

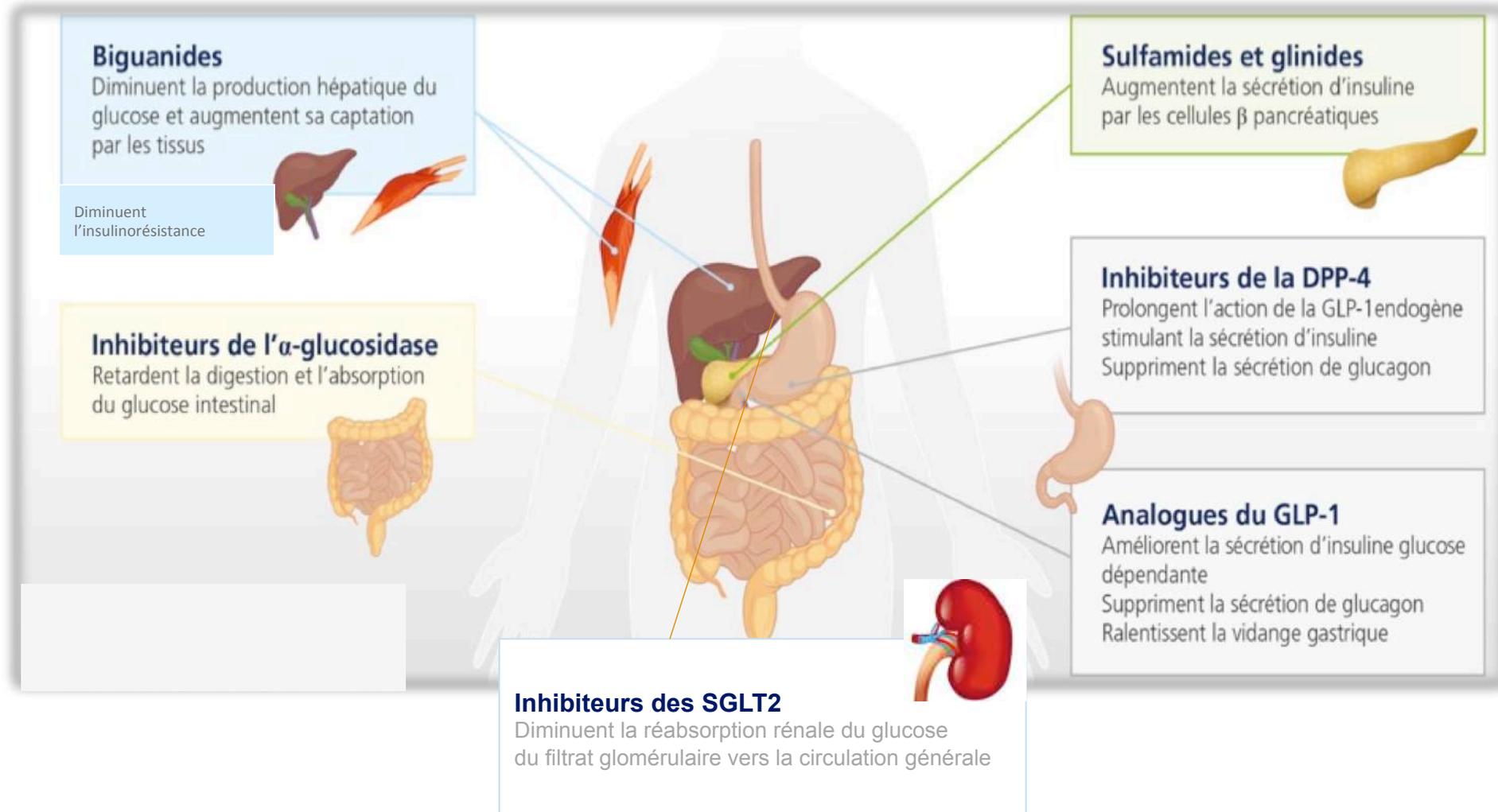
Mécanismes d'action, bénéfices et indications des A-RGLP1 et des iSGLT2

Pr Ariane Sultan

Equipe Nutrition diabète, CHU Montpellier

a-sultan@chu-montpellier.fr

Principaux mécanismes d'action principaux des traitements du DT2 (hors insuline)

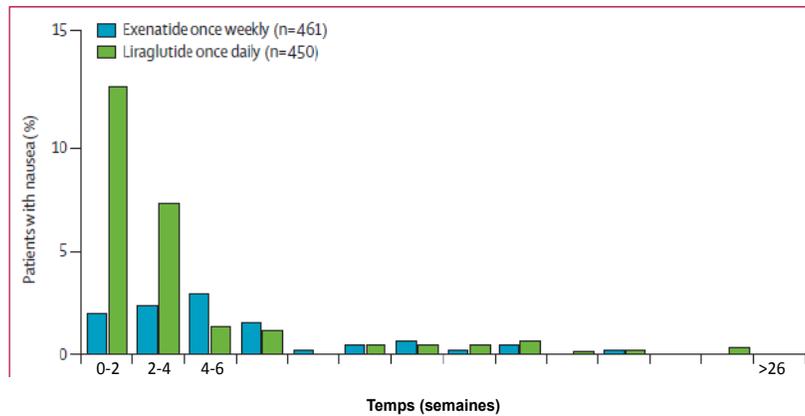


Des modalités pratiques différentes:

	Nombre d'injections par semaine	Utilisation	Injection-stylo	Titration	Aiguille
Exénatide	x 14	Prêt à l'emploi	1 stylo = plusieurs injections	Oui	Visible À manipuler par le patient
Liraglutide	x 7	Prêt à l'emploi	1 stylo = plusieurs injections	Oui	Visible À manipuler par le patient
Exénatide hebdomadaire	x 1	À reconstituer	1 stylo = 1 injection	Pas nécessaire	Visible Pas de manipulation
Dulaglutide	x 1	Prêt à l'emploi	1 stylo = 1 injection	Pas nécessaire	Invisible Pas de manipulation

Quels effets secondaires?

