

Journées Médicales de Strasbourg

à la Faculté de Médecine de Strasbourg

PLAIES ET
CICATRISATION

ACCIDENTOLOGIE
PÉDIATRIQUE

LA MÉDECINE
PAR LES PILES

BURN OUT

SITUATIONS DIFFICILES
EN GYNÉCOLOGIE

PATHOLOGIE
DU PIED

SITUATIONS DIFFICILES
EN MÉDECINE

LES INHIBITEURS
DU SGLT2

ACTUALITÉS
SUR LA COVID

Jeu : LES GRANDES
ÉPIDÉMIES



20 & 21
Novembre
2021

Université
de Strasbourg



Les inhibiteurs du SGLT-2 en pratique clinique

Laurence Kessler

Service d'endocrinologie, diabète
et nutrition

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Laurence.kessler@chru-strasbourg.fr

Symposium Astra Zeneca

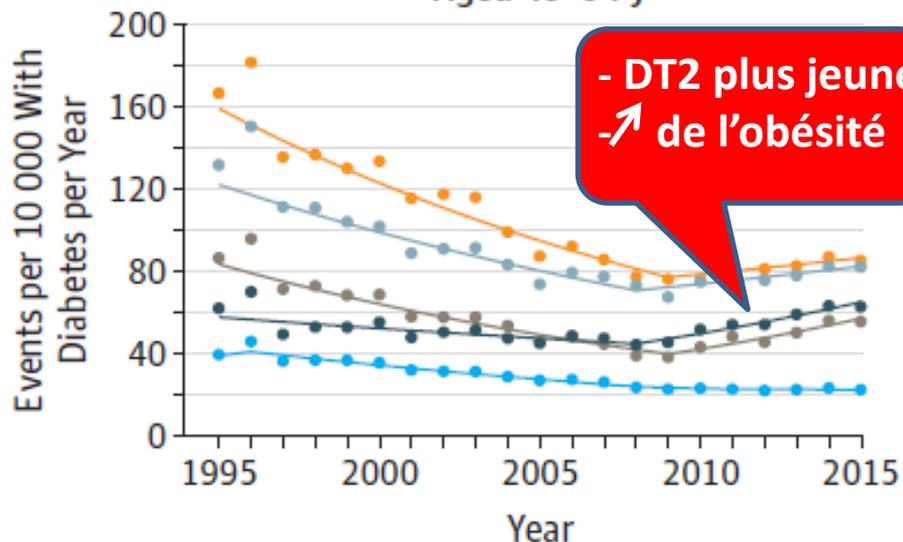
Liens d'intérêts

- Compensations financières pour participation à des études cliniques et des groupes de travail comme expert, présentation à des congrès ou réunions, déplacement à des congrès nationaux et internationaux :
 - Abbott, Medtronic, Johnson and Johnson
 - Novo-Nordisk, Lilly Boehringer, Brothier
 - GSK, Astra Zéneca, Sanofi-Aventis
 - Novartis, BMS, Elivie, Vertex, ASDIA, ISIS-santé, ADIRAL

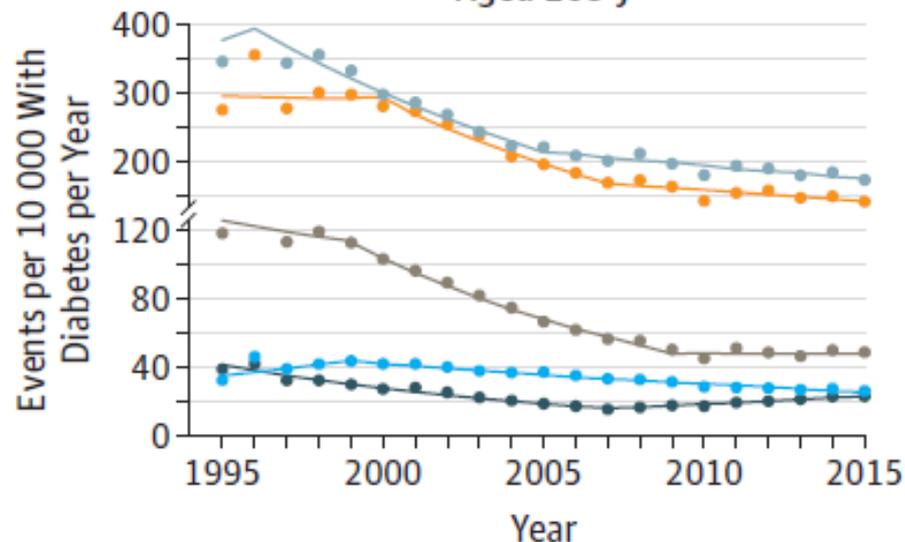
Incidence des hospitalisations pour complications du diabète aux US

● Acute myocardial infarction ● Stroke ● Lower-extremity amputation ● Hyperglycemia ● End-stage kidney disease

Aged 45-64 y



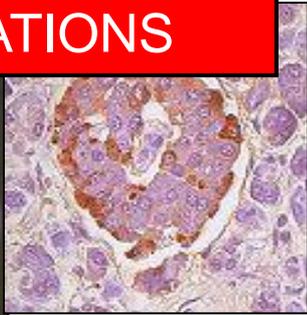
Aged ≥65 y



- Depuis 2010: ré-augmentation des hospitalisations pour complications du diabète chez les 45-64 ans
- Pas d'amélioration de l'incidence de l'IR terminale après 65 ans

