

# **Règles de prescription des antidiabétiques**

**Dr Tanto**

**Faculté de médecine UFAS Sétif 1**

**Service de médecine interne/Pr R Malek**

**16.03.2020**

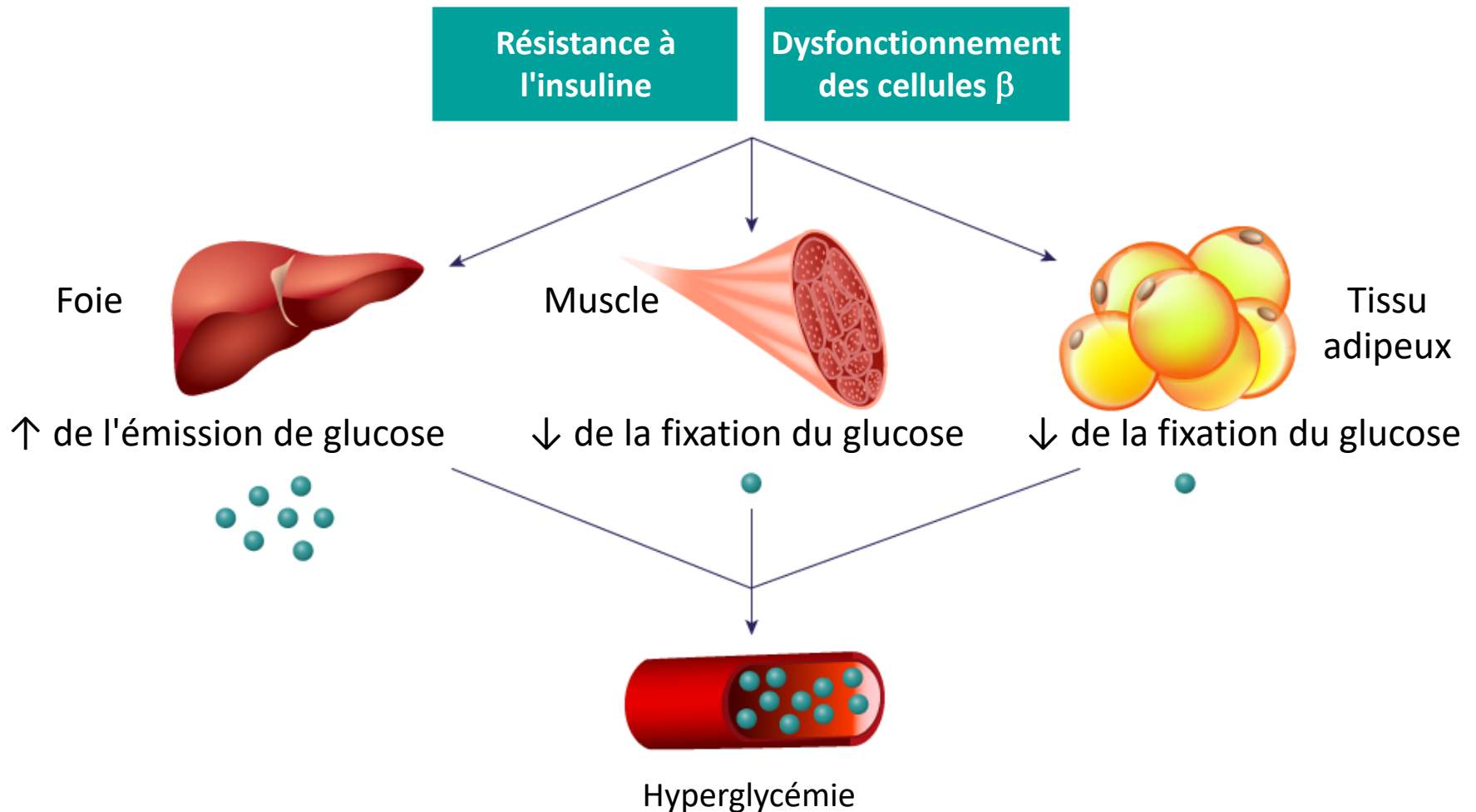
# Sommaire

- **Introduction**
- **Les différentes classes d'antidiabétiques non insuliniques**
  - **Les biguanides**
    - **Mode d'action**
    - **Éléments de pharmacocinétique**
    - **Effets indésirables**
    - **Contre indications**
    - **Interactions médicamenteuses**
    - **Dénomination des produits commercialisés**
  - **Les inhibiteurs des alpha-glucosidases**
  - **Les sulfamides hypoglycémiants**
  - **Les glinides**
  - **Les incrétines**
  - **Les inhibiteurs des SGLT2**

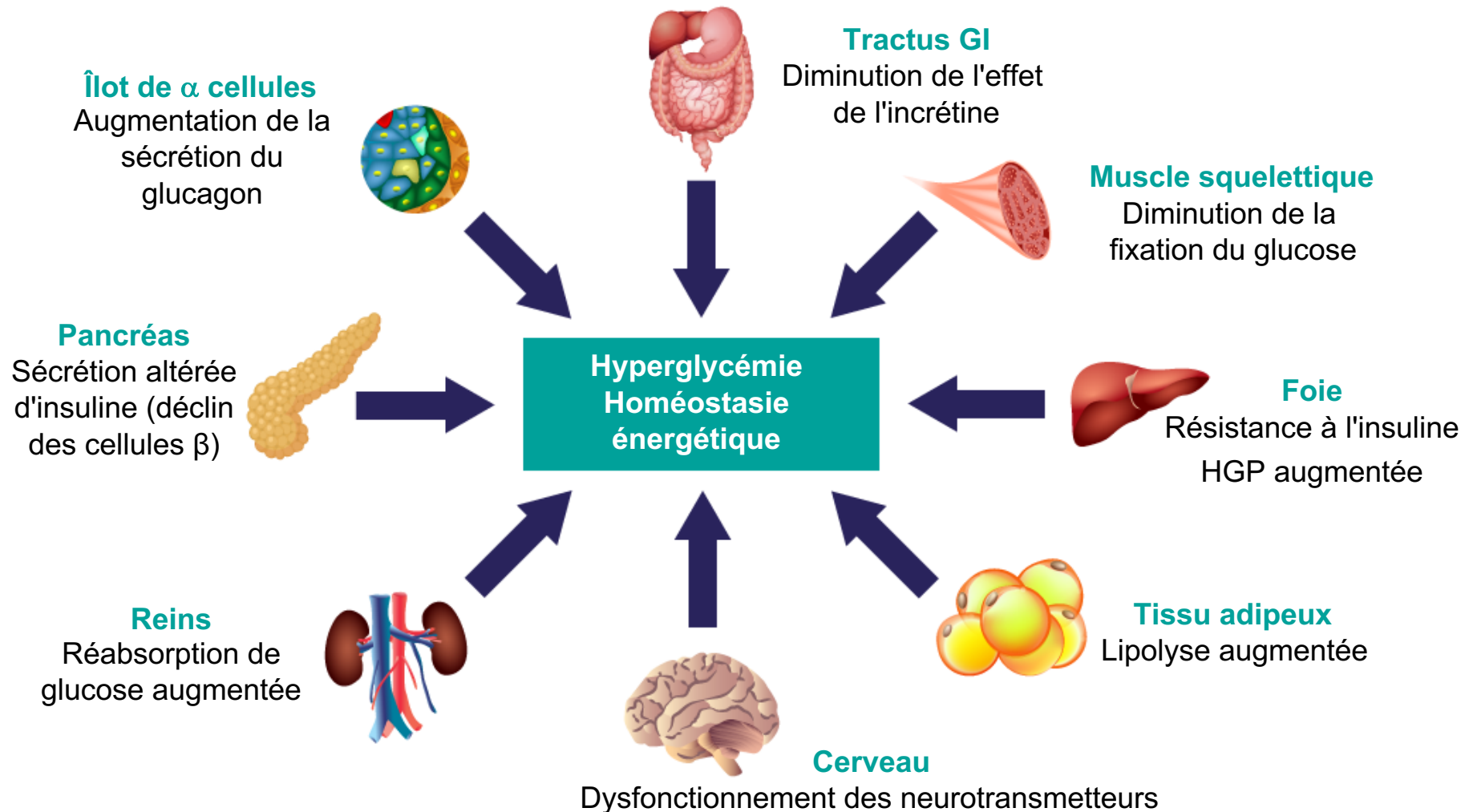
# Objectifs pédagogiques

- Connaître les mécanismes d'action des antidiabétiques non insuliniques
- Connaître leur impact clinique et énumérer leurs indications
- Connaître leurs contre indications
- Préciser leurs effets indésirables
- Connaître les interactions médicamenteuses associées à leur emploi
- Connaître les précautions d'emploi
- Connaître les principes d'observance

# La résistance à l'insuline et le dysfonctionnement des cellules $\beta$ sont nécessaires à l'apparition du diabète de type 2