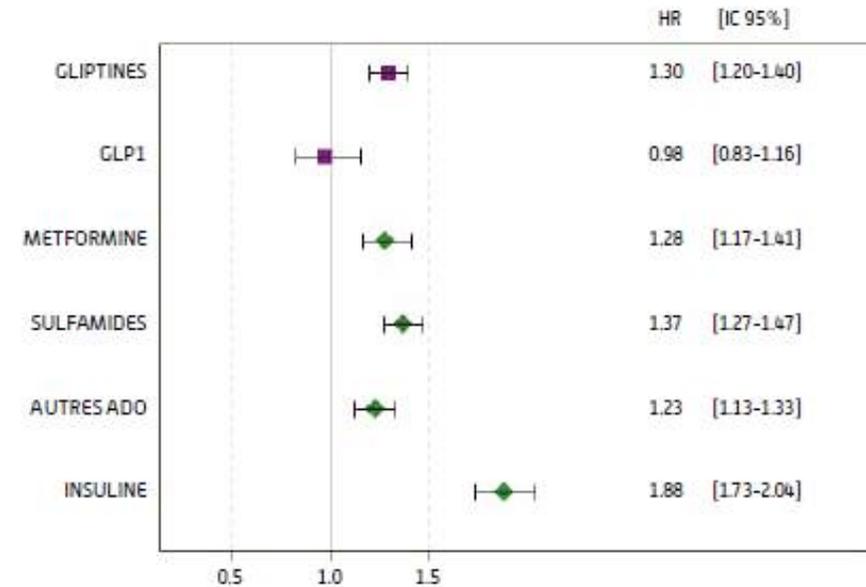
Incidence des nausées



Buse J et al, Lancet 2013 381: 117-24

DURATION-6: Incidence des nausées au cours du temps

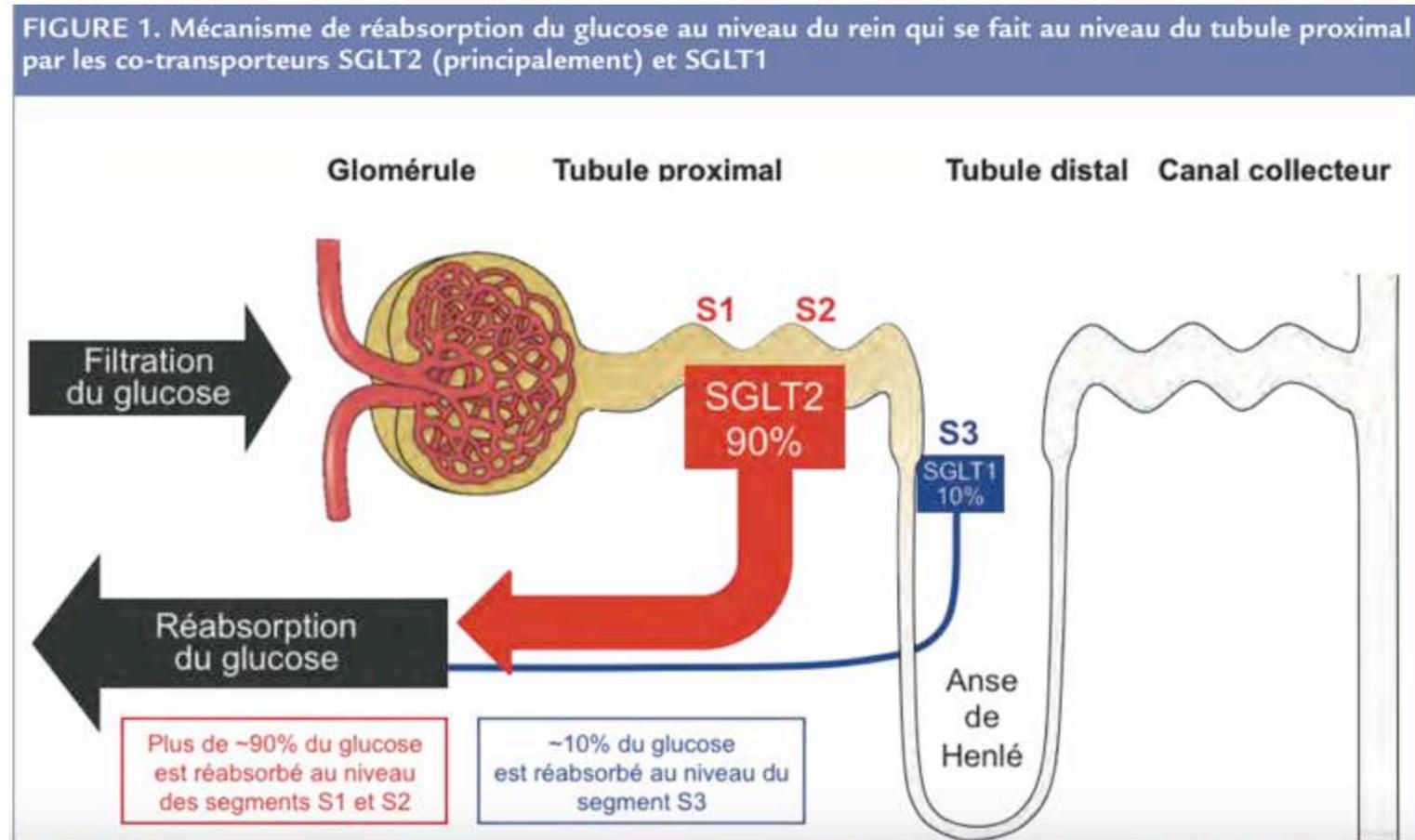
Risque cancer pancréas



CONCLUSION

- L'exposition aux gliptines est associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas uniquement au début du traitement.
- Cette association est du même ordre de grandeur pour les autres traitements antidiabétiques oraux.
- Aucune association n'a été retrouvée avec les GLP-1.
- Nos résultats ne sont pas en faveur d'une association causale entre traitement par incrétinomimétiques et cancer du pancréas.
- Un suivi plus long sera utile pour conforter ces résultats rass

iSGLT2: mécanisme d'action innovant!!



iSGLT2 : effets métaboliques



Glycosurie induite :
70 à 80 g/j⁹



Effets métaboliques iSGLT2¹⁰

- Diminution HbA_{1c}
- Perte pondérale
- Baisse de la PAS
- Particularité de ces effets
 - Absence de non répondeurs sous réserve d'une fonction rénale conservée
 - Risque d'hypoglycémie uniquement en association aux SU ou à l'insuline