Les objectifs du traitement du DT2 en 2021

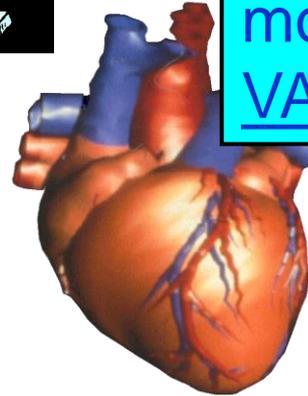
réduction DURABLE de l'HbA1c pour PREVENIR LES COMPLICATIONS



- Sans prise de POIDS
- Avec une perte de poids



Réduire la morbi-mortalité CARDIO VASCULAIRE



Prévenir ou retarder l'insuffisance rénale



Coût moindre

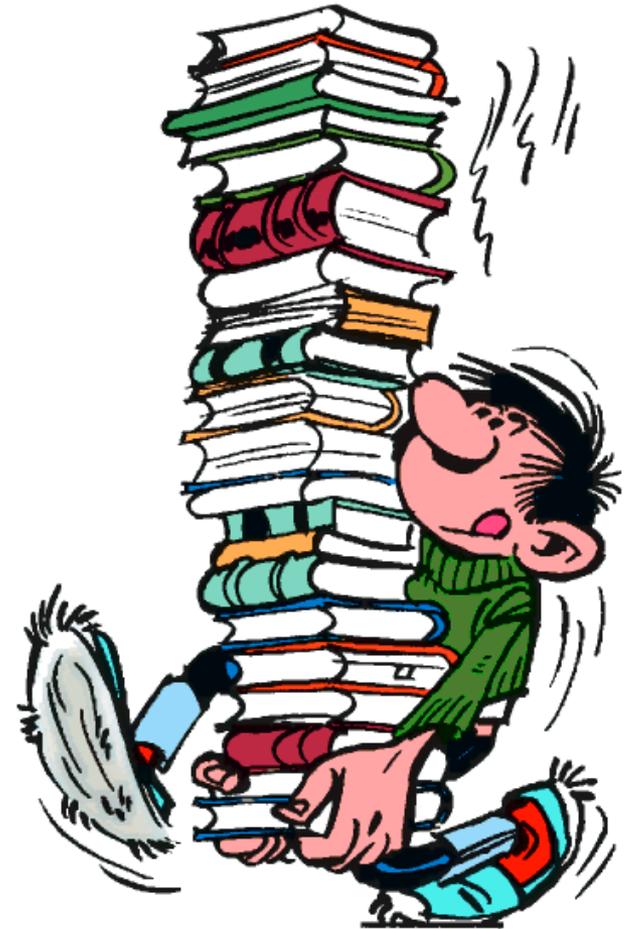


Sans HYPO



Une large panoplie de molécules pour le traitement du diabète de type 2 en France

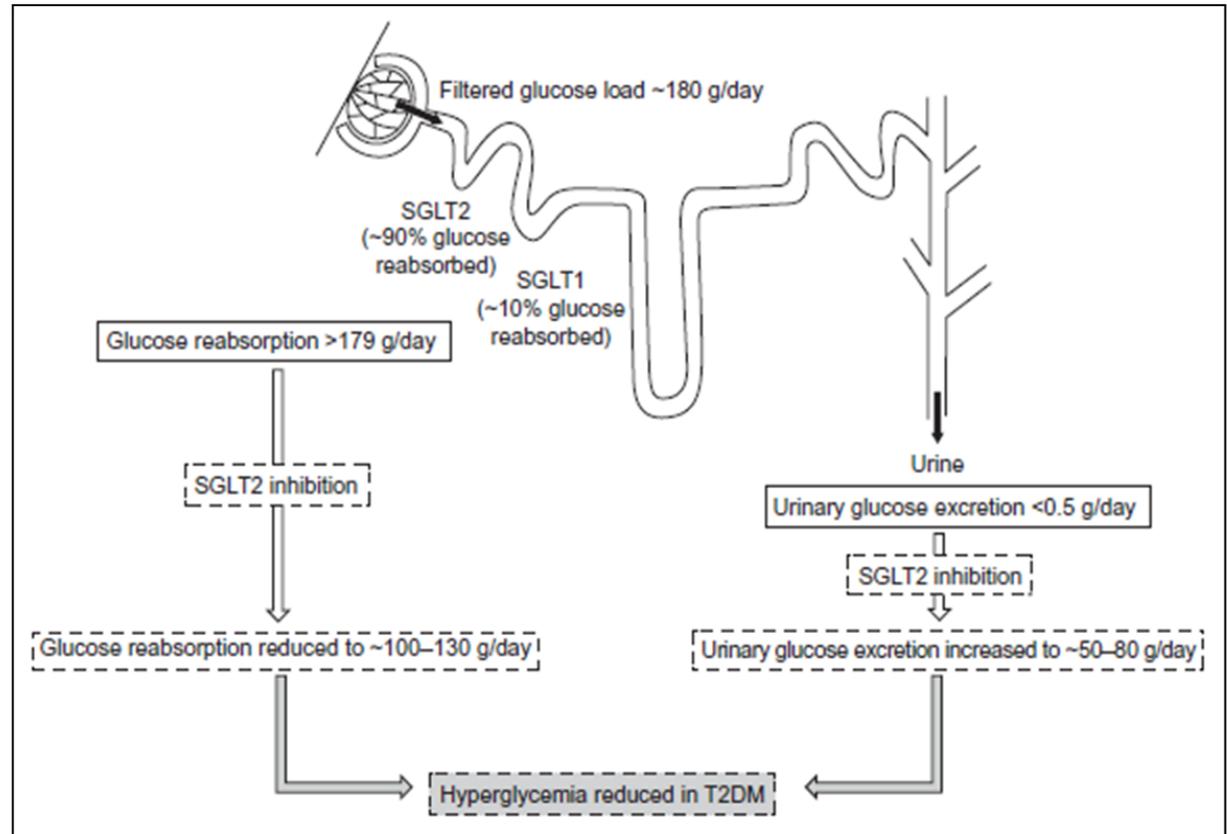
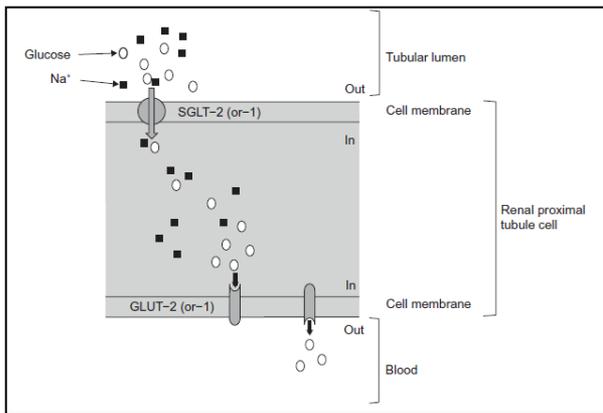
- Metformine
- Insuline
- Sulfamides hypoglycémiants
- Glinides
- Inhibiteurs des α glucosidases
- Inhibiteurs de la DPP- IV
- Analogues du GLP-1
- **Inhibiteurs du SGLT-2**
 - **Daplagliflozine**
 - **Empagliflozine**



