration: 18.2 months Dapagliflozin vs placebo Event rate %	DAPA-CKD N= 4304 Cohort: DM2 & non-DM; eGFR 43.1+/-12.4; UACR 949 mg/g Duration: 2.4 years Dapagliflozin vs placebo Event rate %
Hypoglycemia	No difference (1.3 vs 1.5)	No difference	No difference	No difference	No difference (0.2 vs 0.2)	More in placebo (0.7 vs 1.3)
DKA	Rare No Difference (0.1 vs < 0.1)	Rare higher in CANA (0.6 vs 0.3)	Rare higher in CANA (2.2 vs 0.2)	Rare higher in DAPA (0.3 vs. 0.1)	Rare 3 cases in DAPA (0.1 vs 0)	Rare 0 in DAPA; 2 in placebo
UTI	No difference Complicated (1.7 vs 1.8) Uncomplicated (18.1 vs 18)	No difference (40 vs 37)	No difference (48 vs 45)	No difference (1.5 vs 1.6)	No difference	No difference
Genital mycotic infections	Higher in EMPA (6.4 vs 1.8)	Higher in CANA (69 vs 18)	Higher in CANA Men (8.4 vs 0.9) Women (12.6 vs 6.1)	Higher in DAPA Uncomplicated (0.9 vs 0.1) 6 cases- Fournier gangrene (1 in DAPA; 5 in placebo)	No difference (0 vs <0.1%) 1 case- Fournier gangrene (0 in DAPA; 1 in placebo)	No difference (0 vs <0.1%) 1 case-m Fournier gangrene (0 in DAPA; 1 in placebo)
Bone fracture	No difference (3.8 vs 3.9)	Higher in CANA (15.4 vs 11.9)	No difference (11.8 vs 12.1)	No difference (5.3 vs 5.1)	No difference (2.1 vs 2.1)	Higher in DAPA (4% vs 3.2%)
Limb amputation	No difference	higher in CANA (6.3 vs 3.4)	No difference (12.3 vs 11.2)	No difference (1.4 vs 1.3)	No difference (0.5 vs 0.5)	No difference (1.6 vs 1.8)

INDICATIONS

<u>MOLECULE</u>	NOM COMMERCIAL	INDICATIONS	FONCTION RENALE
<u>Empagliflozine</u> Association metformine	JARDIANCE 10mg ou 25mg	DT2	DFG ≥ 60ml/min jusqu'à 45ml/min.
	SYNJARDY 12.5 mg/1000mg SYNJARDY 5 mg/1000 mg	IC chronique FEVG < 40% IC chronique FEVG > 40% MRC * (marquage CE)	DFG ≥ 20 ml/min pour initiation
<u>Dapagliflozine</u> Association metformine	FORXIGA 10mg	DT2	DFG ≥ 25 ml/min pour initiation
	XIGDUO 5mg/1000mg	IC à FEVG réduite et préservée MRC	DFG 25 et 75 mL/min et rapport albumine/créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g

Table 4: Prevalence of genital infection in Type 2 diabetes mellitus patients on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors therapy

SGLT2 inhibitor	Study	Total study population (n)	Test dosage	Incidence of genital infection
Dapagliflozin	Yabe <i>et al.</i> ^[14]	16,664	Not available	2.46%-4.99%
	Johnsson <i>et al.</i> ^[13]	4545	2.5 mg (n=814), 5 mg (n=1145), or 10 mg (n=1193)	4.1% (2.5 mg), 5.7%(5 mg), 4.8% (10mg)
	Bailey <i>et al.</i> ^[16]	546	2.5 mg (n=137), 5 mg, (n=137), or 10 mg (n=135)	8% (2.5 mg), 13% (5 mg), 9% (10 mg)
	Wan Seman <i>et al.</i> ^[27]	110	10 mg (n=58)	5.3% (10 mg)
	Kaku <i>et al.</i> ^[28]	279	1 mg (n=59), 2.5 mg (n=56), 5 mg (n=58), or 10 mg (n=52)	0% (1 mg), 1.7% (2.5 mg), 1.7% (5 mg), 0% (10 mg)
Canagliflozin	Prasanna Kumar <i>et al.</i> ^[22]	9439	100 mg (n=3092) or 300 mg (n=3085)	3.4% (100 mg), 4.5% (300 mg)
	Bode <i>et al.</i> ^[20]	714	100 mg (n=241) or 300 mg (n=236)	14.5% (100 mg), 14.45% (300 mg)
Empagliflozin	Zinman <i>et al.</i> ^[24]	6563	10 mg (n=2345) or 25 mg (n=2342)	6.5% (10 mg), 6.3% (25 mg)
	Kim <i>et al.</i> ^[25]	2477	10 mg or 25 mg	4.2% (10 mg), 3.6% (25 mg)