# Plusieurs organes jouent un rôle dans la pathophysiologie du DT2 : l'« Ominous Octet »



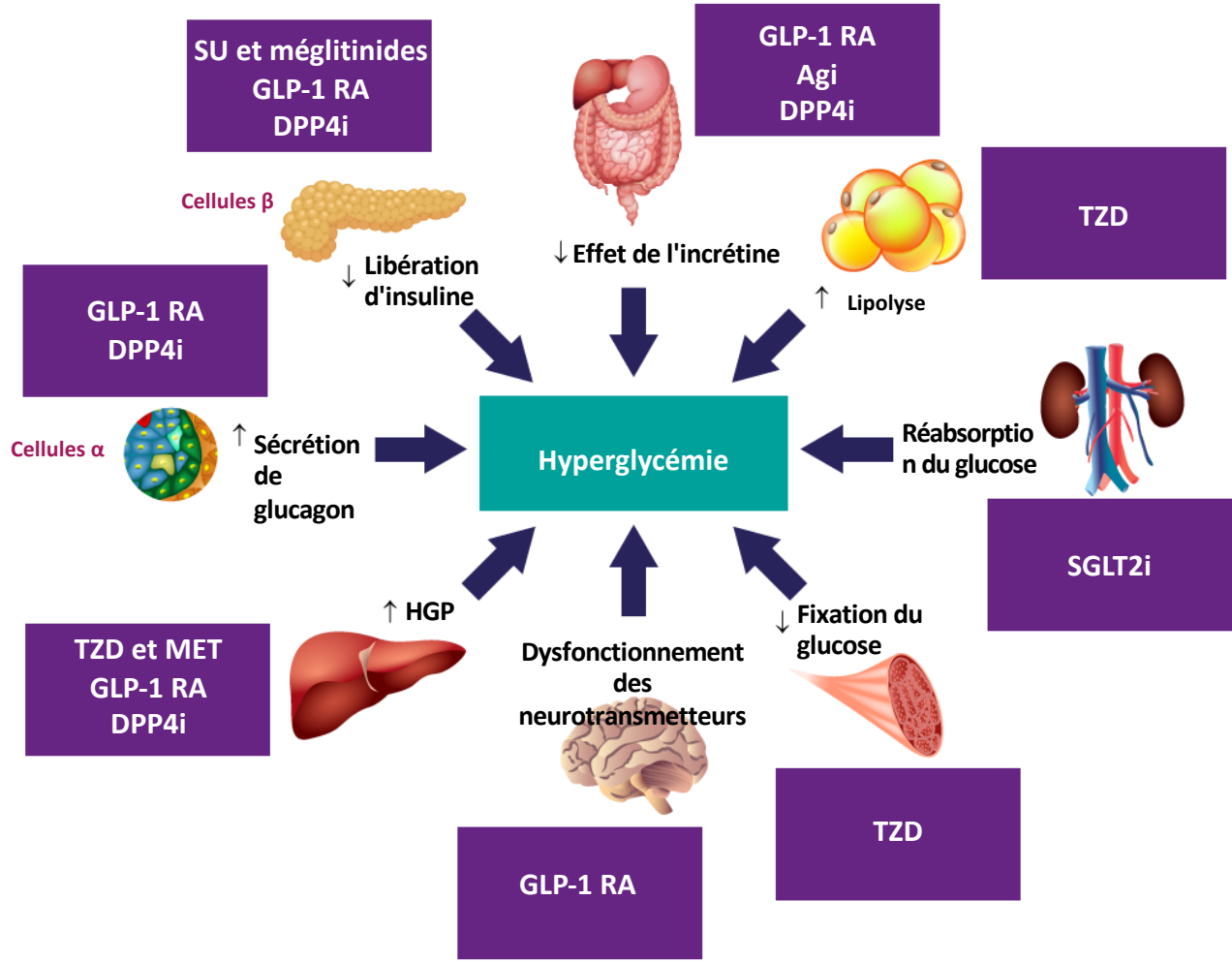
# Introduction

- L'approche thérapeutique du diabète de type 2 consiste donc à :
  - Stimuler la sécrétion d'insuline
  - Favoriser l'utilisation périphérique de glucose et diminuer sa production hépatique
  - Réduire l'absorption intestinale des hydrates de carbone
  - Réduire la réabsorption tubulaire rénale de glucose

# Introduction

- Arsenal thérapeutique:
  - biguanides,
  - inhibiteurs des alpha-glucosidases,
  - sulfamides hypoglycémiants,
  - glinides,
  - gliptines
  - agonistes du récepteur du GLP-1.
  - Inhibiteurs des SGLT2
  - **glitazones sont retirées du marché**

# Sites d'action des agents thérapeutiques non-insuliniques



AGI, inhibiteurs des α-glucosidases ; DPP4i, inhibiteurs de la DPP-4 ;  
 GLP-1Ra, agonistes des récepteurs du GLP-1 ; HGP, production de glucose hépatique ;  
 SU, sulfonyles ; TZD, thiazolidinédions



# **Classes d'antidiabétiques non insuliniques**

**Glitazones ou thiazolinédiones**

# Mode d'action

- Les glitazones agissent sélectivement sur la résistance à l'insuline
- Liaison et activation des PPAR-\* (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-\*) dont l'expression est relativement spécifique du tissu adipeux.
  - Activation des PPAR-\* => **inhibition de la sécrétion de résistine**
  - Amélioration de la sensibilité à l'insuline au niveau des muscles et des tissus adipeux

# Effets secondaires et CI

- Rétention hydrosodée: oedèmes.
  - CI en cas d'insuffisance cardiaque.

# **Biguanides**

**Le seul représentant de la classe :**

**la metformine.**

# Mode d'action

- La metformine : anti **hyperglycémiant**e mais **jamais hypoglycémiant**e.
- Réduit la glycémie basale et post prandiale en :
  - **Diminue la production hépatique de glucose**
  - Favorise la **capture et l'utilisation périphérique du glucose** principalement au niveau musculaire
  - **Retarde l'absorption intestinale de glucose**

# Éléments de pharmacocinétique

- Biodisponibilité orale: 50 à 60%.
- Concentrations plasmatiques atteintes en 24 - 48h.
- Fixation aux protéines plasmatiques négligeable.
- La metformine **n'est pas métabolisée**
- Éliminée **sous forme active** par voie rénale (50 à 85% en 24h).
  - Élimination réduite en cas d'insuffisance rénale.

# Effets indésirables

- Très rare < 1/10 000: **diminution de l'absorption de la vitamine B12**
- **Acidose lactique** (exceptionnelle mais mortelle dans 30-50% des cas):
  - Inhibition de l'élimination des lactates en particulier au niveau hépatique
  - Surproduction de lactates par l'intestin.
  - L'acidose lactique se produit lorsqu'il y a accumulation des biguanides dans l'organisme
  - Facteurs favorisant : insuffisance rénale, hépatique, cardiaque et les situations d'hypoxie.
- **Troubles gastro-intestinaux très fréquents (> 1/10) : nausées, vomissement, diarrhées, douleurs abdominales, perte d'appétit.**
- **Autres :**
  - Réactions cutanées (très rares) : érythème, prurit, urticaire
  - Perturbations du goût (goût métallique)



# Contre indications

- Affection entraînant une **hypoxie tissulaire** (insuffisance cardiaque, respiratoire)
- **Insuffisance rénale**
- **Anesthésie générale** ou **affection intercurrente sévère** avec risque de déshydratation
- **Insuffisance hépatocellulaire**, alcoolisme
- Diabète de type 1
- **Examen radiologique avec injection de produits de contraste iodés**
- **Allaitement, grossesse.**

# Interactions médicamenteuses

- Produits de contraste iodés : risque d'insuffisance rénale
- Alcool : risque d'insuffisance hépatique
- Danazol et progestatifs macrodosés pour leurs effets diabétogènes
- Chlorpromazine à forte posologie (augmente la glycémie)
- IEC (baisse de la glycémie)
- $\beta$ 2 sympathomimétiques, diurétiques et glucocorticoïdes en raison de leurs effets hyperglycémiant.

# Dénomination des produits commercialisés

## Metformine seule :

- Glucophage® 1000mg, 850mg, 500mg (metformine chlorhydrate)
- Stagid® 700mg (metformine embonate) soit 280mg de metformine
- Diabamyl® 850mg (metformine chlorhydrate)
- Metformine générique (metformine chlorhydrate)

## Metformine en association

- Glucovance® (metformine chlorhydrate + glibenclamide)
- Janumet® Velmetia® (sitagliptine + metformine)
- Eucréas® (vildagliptine + metformine)
- Komboglyze® (saxagliptine + metformine)

# Dénomination des produits commercialisés

## Posologie

- Posologie initiale: **1 comprimé 2 à 3 fois par jour** de GLUCOPHAGE 500 mg ou 850 mg, administré **au cours ou à la fin des repas**.
- Au bout de 10 à 15 jours: posologie adaptée en fonction de la glycémie.
- **Dose maximale: 3 grammes par jour.**

# **Inhibiteurs des alpha- glucosidases**

# Mécanisme d'action

- **Acarbose:**
  - inhibition compétitive et réversible des alpha-glucosidases intestinales
  - Diminution de la dégradation des carbohydrates en monosaccharides absorbables.
    - Diminution de l'hyperglycémie postprandiale
- **Miglitol:**
  - même mécanisme d'action
  - réduit également la glycémie à jeun.

# Éléments de pharmacocinétique

## Acarbose

- Dégradation au niveau intestinal
  - métabolites pharmacologiquement actifs puis en des métabolites inactifs.
- Biodisponibilité orale de l'acarbose et de son métabolite actif de 1%: **très peu absorbés.**
- Métabolites inactifs sont résorbés et excrétés par voie urinaire (35% de la dose administrée) et dans les fèces (51% de la dose administrée).
- Fixation aux protéines plasmatiques faible.
- Demi-vie d'élimination: 6 - 8 h.
- Pas de modification des paramètres pharmacocinétiques chez l'insuffisant rénal modéré et chez l'insuffisant hépatique.

# Éléments de pharmacocinétique

## Miglitol

- Complètement absorbé
- N'est pas métabolisé
- Éliminé sous forme inchangée par voie rénale.
- Demi-vie plasmatique de 2-3 h.