Les i-SGLT-2 dans le diabète type 2

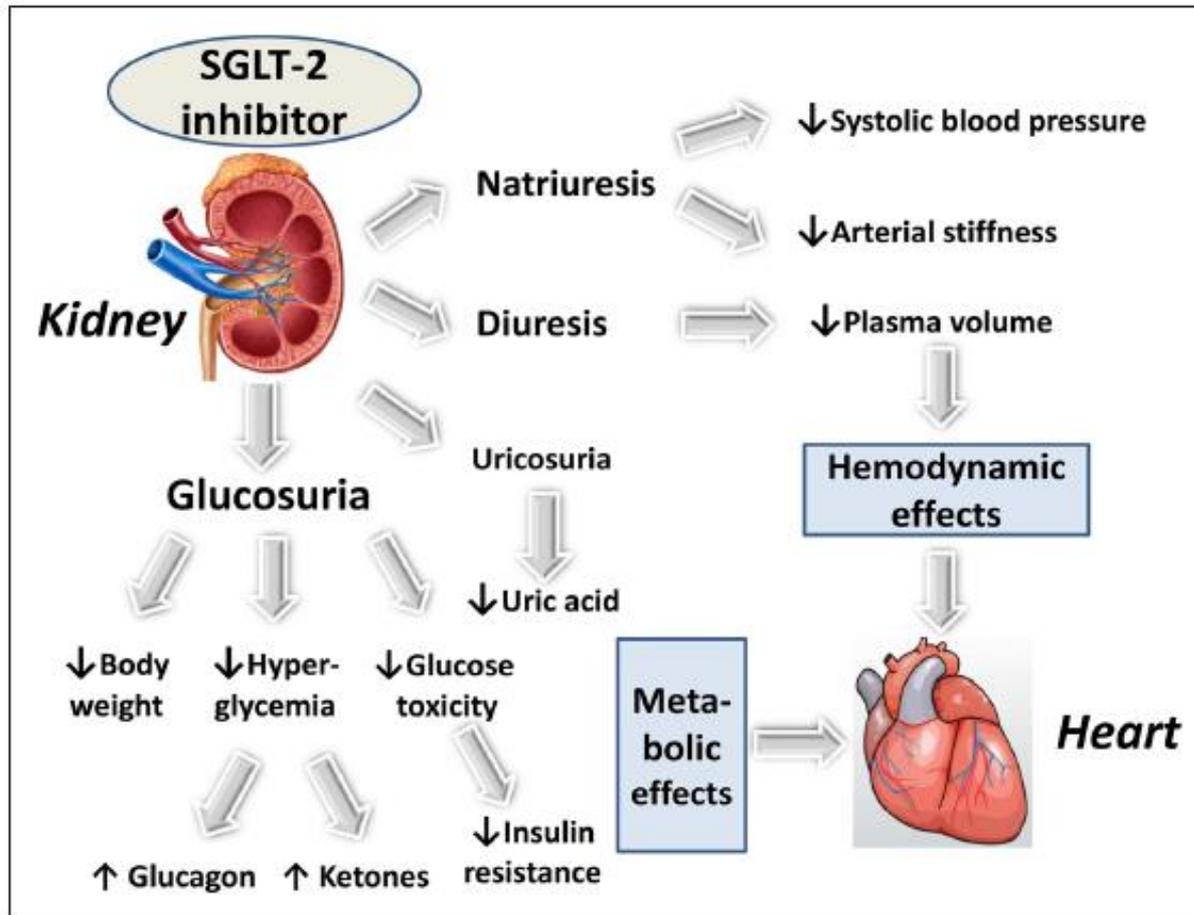
- Le mécanisme d'action
- Les effets métaboliques
- Les effets cardiovasculaire et renal
- La tolérance et précautions d'utilisation
- Les indications