9. RCP des iSGLT2 commercialisés à ce jour.

10. Halimi - MmM – Janvier 2015 – Vol 9 – Suppl 1

La famille des iSGLT2

DCI	Laboratoires	Noms commerciaux
Dapagliflozine	Astrazeneca	Forxiga [®]
		Xigduo [®] (Dapa/Met)
		QTern [®] Saxagliptine/Dapa
Empagliflozine	Boehringer Ingelheim et Eli Lilly	Jardiance [®]
		Synjardy [®] Empa/Met
		Glyxambi [®] Empa/Linagliptine
Canagliflozine <i>(Non commercialisé en France)</i>	Jansen	Invokana [®]
		Vokanamet [®] Canagliflozine/ Metformine

Les infections
génitales sont
courantes,

en général légères
à modérées et
pouvant se traiter
facilement

Surviennent classiquement
en début de traitement
et généralement
spontanément
résolutives

PRISE EN CHARGE
ET TRAITEMENT



SENSIBILISER
dès l'initiation du
traitement par i-SGLT2
afin de **permettre une**
prise en charge
précoce



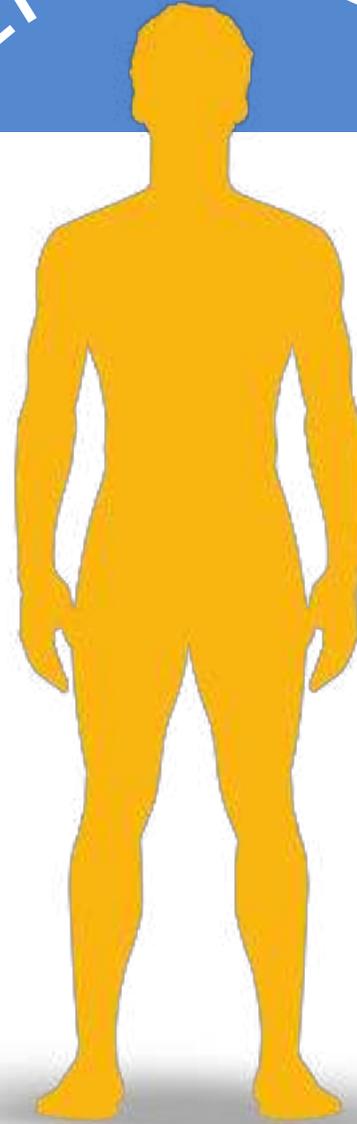
Les patients doivent
maintenir des apports
hydriques suffisants et
uriner régulièrement



PROPOSER DES CONSEILS
pratiques liés à l'hygiène locale afin
de prévenir les infections génitales,
notamment un séchage
précautionneux après miction, en
particulier chez les patients ayant des
antécédents d'infections mycosiques³



Des traitements topiques ou des
traitements oraux appropriés peuvent
être utilisés en cas d'**infections**
légères à modérées



L'acidocétose, un risque rare associé à la prise d'iSGLT2,

survenant dans des conditions particulières

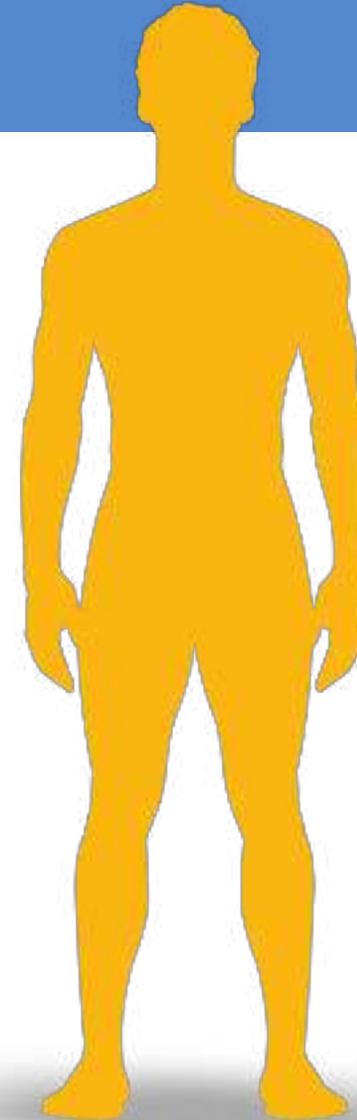


Chez les patients avec antécédents d'acidocétose, réintroduire un traitement par iSGLT2 n'est pas recommandé



Facteurs augmentant le risque d'acidocétose :

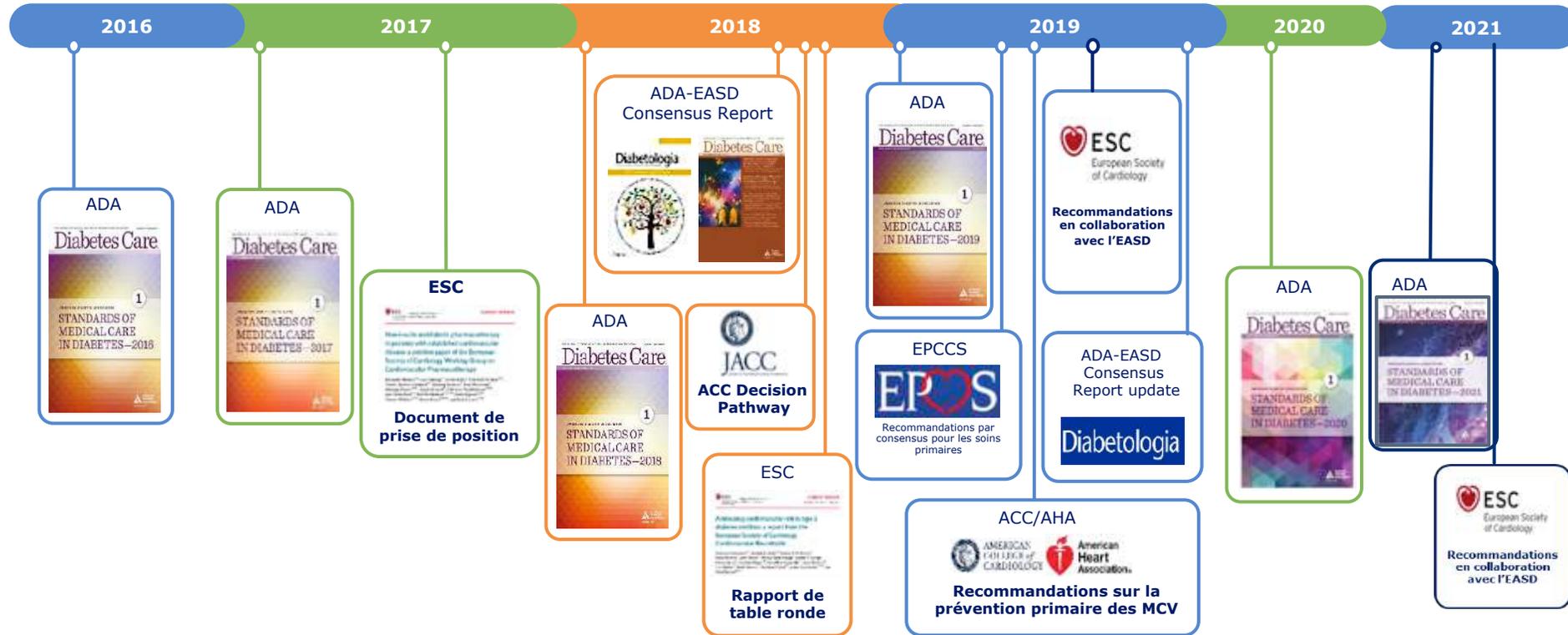
- Réserve de fonction beta cellulaire faible
- Apport de glucides restreint
- Déshydratation sévère
- Réduction dose insuline ou impossibilité à augmenter la dose associée à une affection médicale aiguë
- Chirurgie : Interrompre le traitement par iSGLT2 si hospitalisation pour chirurgie importante ou affection médicale aiguë grave
- Abus d'alcool