SGLT2: Sodium-glucose cotransporter-2

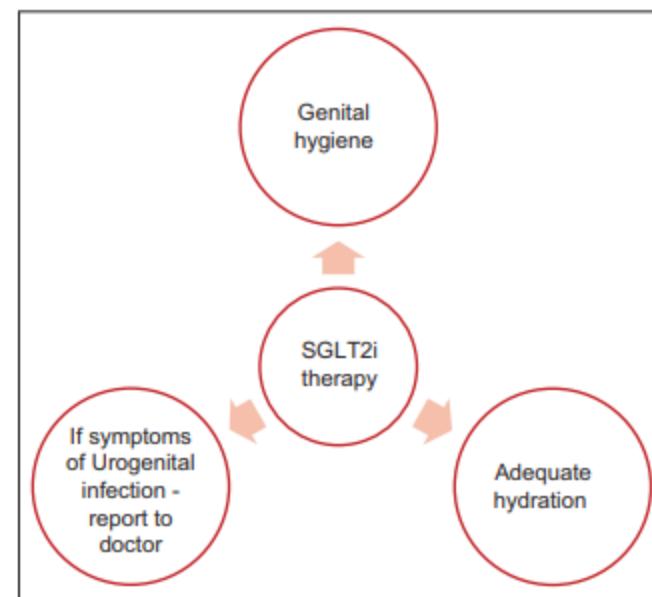


Figure 1: Overview of steps to prevent genital infections

PRECAUTIONS

- IMC < 25 AntiGAD
- Diabète diagnostiqué avant 40 ans AntiGAD
- Diabètes familiaux avec autres atteintes MODY
- Diabète mis sous insuline rapidement AntiGAD
- Pancréatopathie exocrine et endocrine Insulinopénie majeure

CAS CLINIQUE



iSGLT2?

PLUTÔT NON

- Education thérapeutique autour de la molécule indispensable (infections génitales-urinaires à la mise en place)
- Surveillance minutieuse: arrêt si signes déshydratation/infections en cours, avant opération
- Hypovolémie....>hypotension orthostatique/risque de chute
- Perte de poids et calorique importante
- Risque d'hypoglycémies accrues avec glinides-SU/insulines
- Baisse des diurétiques +++ et baisser traitements hypoglycémiants SU-insulines
- Antécédent ischémie membre inférieure...

Identification du prescripteur
GH Sélestat-Obernai
Service : MEDECINE C - HCO
Secrétariat : 03 88 57 55 04 - FAX : 03 88 57 56 85
Prescripteur :
Dr FILIU ELISA

N° RPPS :



10100788636

N° 60-3937

Identification du patient

N° Finess :



670000397

**Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)**

FORXIGA 10mg 1 comprimé le matin

Attention : *arrêt du médicament si infection urinaire sévère, sepsis

*** arrêt du médicament 3 jours avant une chirurgie**

*** arrêt transitoire si diarrhées, déshydratation, fièvre,**

**si symptômes urinaires : brûlures ou douleurs mictionnelles,
urgence urinaire, urines malodorantes et faire un ECBU,**

Kétodistix : une boîte

Faire une bandelette urinaire **en cas de** **nausées ou vomissements ou**
fatigue inhabituelle ou essoufflement inhabituel **ou la présence d'acétone et avertir**
son médecin si présence (la présence de l'acétone) le médicament.

QSP 1 mois

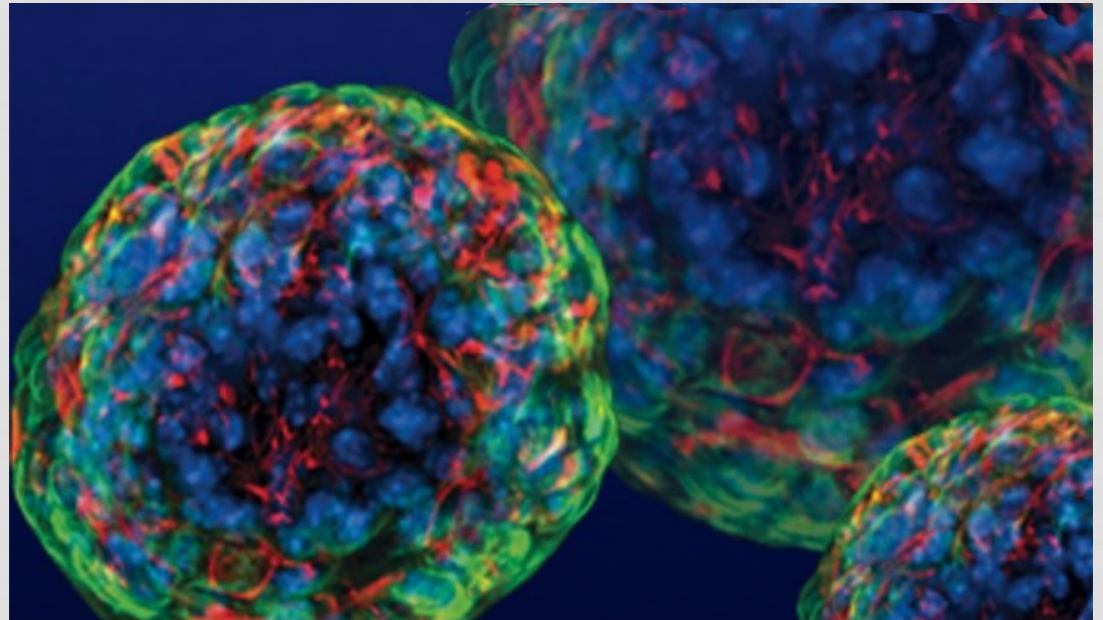
A renouveler 3 fois puis par le médecin traitant

TAKE HOME MESSAGES

- **AGIR DE MANIÈRE PRECOCE: PROTEGER LES CELLULES BETA**
- Individualiser la prise en charge: cible HbA1c/risque hypoglycémie/perte de poids/fragilités présentes
- Prendre en compte les FRCV (maladie CV, maladie rénale) pour évaluer les molécules les plus appropriées
- Connaître les mécanismes d'action des molécules et les effets indésirables.....>éduquer le patient
- Education thérapeutique: IDE, diététicienne
- Introduire une molécule/réévaluer à 3 mois/modifier si besoin



Save the beta Cell



MERCI

DES QUESTIONS?