SGLT2- Le transporteur Sodium-glucose et son inhibition



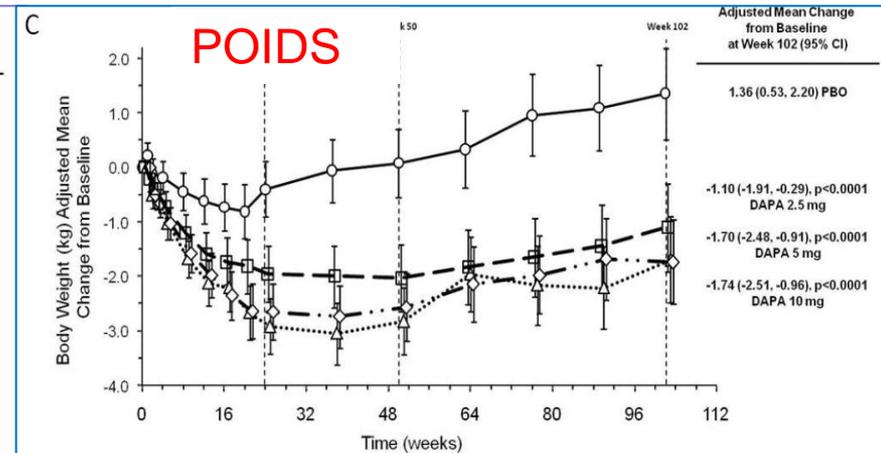
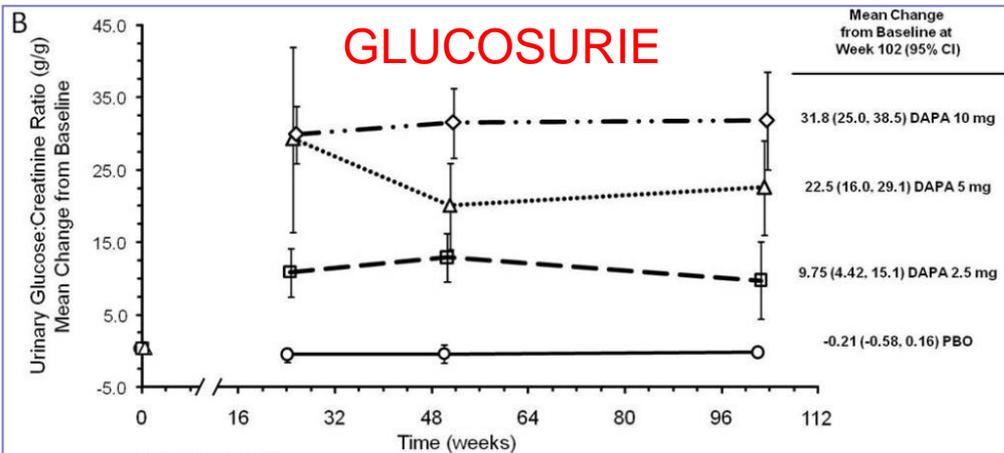
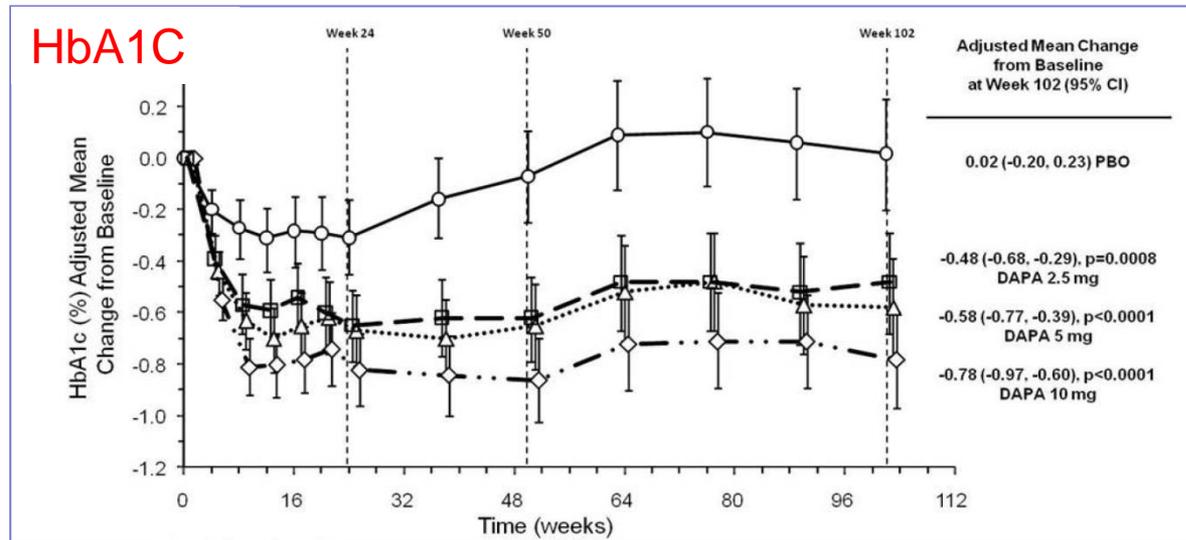
- Glycosurie 70 g/j: 280 Kcal/j
- Diurèse osmotique : 375 ml/j
- Augmentation transitoire de la natriurèse : 40 mEq/j