iSGLT2 à arrêter immédiatement si acidocétose suspectée

- Acidocétose doit être considérée en cas de symptômes non spécifiques (**même si glycémie proche de la normale**):
- Symptômes GI, anorexie
- Soif excessive
- Difficulté à respirer
- Confusion, fatigue ou somnolence

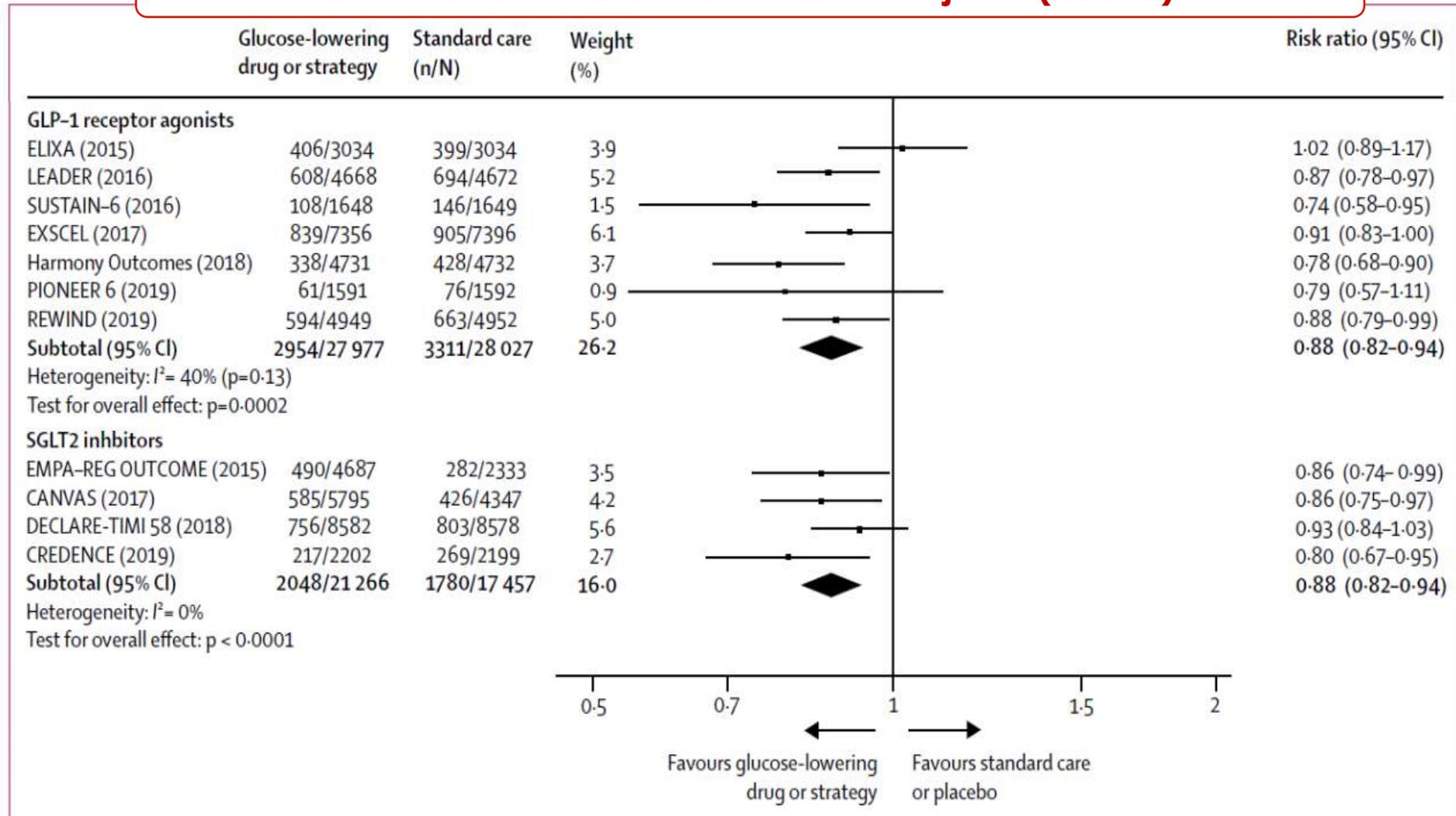
Les résultats des études de sécurité cardiovasculaire ont conduit à une évolution des recommandations internationales