# Effets indésirables et évènements cliniques associés

- **Digestifs:** flatulences, météorisme, diarrhées et douleurs abdominales.
- Quelques rares cas
  - atteintes hépatiques,
  - occlusions intestinales
  - réactions cutanées

# Contre-indications

- Maladies chroniques associant troubles de la digestion et de l'absorption,
- Maladie inflammatoire chronique des intestins,
- Antécédents de syndromes occlusifs
- Administration chez les enfants de moins de 15 ans,
- Insuffisants rénaux sévères (clairance créatinine  $< 25$  ml/min)
- Femmes allaitantes ou enceintes.

# Interactions médicamenteuses

- Majoration de l'effet des autres antidiabétiques

## Précautions d'emploi et principes d'observance

- Administration recommandée en début des repas
- En cas d'hypoglycémie:
  - Resucrage par du glucose
- Chez l'insuffisant hépatique:
  - Surveillance des transaminases

# Dénomination des produits commercialisés

- Acarbose : **glucor**<sup>®</sup> 50 et 100 mg
- Miglitol : **diastabol**<sup>®</sup> 50 et 100 mg
- Il est recommandé de commencer par
  - des posologies faibles : 50 mg par jour,
  - augmenter progressivement jusqu'à un maximum de 100 mg 3 fois par jour.

# **Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurés**

# Mécanismes d'action

- **Fixation** sur la protéine SUR (Sulfonyl URea Receptor) des canaux  $K_{ATP}$  des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.
- **Fermeture des canaux potassiques ATP sensibles**,  
=> dépolarisation des cellules  
=> sécrétion d'insuline via l'entrée de calcium.
- Efficacité **hypoglycémiante** dépend de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline.

# Éléments de pharmacocinétique

- Résorption digestive rapide et complète
- Forte liaison aux protéines plasmatiques.
- Demi-vie peut aller jusqu'à 10 h
- Durée d'action s'étend jusqu'à 24h.

# Éléments de pharmacocinétique

- Différentes durées d'action permettant de scinder les sulfamides hypoglycémiants en **trois classes** :
  - **Durée d'action moyenne** (glipizide)
  - **Longue durée d'action** (glimépiride, glibenclamide, gliclazide, gliclazide à libération modifiée)
  - **Très longue durée d'action** (glipizide à libération prolongée).



# Éléments de pharmacocinétique

- Métabolisme hépatique.
- Élimination par voie rénale et pour certains en partie par voie biliaire.
- Les sulfamides traversent le placenta.

# Données pharmacocinétiques des sulfamides hypoglycémiants

	Dose par cp (mg)	Durée de 1/2 vie (heures)	Durée maximale d'action (heures)	Liaison aux protéines (%)	Métabolites	Voie d'élimination
<b>Sulfamide de 1<sup>re</sup> génération</b>						
Glucidoral (carbutamide)	300	45	-	75	actifs + inactifs	R
<b>Sulfamides de 2<sup>e</sup> génération</b>						
Daonil (glibenclamide)	5	10-16	24	99	actifs (3 OH glibenclamide) + inactif	R (50) + B %
Hémi-Daonil	2,5	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem
Daonil faible	1,25	Idem	idem	Idem	Idem	Idem
Diamicron (gliclazide)	80	12	24	94	inactifs	R (60-70 %) + B
Glibenèse Minidiab (glipizide)	5	3-7	24	92-99	inactifs	R (68 %) + B
<b>Sulfamides à libération prolongée</b>						
Amarel (glimépiride)	1-2-4	> 24	> 24	99	actifs	R (58 %) + B
Diamicron 30 (gliclazide 30) Diamicron 60 (gliclazide 60)	30 60	Libération prolongée	> 24	94	inactifs	R (60-70 %) + B
Ozidia (glipizide)	5	Idem	> 24	92-99	inactifs	R (68 %) + B

# Effets indésirables et événements cliniques associés

- Principalement : risque d'**hypoglycémie** (en particulier sulfamides à longue durée d'action).
  - Risque plus important chez les patients âgés,
  - chez les malades dénutris et les insuffisants rénaux.
- Les autres effets secondaires :
  - **Prise de poids modérée,**
  - **troubles digestifs**
  - **hépatites cholestatiques** (rare).
- Exceptionnellement:
  - Allergies cutanées
  - Thrombopénies auto-immunes, anémies hémolytiques
  - Agranulocytoses
  - Hépatites cytolytiques

# Interactions médicamenteuses: plusieurs types

- **Même mécanisme d'action** : les sulfamides antibactériens conservent une activité hypoglycémiante
- **Potentialisation de l'action hypoglycémiante** des sulfamides par modification de leurs métabolismes (inhibition enzymatique) : miconazole (Daktarin®), fluconazole (Triflucan®)
- **Diminution de leur élimination urinaire** : médicaments susceptibles d'entraîner une insuffisance rénale aiguë
- **Amélioration de la tolérance au glucose et majoration de l'effet hypoglycémiant** des sulfamides : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- **Modification de la disponibilité des sulfamides** par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques : AINS, AVK, fibrates
- **Effet diabétogène** du danazol (Danatrol®), de la chlorpromazine (Largactil®), des glucocorticoïdes et des progestatifs macrodosés diminuent l'effet des sulfamides hypoglycémiants.

# Contre-indications

- Allergie aux sulfamides
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatocellulaire
- Alcoolisme
- Diabète de type 1
- Association à certains antifongiques (surtout miconazole)
- Grossesse
- Allaitement
- Sujets de plus de 65 ans (produits à très longue durée d'action).

# Précautions d'emploi et principes d'observance

- Risque d'hypoglycémie: augmentation progressive des doses.
- **Association de deux sulfamides hypoglycémiants ou d'un sulfamide et d'un glinide est contre-indiquée :**
  - pas de gain concernant l'effet hypoglycémiant
  - augmentation des risques d'effets secondaires.

# Posologie des différentes sulfonylurées

Sulfamide hypoglycémiant	Présentation	Dose initiale	Ajustement	Posologie maximale
<u>Glibenclamide</u> <u>Hémi-daonil</u> <u>Daonil faible</u>	Cp à 5mg Cp à 2,5 mg Cp à 1,25 mg	½ cp/jour	Paliers de ½ cp en 2 à 3 prises en préprandial	3 cp/j en 2 ou 3 prises en préprandial
<u>Gliclaside</u> <u>Diamicron LM</u>	Cp à 80 mg Cp à 30 mg Cp 60 mg	1cp/jour 1cp/jour } au petit ½ cp/jour } déjeuné	Paliers de 1 cp Paliers de 1 cp Paliers de 1 cp	2 cp/j en 2 prises 4 cp/j } au petit 2 cp/j } déjeuné
<u>Glipizide</u>	Cp à 5 mg	½ cp/jour	Paliers de ½ cp en préprandial	4 cp/j en 2 ou 3 prises en préprandial
<u>Glimépiride</u>	Cp à 1, 2, 3 et 4 mg	1mg/jour	Paliers de 1 mg en 1 seule prise	6 mg /j en 1 seule prise
<u>Glurénor</u>	Cp à 30 mg	½ cp/jour	Paliers de ½ cp en 1 ou en 2 ou 3 prises	3 cp/j en 2 ou 3 prises en préprandial

# Relais d'un traitement par Diamicron<sup>®</sup> 80 mg par du Diamicron<sup>®</sup> 30 mg LM

- Nombre de comprimés à 30 mg est équivalent au nombre de comprimés à 80 mg pris chaque jour par le patient.
- Les comprimés à 30 mg sont pris en 1 seule fois au moment du repas le matin/comprimés à 80 mg pris en 2 prises quotidiennes.



# Glinides (répaglinide)

# Mécanismes d'action

- Le répaglinide n'appartient pas à la famille des sulfamides mais:
  - se fixe sur la protéine SUR (site distinct des sulfamides).
  - action **insulinosécrétagogue**.
- Demi-vie plus courte que les sulfamides,
  - risques d'hypoglycémies limités.
- Échec thérapeutique secondaire.

# Éléments de pharmacocinétique

- Absorption digestive rapide
- Biodisponibilité proche de 60%.
- Demi-vie courte (1 heure).
- **Liaison aux protéines plasmatiques forte.**
- Métabolisme hépatique en des métabolites inactifs.
- Élimination par excrétion dans la bile.

# Effets indésirables et événements cliniques associés

- Hypoglycémie (rare : 1/1000 et 1/10000).
- D'autres effets indésirables rares :
  - troubles gastro-intestinaux
  - allergies
  - troubles de la vision
  - troubles hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques) très rares.

## **Interactions médicamenteuses**

- Gemfibrozil (hypoglycémie)
- Triméthoprim : inducteur enzymatique .

## **Contre-indications**

- Diabète de type I, acidocétose diabétique ;
- Traitement par le gemfibrozil ;
- Insuffisance hépatique sévère,
- Grossesse,
- Allaitement
- Age de moins de 12 ans

## **Précautions d'emploi et principes d'observance**

- Administration au mieux 15 minutes avant les repas.