Conséquences de l'inhibition du SGLT-2



Effet de la dapagliflozine chez le DT2 non contrôlé par metformine

- HbA1c = 8,06%
- 546 DT2
- Suivi: 18 mois

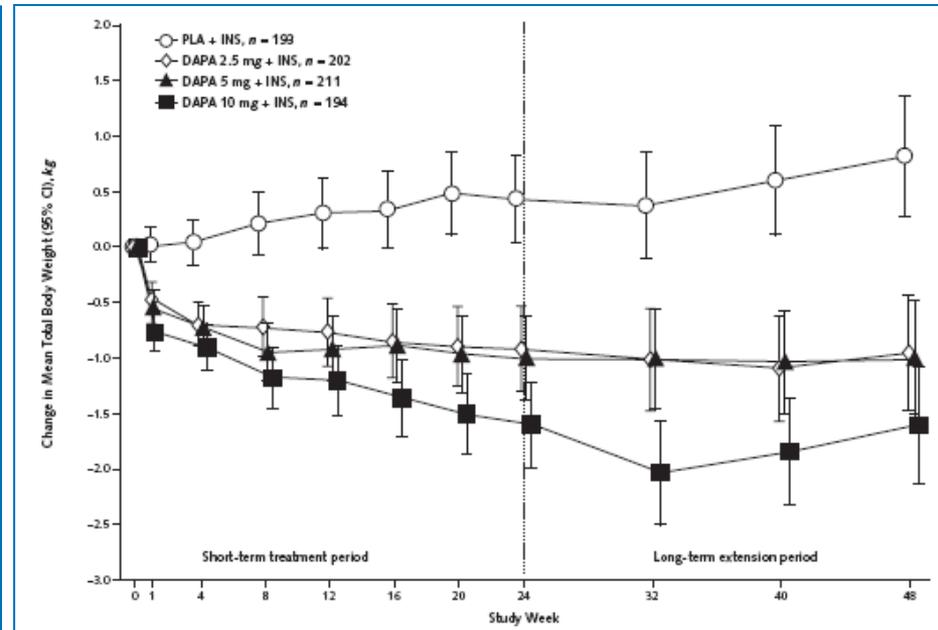
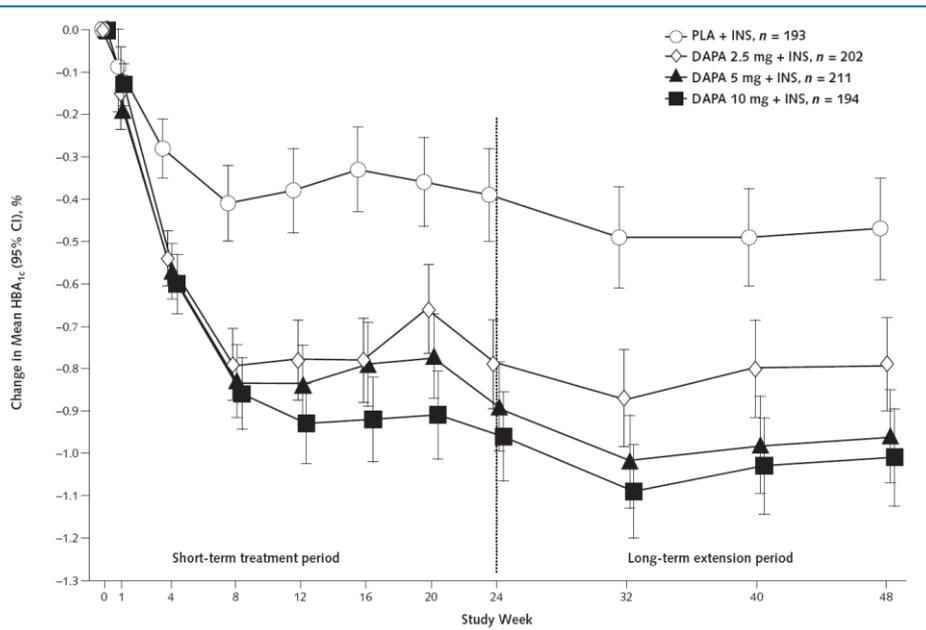