Sur la base des données disponibles à septembre 2021

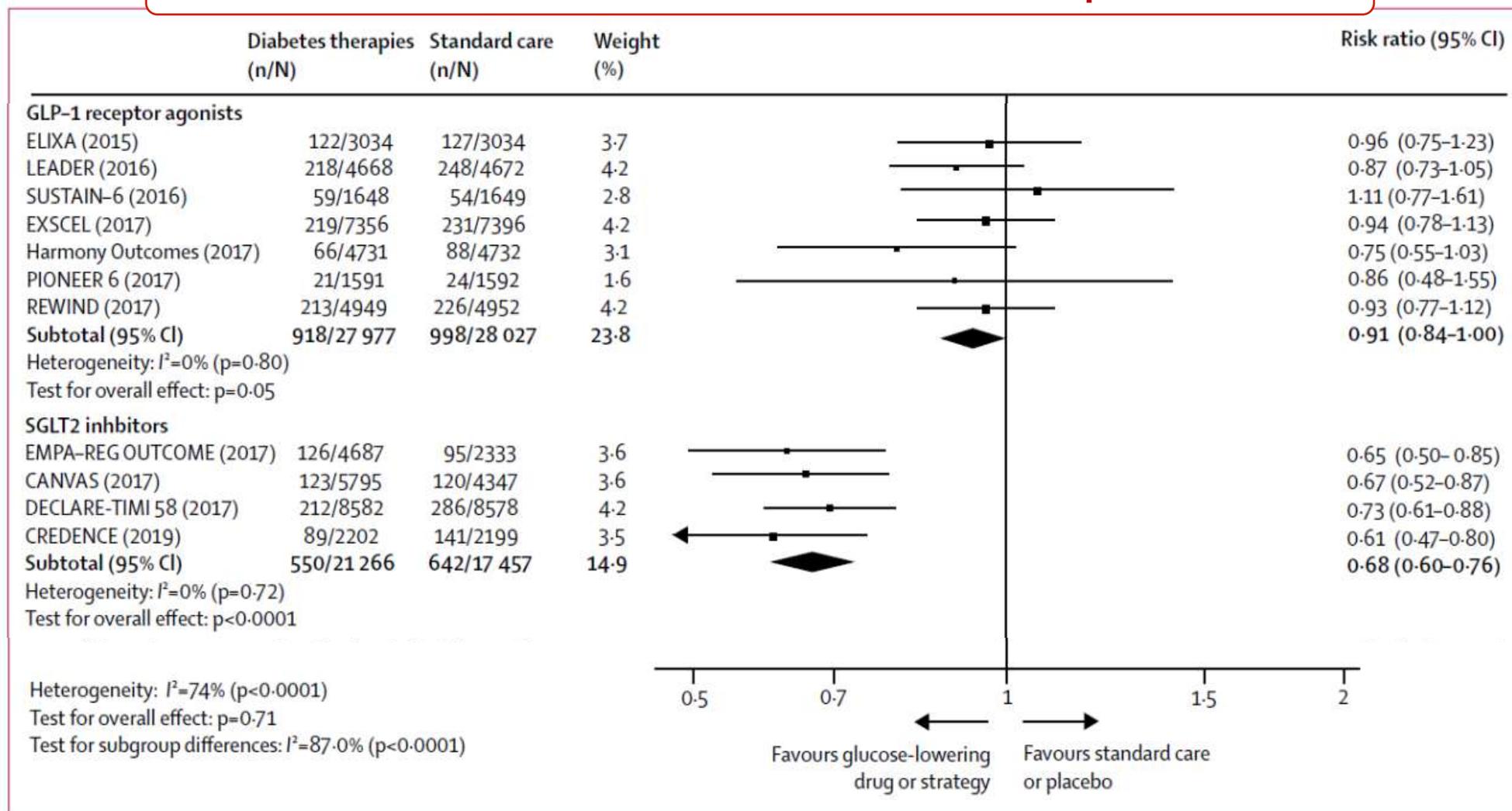
Agonistes du GLP-1R et inhibiteurs de SGLT-2 : un bénéfice globalement similaire sur le risque d'événement CV ischémique

Événements cardiovasculaires majeurs (MACE)



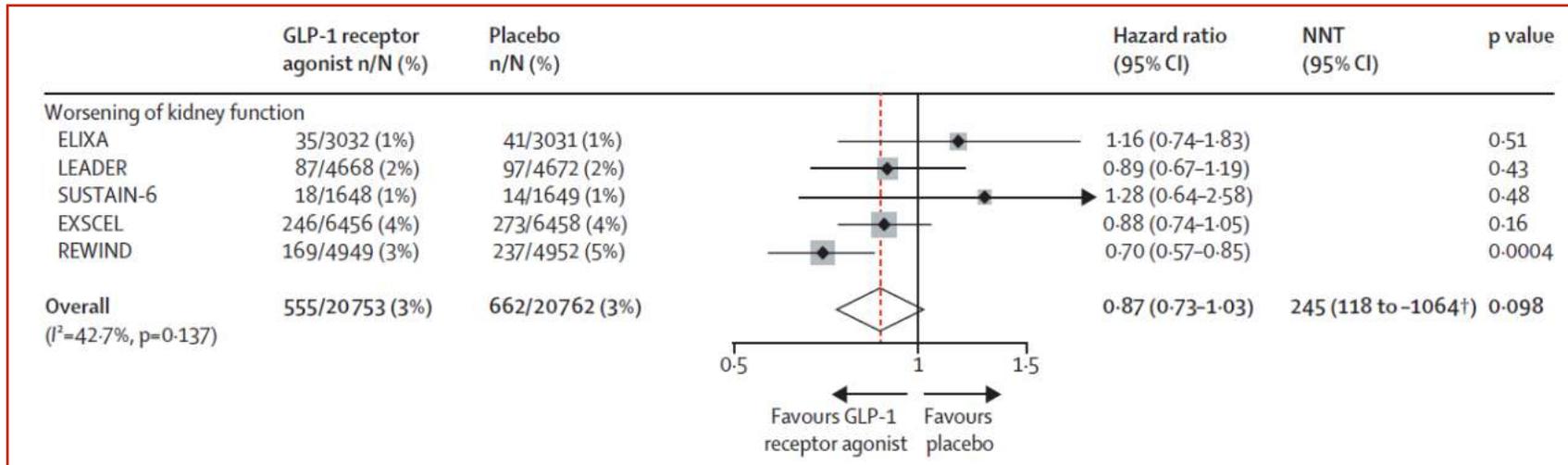
Bénéfice des agonistes du GLP-1R et des inhibiteurs de SGLT-2 sur le risque d'événements liés à l'insuffisance cardiaque