# Dénomination des produits commercialisés

- Répaglinide Novonorm<sup>®</sup> cp 0,5 ; 1 ; 2 mg
- **Posologie:**
  - **Initiale:** 0,5 mg
  - **Maximale unitaire:** 4 mg
  - **Maximale journalière:** 16 mg

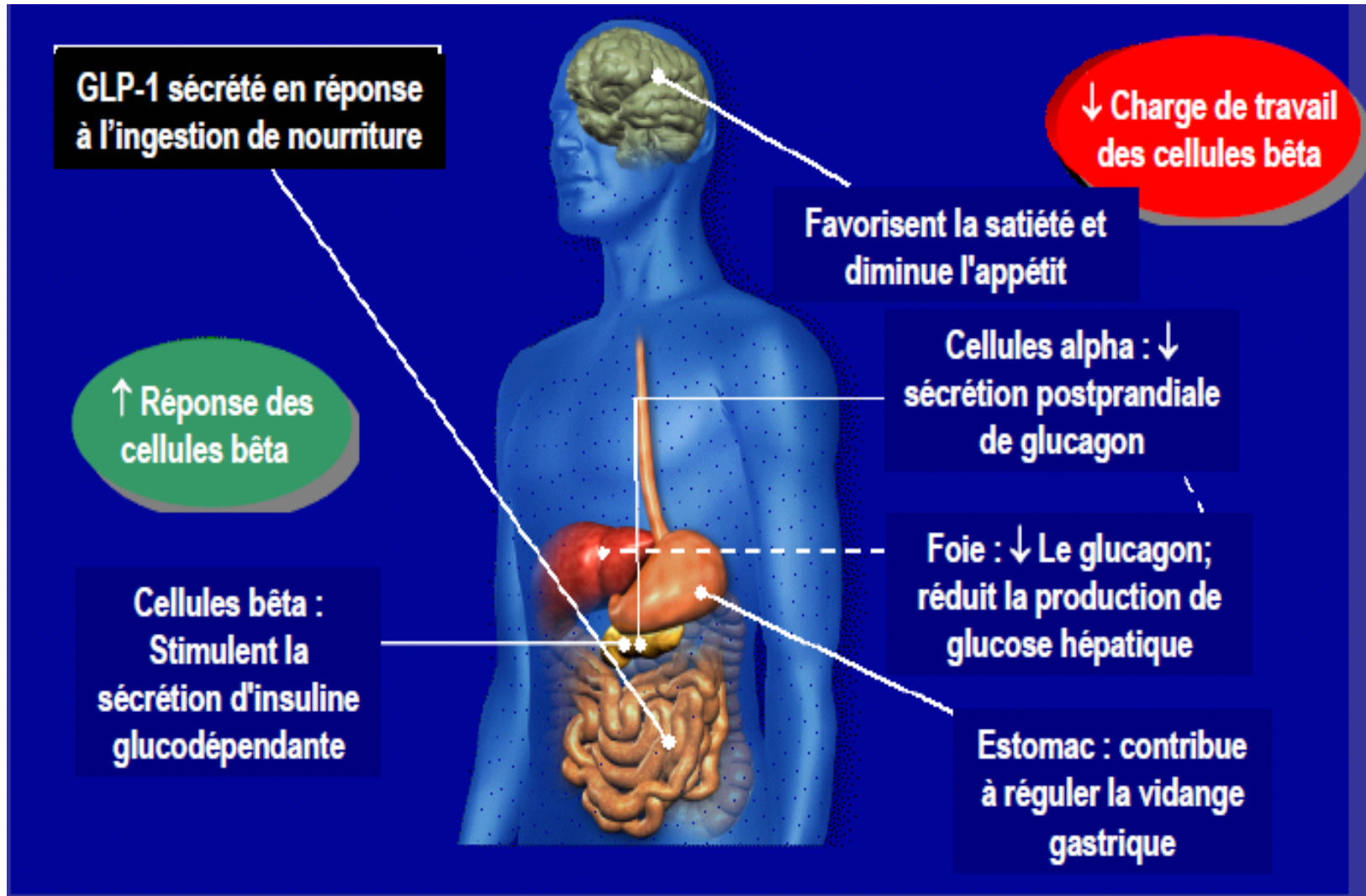
# Les incrétinomimétiques

# Effet incrétine

- **L'effet « incrétine »** correspond à la stimulation de la sécrétion d'insuline par des hormones intestinales :
  - le GIP (glucose-dependent insulintropic peptide)
  - le GLP-1 (glucagon-like peptide-1).
- Ces deux hormones sont stimulées par la prise alimentaire et sécrétées au niveau de l'estomac et de l'intestin proximal.
- **Leurs actions:**
  - stimulation de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (action uniquement glucose-dépendante)
  - inhibition de la sécrétion de glucagon
  - ralentissement de la vidange gastrique
  - diminution de la prise alimentaire



# Effets physiologiques des incrétines



# Effet incrétine chez les patients atteints de DT2

## En cas de DT2

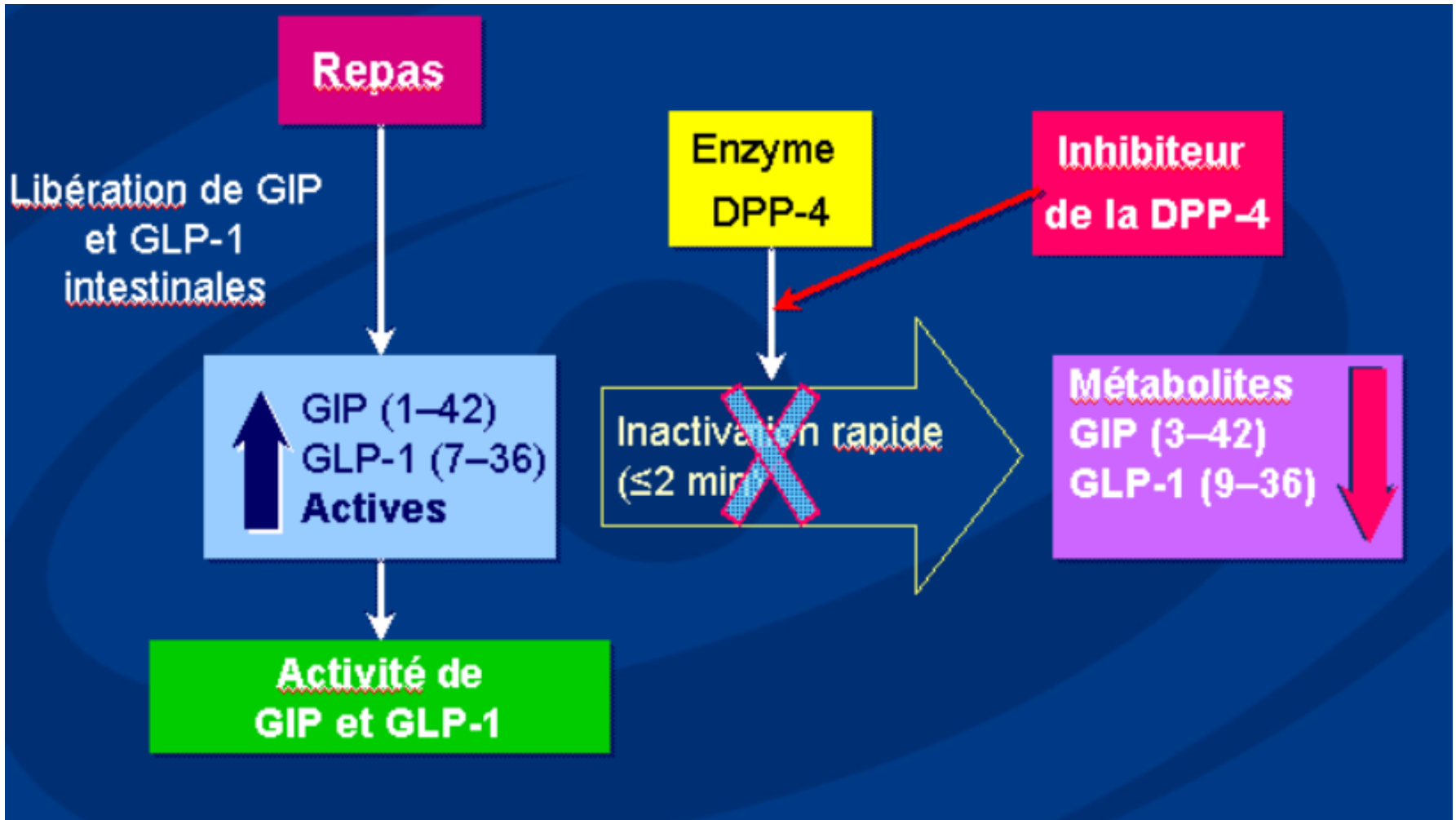
- sécrétion de GLP-1 **est réduite.**
- effet du GLP-1 sur la sécrétion de l'insuline est conservé.

0 30 60 90 120 150 180  
Temps (mn)

0 30 60 90 120 150 180  
Temps (mn)

*\*  $p < 0,05$  par comparaison avec la valeur correspondante après charge orale.*

# Dégradation des incrétines



# Deux modèles thérapeutiques

## Les incrétinomimétiques

- **Les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4, enzyme qui inactive le GLP-1) : ils inhibent la dégradation du GLP-1 endogène:**
  - augmenter sa demi-vie et sa concentration plasmatique
  - Augmenter son effet insulinosécrétoire physiologique.
- **Les agonistes du GLP-1 : ils agissent en stimulant les récepteurs du GLP-1 naturel:**
  - concentration élevée pharmacologique de GLP-1.

# **Analogues du GLP-1 : Exénatide et Liraglutide**

# Analogues du GLP-1

- Ils existent sous forme **injectable S/C (stylo injecteur)** :
  - Exénatide : **BYETTA<sup>®</sup> 5 ou 10 µg : 2 inj/j, avant les repas**
  - Liraglutide : **VICTOZA<sup>®</sup> (analogue du GLP-1 humain (97% d'homologie) : 6 mg/ml : 1 inj/j**

# Mode d'action

- Reproduction des effets physiologiques du GLP-1:
    - Amélioration de la sécrétion d'insuline
    - Réduction des effets de l'hyperglucagonémie
    - Provoquent une perte de poids : 2-5 kg
      - Ralentissement de la vidange gastrique
      - augmentation de la satiété, diminution de la faim
- } ↓ HbA1c  
~0,5-2,0

# Autres bénéfices potentiels

- Réduction des facteurs de risque de MCV,
  - réduisent les événements cardiovasculaires
  - réduisent la mortalité chez les personnes souffrant de diabète et les MCV



# Éléments de pharmacocinétique

- **Exénatide:**
  - pic de concentration plasmatique moyen atteint en 2 h
  - demi-vie de 2,4 h: Deux injections quotidiennes
  - Élimination glomérulaire.
- **Liraglutide**
  - Absorption lente
  - concentration sérique maximale atteinte entre 8 et 12 h
  - liaison à l'albumine forte (> 98 %).
  - Métabolisme identique à celui du GLP-1.
  - demi-vie d'élimination de 13 heures.