Effet de la dapagliflozine en association à l'insuline chez le DT2 non contrôlé

- 808 DT2, HbA1c=8,5%
- Insuline: 79 U/J, suivi 1 an

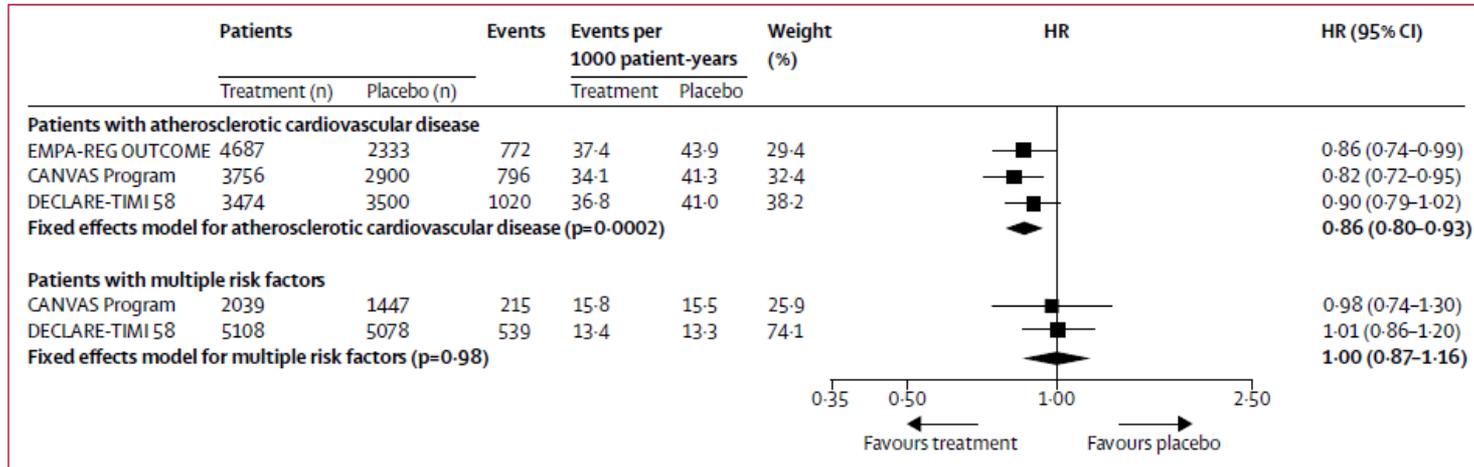
HbA1C

POIDS

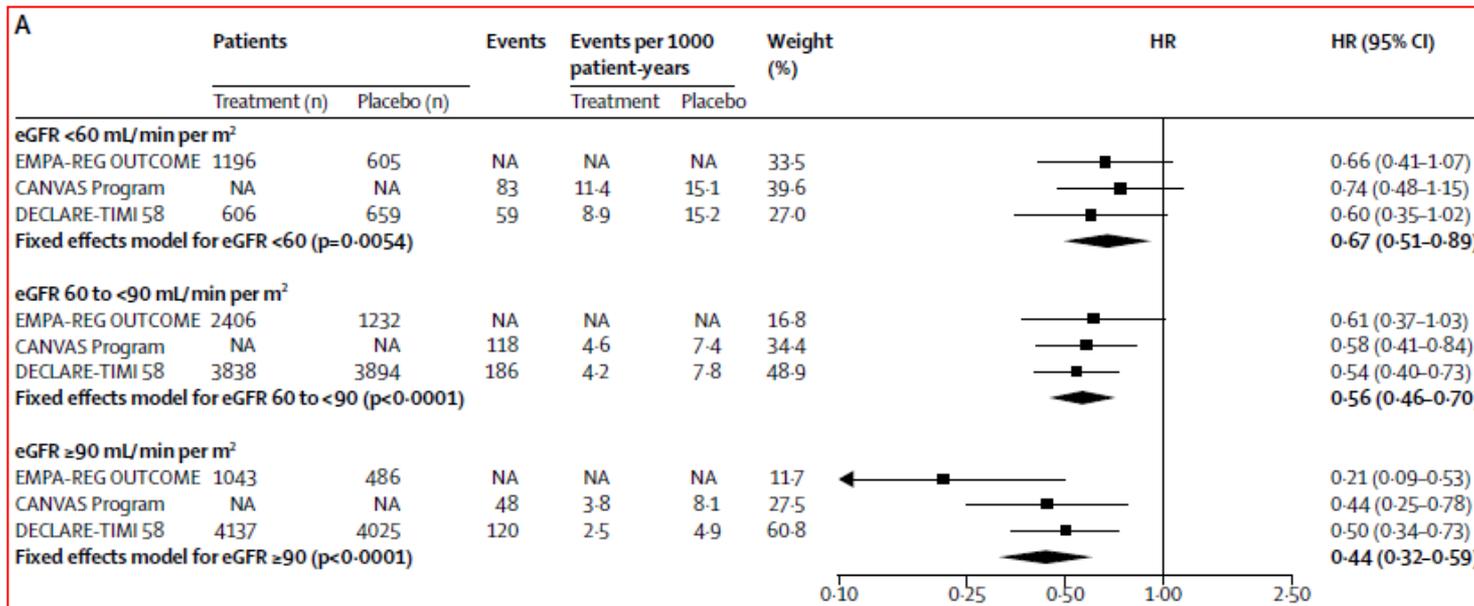


i-SGLT2 et évènements CV / atteinte rénale

- **MACE: Mortalité CV, IDM nonfatal, AVC nonfatal, mortalité toute cause**



- **SCORE COMPOSITE RENAL: macroalbuminurie, créatininémie X2, dialyse, Décès 2^{sd} à l'IR**



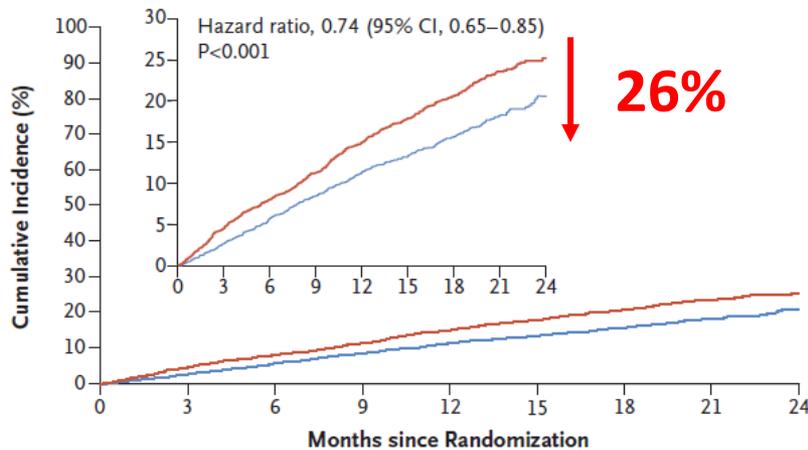
ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