Evénements liés à l'insuffisance cardiaque



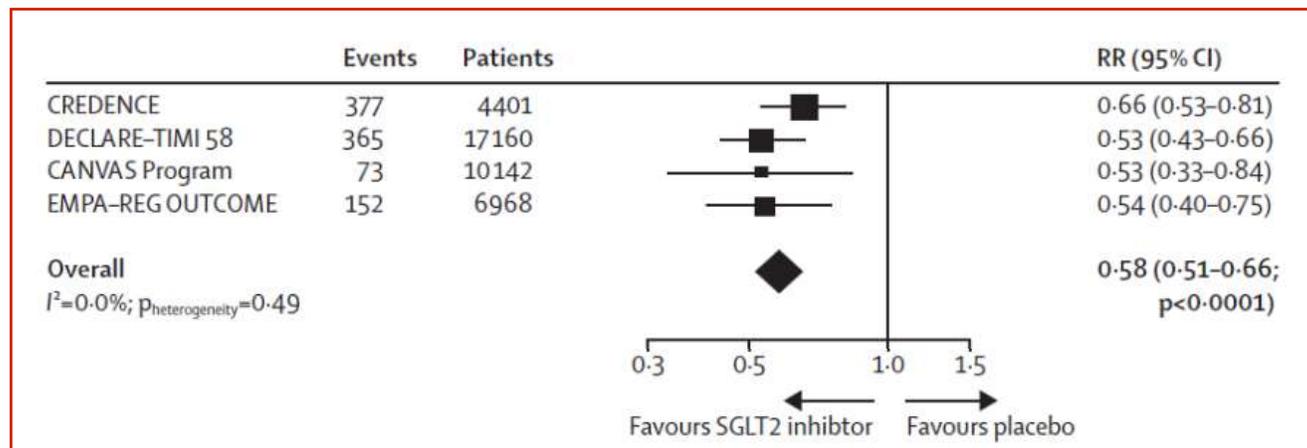
Influence des agonistes du GLP-1R et des inhibiteurs de SGLT-2 sur l'évolution de la maladie rénale chronique chez le patient diabétique de type 2

Événements rénaux majeurs (déclin du DFG, insuffisance rénale terminale, décès d'origine rénale)



Agonistes GLP-1

- 13% (p= 0.098)



Inhibiteurs SGLT2

- 42% (p< 0.0001)

Outil d'aide à la décision du traitement du diabète de type 2 (Prise de position de la SFD 2021)

	 Efficacité sur la baisse de la glycémie	 Risque d'hypoglycémie	 Effet sur le poids	 Modalité d'administration	 Bénéfices cardio-vasculaires en cas de maladie CV avérée	Progression de la maladie rénale	 Principaux effets secondaires	
					IDM, AVC, ou décès CV	Insuffisance cardiaque		
Sulfamides hypoglycémiantes et glinides	**	Oui + (glibenclamide ++)	↑	 1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour le glimépiride		Absence de données	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs des α-glucosidases	*	Non	↔	 3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose		Absence de données	Effets digestifs fréquents (flatulences)
Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)	**	Non	↔	 1 à 2 prises/jour	Sécurité démontrée	<ul style="list-style-type: none"> • Sécurité démontrée pour sitagliptine • Risque potentiel pour saxagliptine 	Effet neutre	Risque rare de pancréatite aiguë et de douleurs articulaires
Agonistes des récepteurs du GLP-1	***	Non	↓↓	 sous-cutanées 1 inj./jour à 1 inj./semaine	Bénéfices démontrés pour liraglutide, dulaglutide et sémaglutide	<ul style="list-style-type: none"> • Sécurité démontrée si insuffisance cardiaque NYHA I à III • Doute sur la sécurité si fraction d'éjection du VG < 40 % 	Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour liraglutide, dulaglutide et sémaglutide	<ul style="list-style-type: none"> • Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées, lithiases biliaires) • Risque de pancréatite aiguë ? *
Analogues lents de l'insuline	****	Oui +++	↑↑	 sous-cutanées 1 inj./jour	Sécurité démontrée pour glargine U100 et dégludec		Effet neutre	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines)	**	Non	↓↓	 1 prise/jour	Bénéfices démontrés pour empagliflozine et canagliflozine	Bénéfices démontrés pour empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine	Bénéfices sur la fonction rénale démontrés pour empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine	<ul style="list-style-type: none"> • Mycoses génitales • Risque d'hypotension • Risque rare d'acido-cétose • Risque rare d'amputation ? * (canagliflozine) • Risque rare de fractures ? * (canagliflozine) • Risque exceptionnel de gangrène de Fournier ?