# Effets indésirables et évènements cliniques associés

- Nausées, vomissements, diarrhées (très fréquentes)
- Hypoglycémies (en association avec les sulfamides ou l'insuline) : diminution de la posologie du sulfamide.
- **Légère perte de poids** dépendante de la dose (2-3kg)

# Interactions médicamenteuses

- Diminution de l'absorption des médicaments administrés par voie orale:
    - antibiotiques,
    - inhibiteur de la pompe à proton
    - AVK:
- Ralentissement  
de  
la vidange gastrique

# Contre-indications

- Hypersensibilité (principe actif ou excipient)
- Patient en acido-cétose diabétique
- Patient insulino-requérant
- Patient présentant une insuffisance rénale, hépatique terminales
- Troubles gastro-intestinaux sévères (gastroparésie),
- Pancréatite
- Grossesse
- Allaitement

## Précautions d'emploi et principes d'observance

- Conservation au réfrigérateur .
- Protection contre la lumière et la chaleur (moins de 25°C)

# Dénomination des produits commercialisés

- Exénatide Byetta<sup>®</sup>: **5 µg et 10 µg** : solution injectable SC ; stylo pré rempli jetable (60 doses)

## Posologie:

- 1 dose de 5 µg, 2 fois par jour pendant au moins 1 mois.
  - La dose peut être ensuite augmentée 10 µg, 2 fois par jour, si nécessaire.
- Liraglutide Victoza<sup>®</sup>: **6 mg/ml** : solution injectable SC ; boîte de 2 stylos pré remplis jetables de 3 ml

## Posologie

- dose initiale: 0,6 mg par jour.
- La dose peut être ensuite augmentée à 1,2 mg ou 1,8 mg si nécessaire.

# Perspectives

Plusieurs analogues du GLP-1 d'action prolongée

- Semaglutide injectable: **OZEMPIC** stylo prérempli multidose
  - 3 dosages: 0,25 mg/dose (0,19 ml), 0,5 mg (0,37 ml) ou 1 mg (0,74 ml).
  - Injection sous-cutanée hebdomadaire,
    - 0,25 mg pendant au moins 4 semaines,
    - 0,5 mg une fois par semaine.
    - Après au moins 4 semaines, la dose hebdomadaire peut être augmentée à 1 mg si besoin.
- Semaglutide oral: **RYBELSUS** comprimés
  - 3 dosages: 3mg, 7mg et 14mg
    - Dose initiale: 3 mg/j pendant 30 jours
    - Après 30 jours: augmenter la dose à 7 mg/j pendant 30 jours
    - Après 30 jours sous 7 mg: augmenter la dose à 14 mg/j si besoin

**Les gliptines :  
inhibiteur de la DDP-4**

# Mécanisme d'action

- Inhibition de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4/hydrolase).
  - Cette enzyme inactive le glucagon-like peptide (GLP-1) et le « glucose dependent insulinotropic peptide (GIP) ».
  - L'augmentation du GLP-1 et du GIP :
    - diminution de la sécrétion de glucagon
    - augmentation de la sécrétion d'insuline.



# Effets indésirables et évènements cliniques associés

- Troubles digestifs (nausées, constipation, diarrhée, douleurs abdominales)
- Infections des voies respiratoires hautes
- Troubles musculo-squelettiques
- Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, toxidermies exfoliatives, syndrome de Stevens Johnson)
- Toxicité sur la reproduction chez l'animal
- Diffuse dans le lait maternel

# Contre-indications

- Hypersensibilité
- Patient en acido-cétose diabétique
- Grossesse
- Allaitement

# Précautions d'emploi et principes d'observance

- Risque d'hypoglycémie si association inhibiteurs de la DPP-4 et sulfamides hypoglycémifiants.
  - **réduction de la posologie du sulfamide.**
- Effet neutre sur le poids.
- 50% moins efficaces que les agonistes du récepteur du GLP-1 sur l'HbA1C.
- Administration par voie orale, en une seule dose quotidienne (la même pour tous les malades).

# Dénomination des produits commercialisés

## Gliptines seules

- Sitagliptine **Januvia**<sup>®</sup> **Xelevia**<sup>®</sup>: Cp à 100 mg  
**Posologie** : 100 mg /j
- Vildagliptine **Galvus**<sup>®</sup>: Cp à 50 mg  
**Posologie**: 50 mg x2/j
- Saxagliptine **Onglyza**<sup>®</sup>: Cp à 5 mg  
**Posologie**: 5 mg/j
- Alogliptine **Vipidia**<sup>®</sup> : Cp à 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg  
**Posologie** : 25 mg une fois par jour
- Linagliptine (**Trajenta**<sup>®</sup>) : Cp à 5 mg  
**Posologie** : 5 mg une fois par jour

# Dénomination des produits commercialisés

## Gliptines en association à la metformine

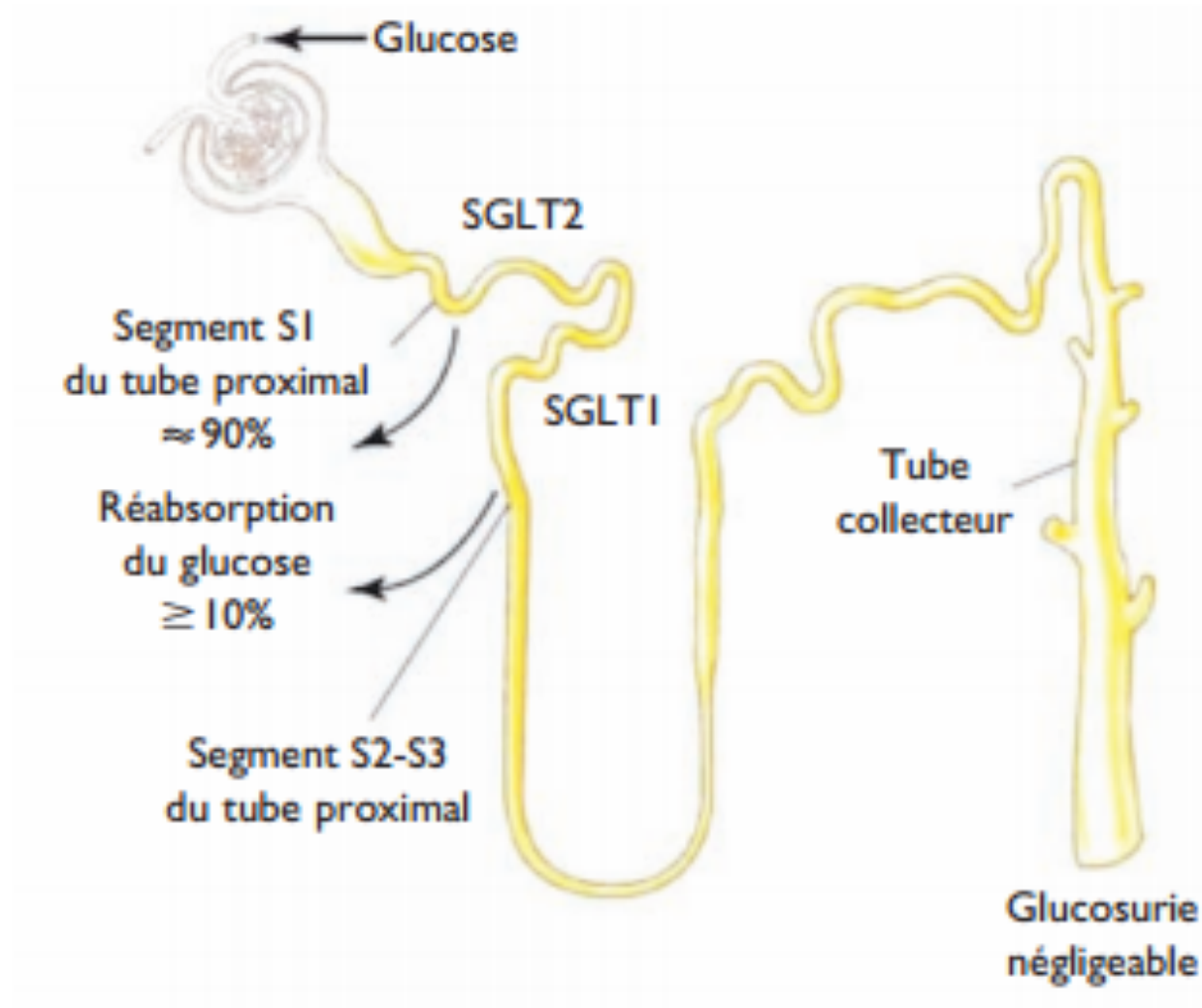
- Sitagliptine + metformine: Janumet<sup>®</sup> Velmetia<sup>®</sup> (50/1000 mg)  
**Posologie** : 100 mg de sitagliptine/j
- Vildagliptine + metformine Eucreas<sup>®</sup> (50/1000 mg)  
**Posologie** : 100 mg de vildagliptine
- Saxagliptine + metformine Komboglyze<sup>®</sup> (2,5/1000 mg)  
**Posologie**: 5 mg de saxagliptine
- Alogliptine + metformine Vipdomet<sup>®</sup> (12,5 mg/850 mg et 12,5 mg/1000 mg)  
**Posologie** : 12,5 mg d'Alogliptine deux fois par jour
- Linagliptine + metformine Jentaduetto<sup>®</sup> (2,5 mg / 500 mg, 2,5 mg / 850 mg et 2,5 mg / 1000 mg).  
**Posologie** : 2,5 mg de linagliptine deux fois par jour.