J.J.V. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, L. Køber, M.N. Kosiborod,

- 4744 patients (NYHA classe 2,3,4) avec insuffisance cardiaque et FEVG < 40%
- **42 % de diabétiques**
- **Critère principal: score composite de dégradation cardiaque** : hospitalisation ou Cs urgente nécessitant un traitement IV pour insuffisance cardiaque ou mort CV

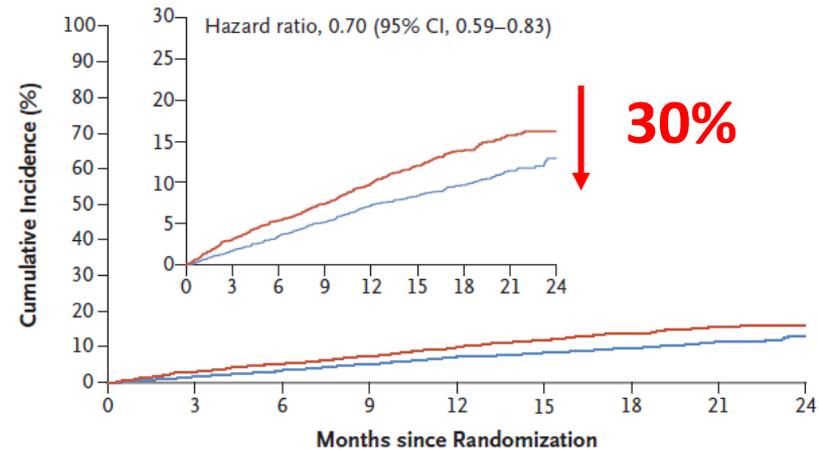
A Primary Outcome



No. at Risk

Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210
Dapagliflozin	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210

B Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Placebo	2371	2264	2168	2082	1924	1483	1101	596	212
Dapagliflozin	2373	2306	2223	2153	2007	1563	1147	613	210

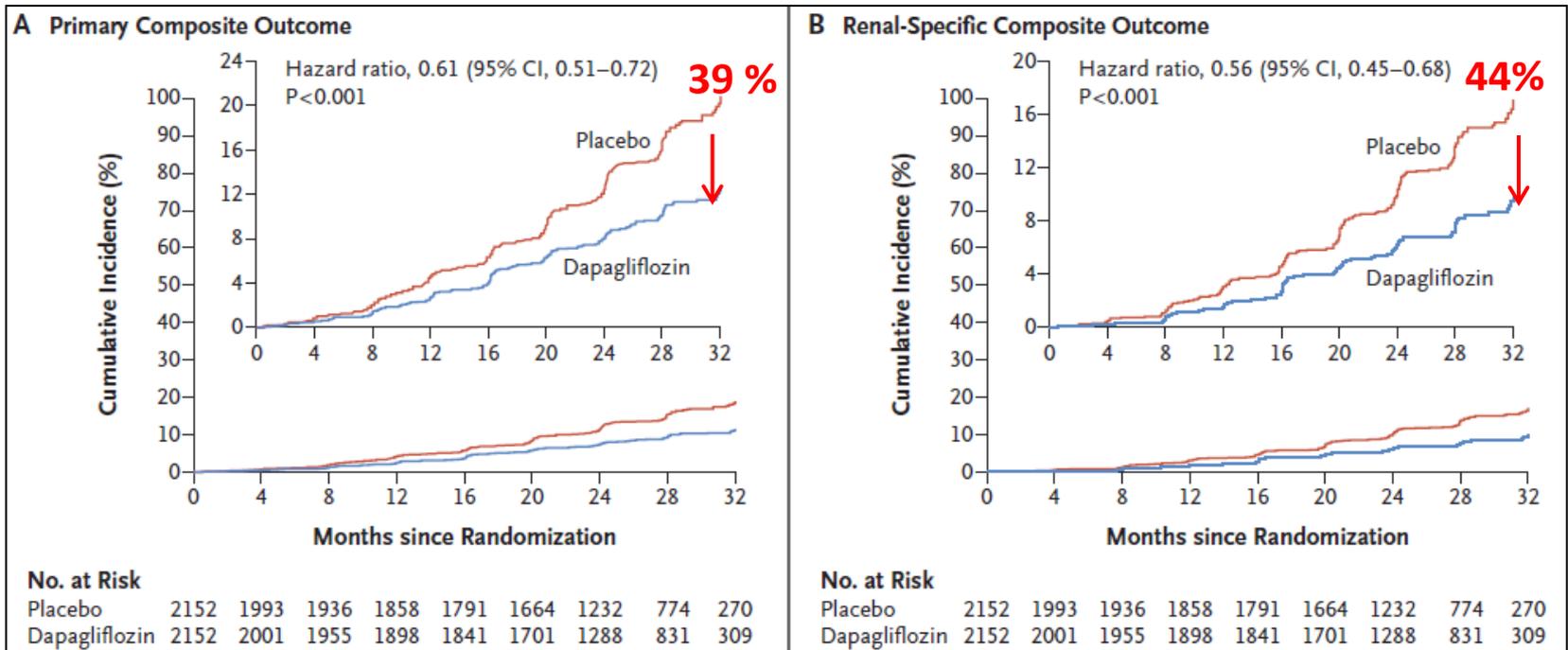
ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