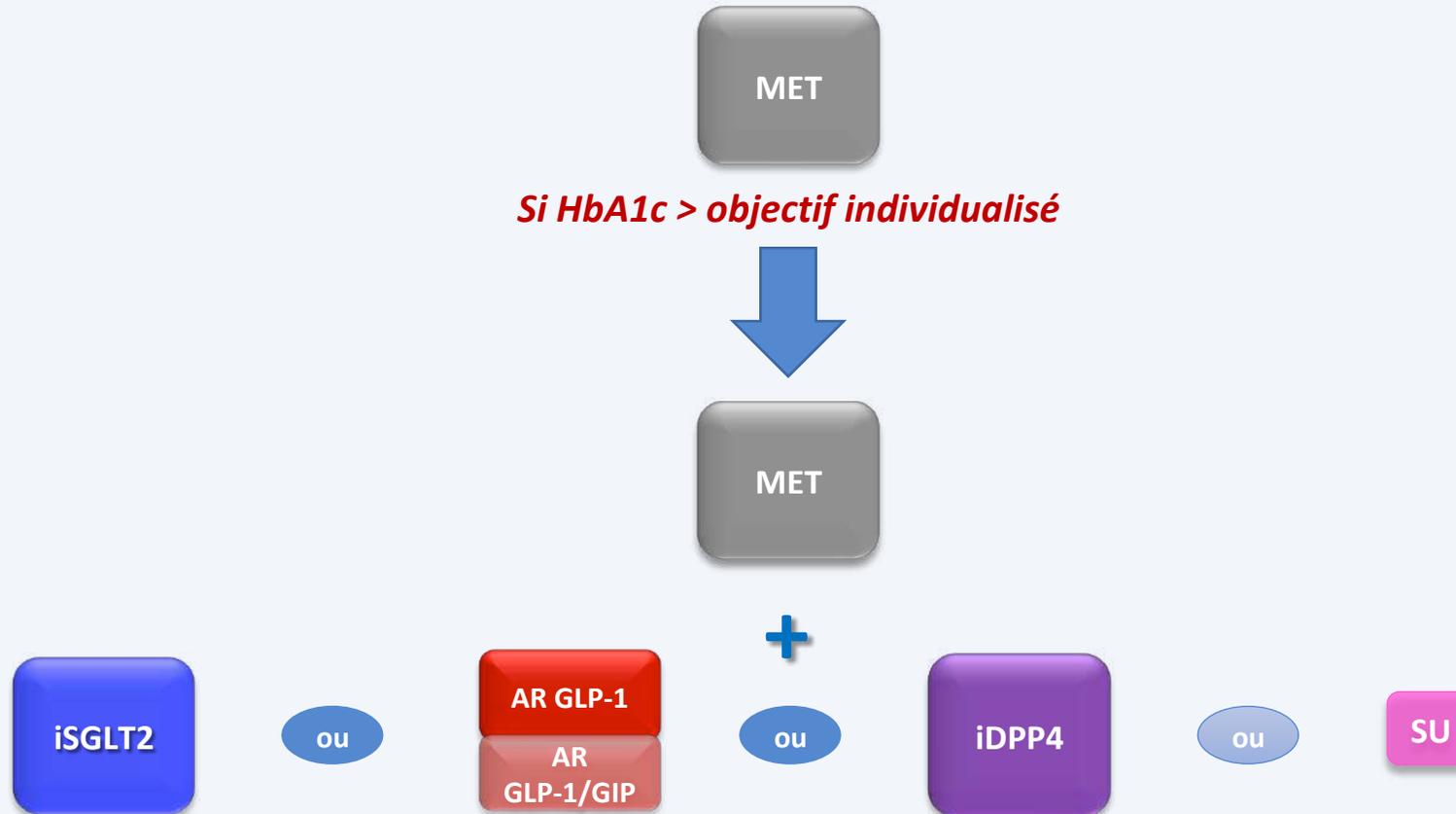
* Ces manifestations indésirables restent controversées et doivent être confirmées

Ce tableau résume les caractéristiques de chacune des familles de médicaments antidiabétiques et constitue une aide à la décision dans le choix du traitement médicamenteux de votre diabète de type 2 quand les modifications thérapeutiques du mode de vie (alimentation et activité physique) et la metformine (et les autres médicaments antidiabétiques que vous prenez peut-être) ne suffisent pas ou plus.

Fig 1. Bithérapie après traitement initial par metformine et modifications du mode de vie

Situation commune

Âge < 75 ans, absence de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique



- *Excès de poids : privilégier iSGLT2 ou AR GLP-1 ou AR GLP-1/GIP par ordre croissant d'efficacité sur le poids (en cas d'obésité : voir Fig 5)*
- *Ecart à l'objectif individualisé d'HbA1c important : privilégier AR GLP-1 ou AR GLP-1/GIP par ordre croissant d'efficacité sur l'HbA1c*
- *Haut ou très haut risque cardiovasculaire : privilégier AR GLP-1 ou iSGLT2 (niveau de preuve faible à modéré)*
- *Meilleur profil de tolérance, simplicité d'utilisation : iDPP4*
- *Faible coût mais risque hypoglycémique : SU*

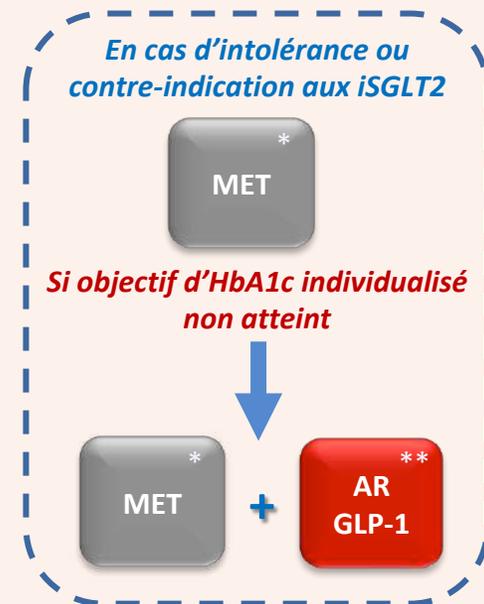
Fig 7. Maladie athéromateuse avérée, maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque

Bithérapie d'emblée, quel que soit le taux d'HbA1c

Maladie athéromateuse avérée



Maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque



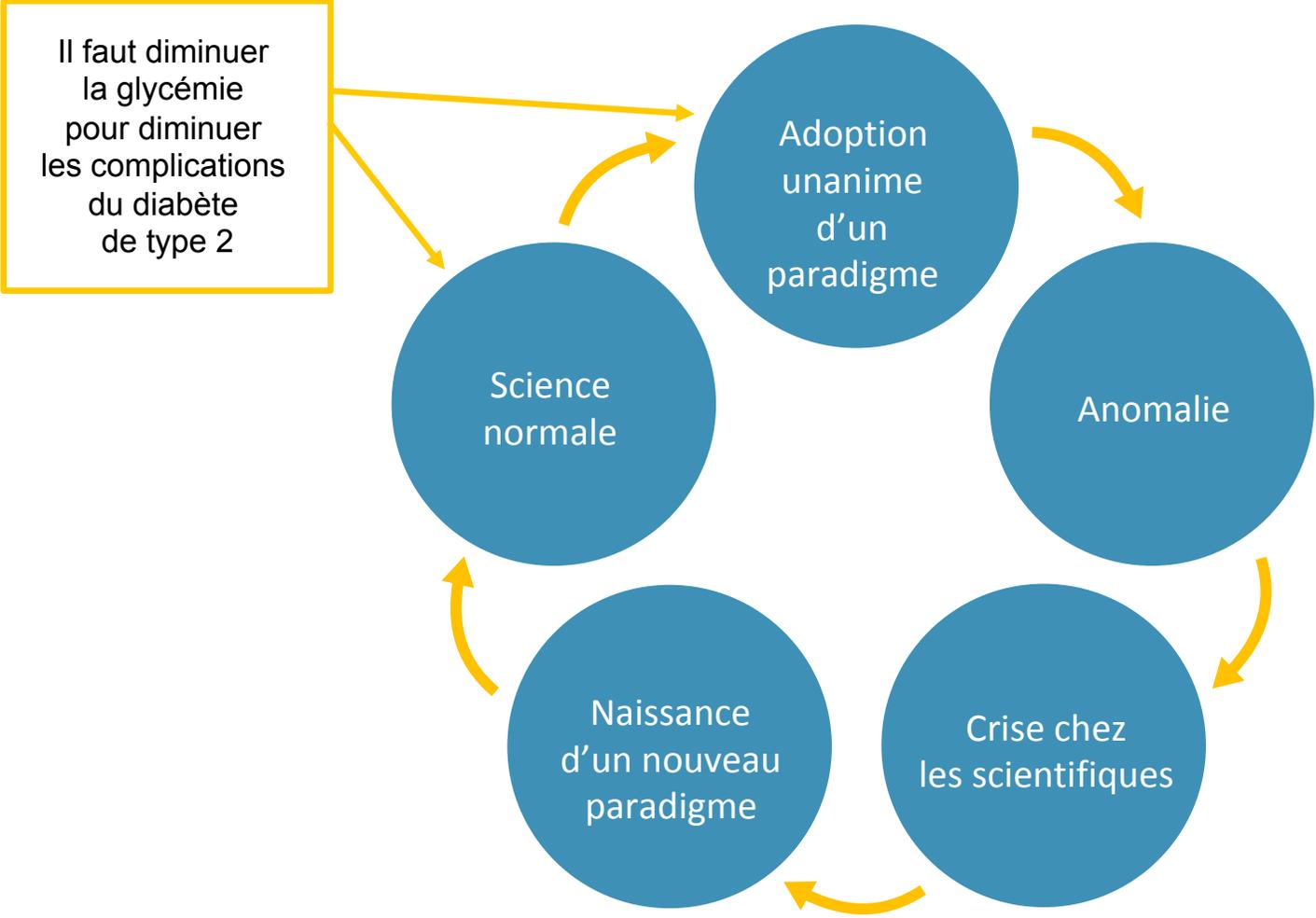
Si HbA1c > objectif individualisé



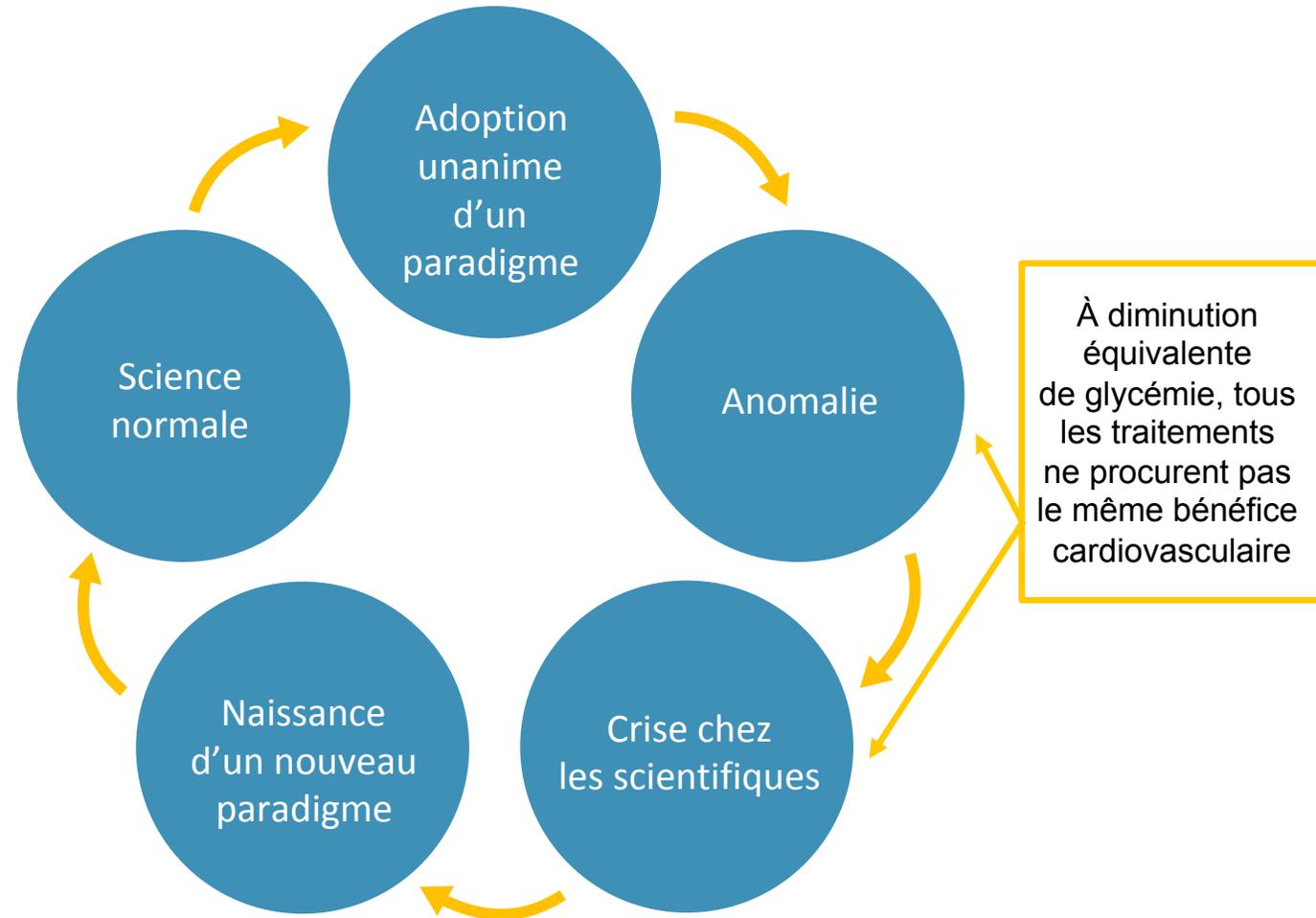
* Ne pas utiliser la metformine en cas : d'insuffisance cardiaque décompensée (Stade IV NYHA), d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1.73 m²) et en phase aiguë d'IDM ou d'AVC

** 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 (FEVG < 40%)

Traitement du diabète de type 2 : évolution du paradigme



Traitement du diabète de type 2 : évolution du paradigme



Traitement du diabète de type 2 : évolution du paradigme