# **Les gliflozines ou inhibiteurs des SGLT2**

# Mécanisme d'action

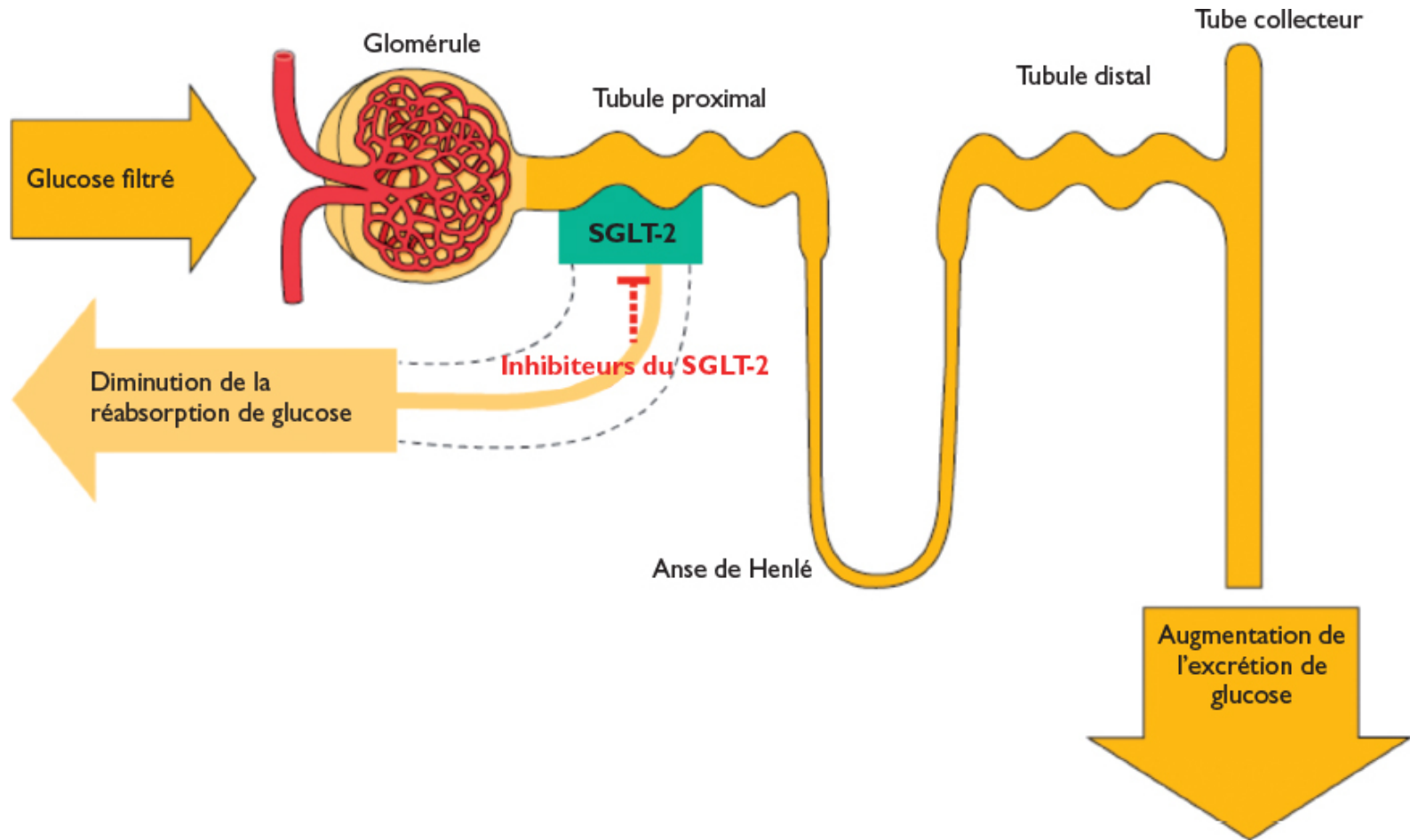
- Les gliflozines ou inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) agissent en bloquant ces mêmes récepteurs qui permettent la réabsorption tubulaire de glucose:
  - augmentent l'excrétion urinaire du glucose
  - diminuent la glycémie indépendamment de l'insuline.

# Mode d'action des inhibiteurs des SGLT-2





# Mode d'action des inhibiteurs des SGLT-2



# Autres bénéfiques potentiels

- Baisse moyenne du poids de 1,8 kg
- Risque hypoglycémique très faible.
- Baisse de la pression artérielle systolique:
  - déplétion volémique en rapport avec l'augmentation de l'excrétion urinaire de sodium.
- Réduction potentielle du risque cardiovasculaire, via l'action sur la glycémie, le poids corporel et la pression artérielle.

# Effets indésirables

- Infections urinaires et surtout mycoses du tractus génital plus fréquentes chez les femmes.
- Déplétion volémique:
  - faible risque d'hypotension orthostatique.
- Parfois baisse modérée de la fonction rénale qui se normalise après 24 semaines de traitement.

# Contre-indications et précautions

- DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, interrompus si DFG < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ;
- Cétoacidose diabétique

# Dénomination des produits commercialisés

- Dapagliflozine (Forxiga<sup>®</sup>) Cp à 5 mg  
**Posologie** : 5 mg à 10 mg en 1 seule prise /jour
- Canagliflozine (Invokana<sup>®</sup>) Cp à 100 mg  
**Posologie** : 100 mg à 300 mg en 1 seule prise /jour
- Empagliflozine (Jardiance<sup>®</sup>) Cp à 10 mg  
**Posologie** : 10 mg à 25 mg en 1 seule prise /jour

# Efficacité en matière de réduction de l'HbA1c des agents non-insuliniques utilisés dans la prise en charge du DT2

Agent	Réduction de l'HbA1c
Inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases	~0,5–1,0 % (6–11 mmol/mol)
Inhibiteurs de la DPP-4	~0,5–1,5 % (6–17 mmol/mol)
GLP-1 RA	~0,5–2,0 % (6–22 mmol/mol)
Méglitinides	~0,5–1,5 % (6–17 mmol/mol)
Metformine	~1–2 % (11–22 mmol/mol)
Inhibiteurs du SGLT-2	~0,5–1,0 % (6–17 mmol/mol)
Sulfonylurées	~1–2 % (11–22 mmol/mol)
Thiazolidinédiones	~1,0–1,5 % (11–17 mmol/mol)

# Les préoccupations au sujet des effets indésirables avec certains traitements antidiabétiques ont été soulevées

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 14, 2007 VOL. 356 NO. 24

## Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H.

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Rosiglitazone is widely used to treat patients with type 2 diabetes mellitus, but its effect on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

#### METHODS

We conducted searches of the published literature, the Web site of the Food and Drug Administration, and a clinical-trials registry maintained by the drug manufacturer (GlaxoSmithKline). Criteria for inclusion in our meta-analysis included a study duration of more than 24 weeks, the use of a randomized control group not receiving rosiglitazone, and the availability of outcome data for myocardial infarction and death from cardiovascular causes. Of 116 potentially relevant studies, 42 trials met the inclusion criteria. We tabulated all occurrences of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.

#### RESULTS

Data were combined by means of a fixed-effects model. In the 42 trials, the mean age of the subjects was approximately 56 years, and the mean baseline glycated hemoglobin level was approximately 8.2%. In the rosiglitazone group, as compared with the control group, the odds ratio for myocardial infarction was 1.43 (95% confidence interval [CI], 1.03 to 1.98;  $P=0.03$ ), and the odds ratio for death from cardiovascular causes was 1.64 (95% CI, 0.98 to 2.74;  $P=0.06$ ).

#### CONCLUSIONS

Rosiglitazone was associated with a significant increase in the risk of myocardial infarction and with an increase in the risk of death from cardiovascular causes that had borderline significance. Our study was limited by a lack of access to original source data, which would have enabled time-to-event analysis. Despite these limitations, patients and providers should consider the potential for serious adverse cardiovascular effects of treatment with rosiglitazone for type 2 diabetes.

From the Cleveland Clinic, Cleveland. Address reprint requests to Dr. Nissen at the Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Ave., Cleveland, OH 44195, or at nissens@ccf.org.

This article (10.1056/NEJMoa072761) was published at [www.nejm.org](http://www.nejm.org) on May 21, 2007.

N Engl J Med 2007;356:2457-71.  
Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

***"Rosiglitazone a été associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde et à une augmentation du risque de décès de causes cardiovasculaires qui avaient une signification limite".***

# Exigences FDA/EMA

- Mener des études sur les événements CV pour tout nouveau traitement antidiabétique!

**But**

**Utilisation des nouvelles molécules n'augmente le risque d'événements CV majeurs par rapport au placebo, à contrôle glycémique équivalent.**

**CVOTs de non infériorité**



# CVOT dans le diabète : Inhibiteurs de DPP-4, inhibiteurs de GLP-1 RA et de SGLT-2

## DPP-4 Inhibiteurs : SAVOR-TIMI EXAMINE TECOS

- Pas de changement dans MACE dans SAVOR-TIMI (saxagliptine), EXAMINE (alogliptine) ou TECOS (sitagliptine)<sup>1-3</sup>
- Signal de sécurité pour hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans SAVOR-TIMI (saxagliptine)<sup>1</sup>

1. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317–1326; 2. Zannad F et al. Lancet 2015;385:2067–2076;  
3. Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232–242; 4. Pfeffer MA et al. N Engl J Med 2015;373:2247–2257;  
5. Holman RR et al. N Engl J Med 2017;377:1228–1239; 6. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:311–322;  
7. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834–1844; 8. Hernandez AF et al. Lancet 2018 Oct 1. pii: S0140-6736(18)32261-X;  
9. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117–2128; 10. Neal B et al. N Engl J Med 2017; DOI; 10.1056/NEJMoa1611925.

# CVOT dans le diabète : Inhibiteurs de DPP-4, inhibiteurs de GLP-1 RA et de SGLT-2

- Aucune différence dans les points de terminaison cardiovasculaire avec la lixisénatide par rapport au placebo (ELIXA)<sup>4</sup>
- Exénatide libération prolongée : aucun effet significatif sur les événements cardiovasculaire (EXCSEL)<sup>5</sup>
- Liraglutide associée à un risque ↓ de décès d'origine cardiovasculaire et d'évènements cardiovasculaires (LEADER)<sup>6</sup>
- Sémaglutide associé à un risque ↓ de résultat principal (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal) et risque ↓ d'accident vasculaire cérébral non-fatal<sup>7</sup>
- Albiglutide était supérieur au placebo avec respect aux MACE (HARMONY)<sup>8</sup>

**GLP-1 RA :**  
**ELIXA**  
**LEADER**  
**SUSTAIN-6**

1. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317–1326; 2. Zannad F et al. Lancet 2015;385:2067–2076;  
3. Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232–242; 4. Pfeffer MA et al. N Engl J Med 2015;373:2247–2257;  
5. Holman RR et al. N Engl J Med 2017;377:1228–1239; 6. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:311–322;  
7. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834–1844; 8. Hernandez AF et al. Lancet 2018 Oct 1. pii: S0140-6736(18)32261-X;  
9. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117–2128; 10. Neal B et al. N Engl J Med 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.

# CVOT dans le diabète : Inhibiteurs de DPP-4, inhibiteurs de GLP-1 RA et de SGLT-2

## Inhibiteurs SGLT-2 : RESULTATS EMPA-REG CANVAS

- Empagliflozine associée à un faible risque de décès d'origine cardiovasculaire et d'évènements cardiovasculaires (RESULTAT EMPA-REG)<sup>9</sup>
- Canagliflozine associée à un décès d'origine cardiovasculaire réduit, infarctus non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal (CANVAS)<sup>10</sup>

1. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317–1326; 2. Zannad F et al. Lancet 2015;385:2067–2076; 3. Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232–242; 4. Pfeffer MA et al. N Engl J Med 2015;373:2247–2257; 5. Holman RR et al. N Engl J Med 2017;377:1228–1239; 6. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:311–322; 7. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834–1844; 8. Hernandez AF et al. Lancet 2018 Oct 1. pii: S0140-6736(18)32261-X; 9. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117–2128; 10. Neal B et al. N Engl J Med 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.

# EASD/ADA consensus update recommends SGLT-2i or GLP-1 RA in people with T2DM and CVD

**Recommandations EASD/ADA 2018** : chez les patients souffrant de DT2 et d'une MCV artérioscléreuse établie, les inhibiteurs SGLT2 ou les agonistes des récepteurs du GLP-1 avec bénéfices cardiovasculaires prouvés sont recommandés dans le cadre de la la gestion glycémique<sup>1</sup>

## Canagliflozin<sup>2</sup>

### CANVAS

IM, AVC et décès  
d'origine  
cardiovasculaire  
**14%**

Décès d'origine  
cardiovasculaire  
**13%**

## Empagliflozin<sup>3</sup>

### EMPA-REG OUTCOME

IM, AVC et décès  
d'origine  
cardiovasculaire  
**14%**

Décès d'origine  
cardiovasculaire  
**38%**

## Liraglutide<sup>4</sup>

### LEADER

IM, AVC ou de décès  
d'origine  
cardiovasculaire  
**13%**

Décès d'origine  
cardiovasculaire  
**22%**

## Semaglutide<sup>5</sup>

### SUSTAIN-6

IM, AVC ou de décès  
d'origine  
cardiovasculaire  
**26%**

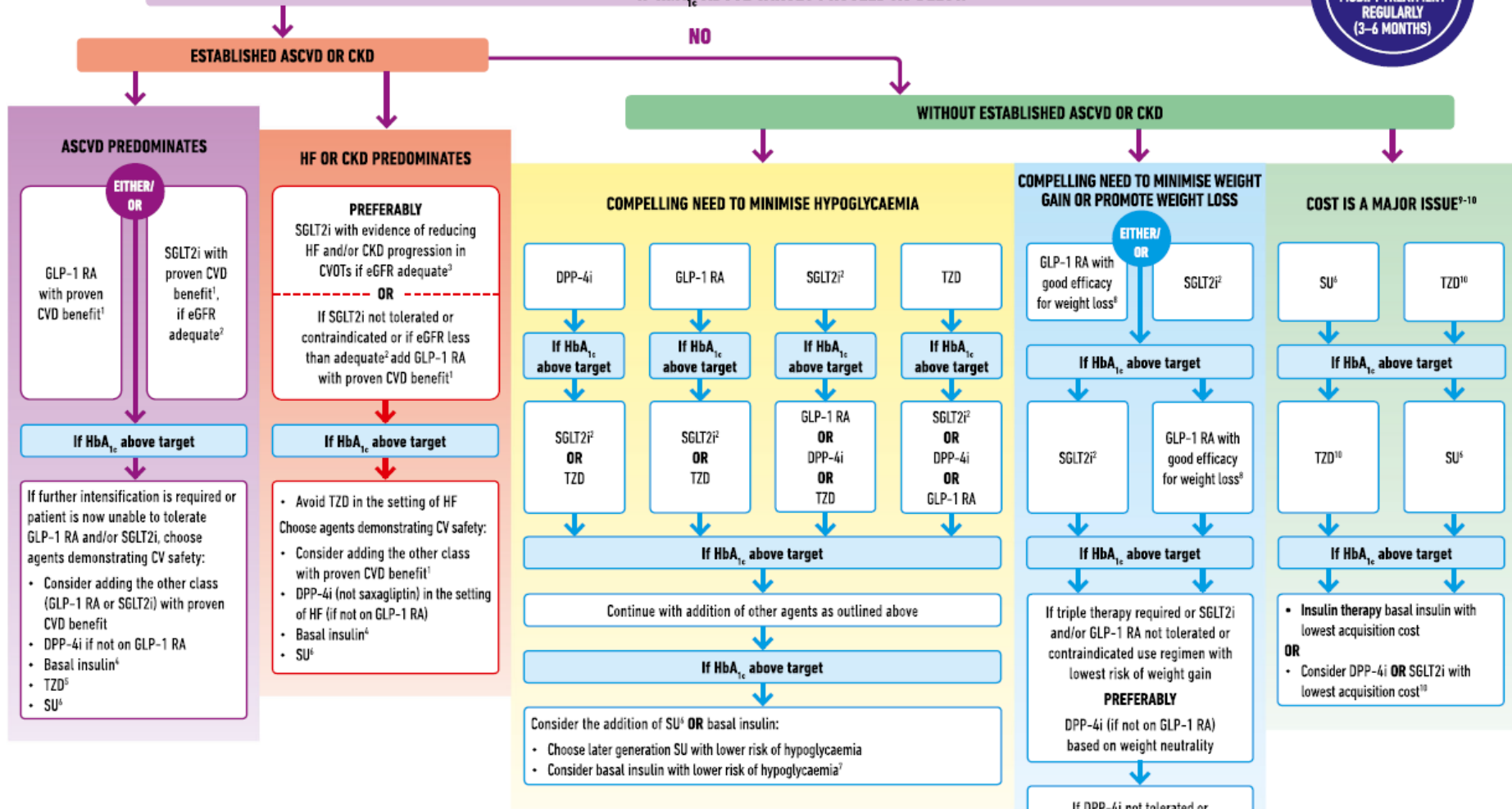
Décès d'origine  
cardiovasculaire  
**2%**

1. Diabetes Care 2018 Oct 4. pii: dci180033.
2. Neal B et al. N Engl J Med 2017; DOI; 10.1056/NEJMoa1611925.
3. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117–2128.
4. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:311–322.
5. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834–1844.

# GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



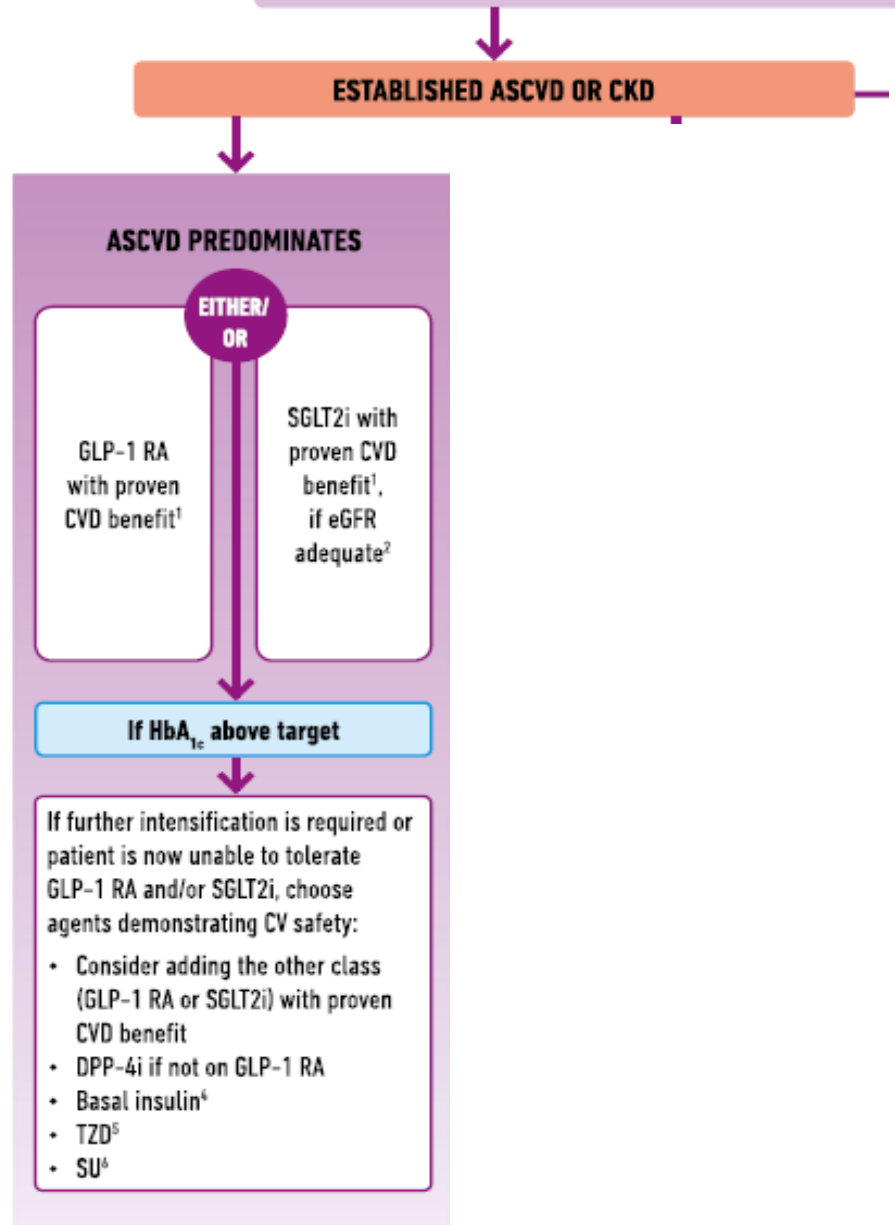
**FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)  
IF HbA<sub>1c</sub> ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW**



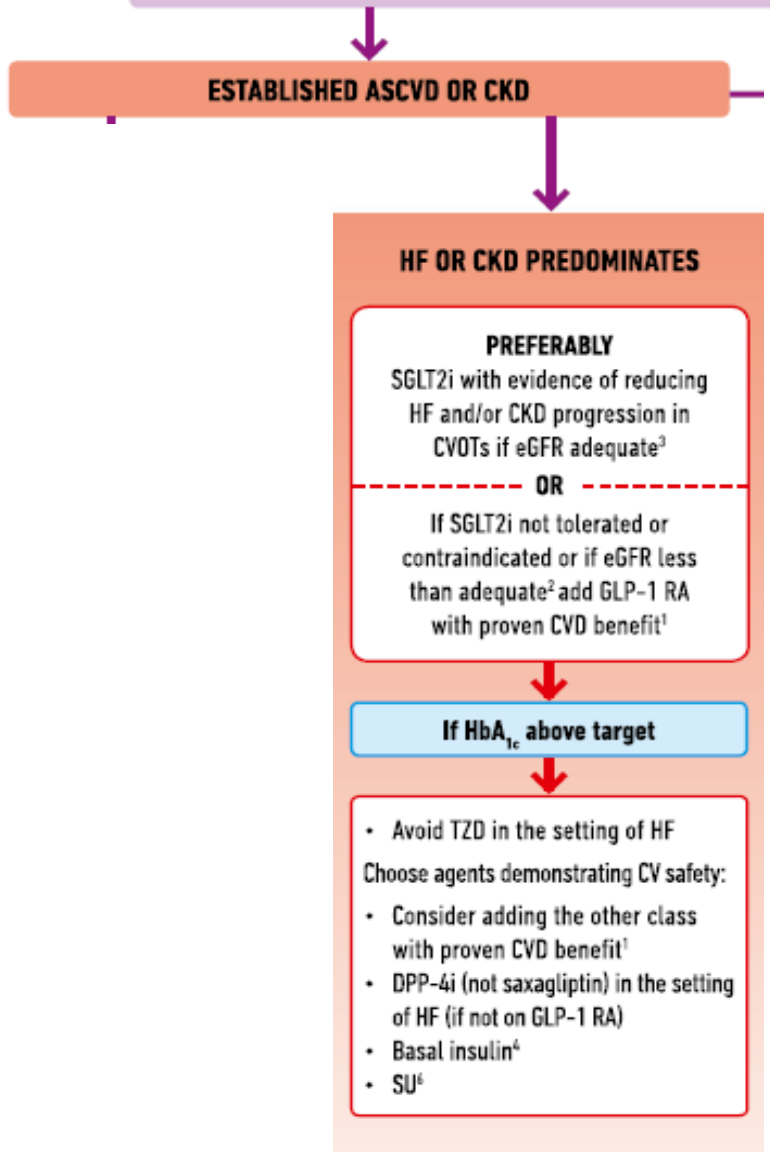
1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.  
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use  
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs  
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects  
6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia  
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin  
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide  
9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)  
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Fig. 2 Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach



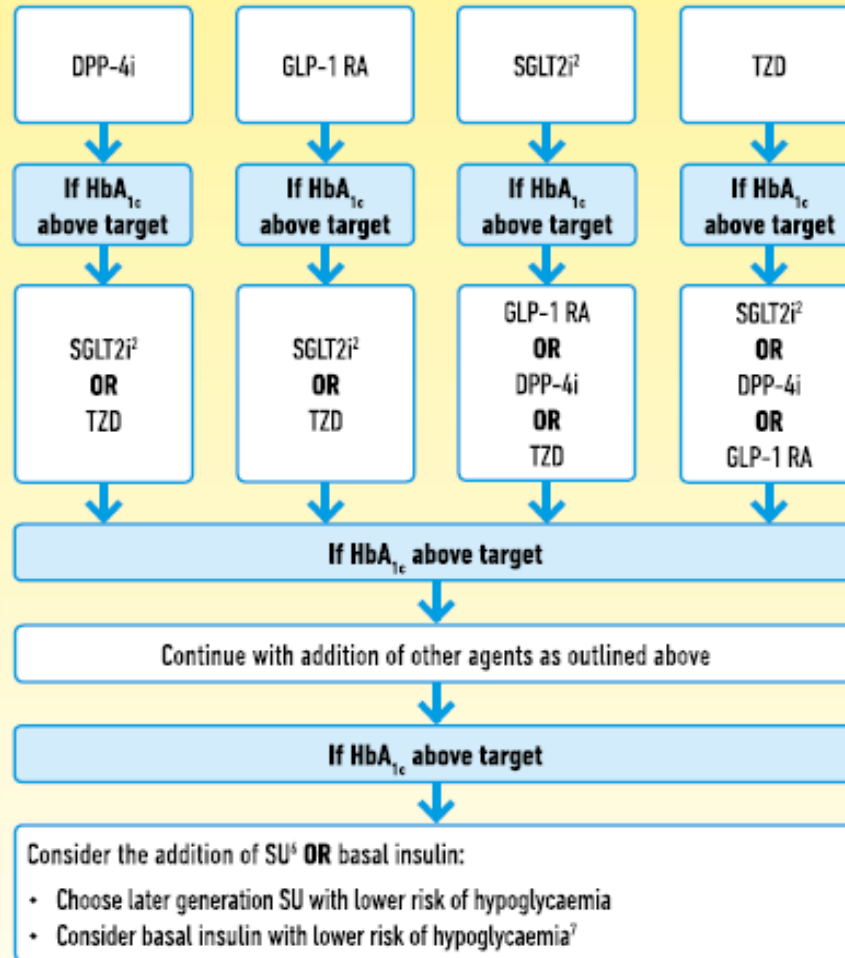
1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence

WITHOUT ESTABLISHED ASCVD OR CKD

COMPELLING NEED TO MINIMISE HYPOGLYCAEMIA



5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects

6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia

7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin

8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide



WITHOUT ESTABLISHED ASCVD OR CKD

COMPELLING NEED TO MINIMISE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS

EITHER/  
OR

GLP-1 RA with  
good efficacy  
for weight loss<sup>8</sup>

SGLT2i<sup>2</sup>

If HbA<sub>1c</sub> above target

SGLT2i<sup>2</sup>

GLP-1 RA with  
good efficacy  
for weight loss<sup>8</sup>

If HbA<sub>1c</sub> above target

If triple therapy required or SGLT2i  
and/or GLP-1 RA not tolerated or  
contraindicated use regimen with  
lowest risk of weight gain

**PREFERABLY**

DPP-4i (if not on GLP-1 RA)  
based on weight neutrality

If DPP-4i not tolerated or  
contraindicated or patient already on  
GLP-1 RA, cautious addition of:

• SU<sup>6</sup> • TZD<sup>5</sup> • Basal insulin

WITHOUT ESTABLISHED ASCVD OR CKD

**COST IS A MAJOR ISSUE<sup>9-10</sup>**

SU<sup>6</sup>

TZD<sup>10</sup>

If HbA<sub>1c</sub> above target

TZD<sup>10</sup>

SU<sup>6</sup>

If HbA<sub>1c</sub> above target

- Insulin therapy basal insulin with lowest acquisition cost
- OR**
- Consider DPP-4i **OR** SGLT2i with lowest acquisition cost<sup>10</sup>