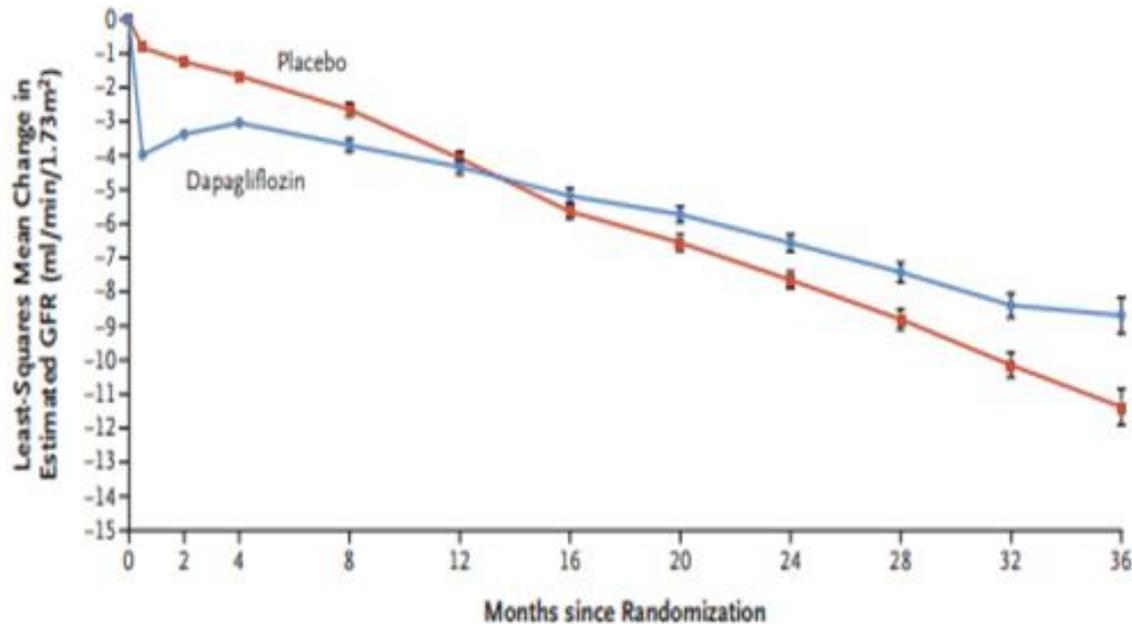
Hiddo J.L. Heerspink, Ph.D., Bergur V. Stefánsson, M.D.,

Heerspink H,
N Engl, Med, 2020

- 4304 sujets avec DFG : 43ml/min , 58% : DFG <45 ml/min
- **33 % de diabétiques**, 100% dose max d'IEC ou ARA2
- **Critère principal** : déclin d'au moins 50% de DFG, IR terminale, décès de cause rénale/CV



Faut-il surveiller la créatinine après l'initiation d'un iSGLT2?



- Baisse initiale attendue d'environ 4 ml/min du DFG
- Pas plus d'IRA

Heerspink DAPA-CKD Trial
NEJM oct 8, 2020

No. of Participants	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Placebo	2152	2029	1981	1866	1795	1753	1672	1443	935	447	157
Dapagliflozin	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157

- **Chez le DT2** : pour effet métabolique **DFG \geq 45 ml/min** (DFG initiation et 1fois/an) pour protection cardiovasculaire et rénal : **DFG $>$ 25ml/min**
- **Pour l'indication insuffisance cardiaque (DFG \geq 25 ml/min)** :surveillance rapprochée du DFG d'autant plus que DFG altéré et/ou tt associé altérant la fonction rénale, 2 à 4 fois par an

Table 2. Safety Events.*

Event	Dapagliflozin (N=8574)	Placebo (N=8569)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. (%)</i>			
Serious adverse event	2925 (34.1)	3100 (36.2)	0.91 (0.87–0.96)	<0.001
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	693 (8.1)	592 (6.9)	1.15 (1.03–1.28)	0.01
Major hypoglycemic event	58 (0.7)	83 (1.0)	0.68 (0.49–0.95)	0.02
Diabetic ketoacidosis	27 (0.3)	12 (0.1)	2.18 (1.10–4.30)	0.02
Amputation	123 (1.4)	113 (1.3)	1.09 (0.84–1.40)	0.53
Fracture	457 (5.3)	440 (5.1)	1.04 (0.91–1.18)	0.59
Symptoms of volume depletion	213 (2.5)	207 (2.4)	1.00 (0.83–1.21)	0.99
Acute kidney injury	125 (1.5)	175 (2.0)	0.69 (0.55–0.87)	0.002
Genital infection	76 (0.9)	9 (0.1)	8.36 (4.19–16.68)	<0.001
Urinary tract infection	127 (1.5)	133 (1.6)	0.93 (0.73–1.18)	0.54
Cancer	481 (5.6)	486 (5.7)	0.99 (0.87–1.12)	0.83
Bladder cancer	26 (0.3)	45 (0.5)	0.57 (0.35–0.93)	0.02
Breast cancer	36 (0.4)	35 (0.4)	1.02 (0.64–1.63)	0.92
Hypersensitivity	32 (0.4)	36 (0.4)	0.87 (0.54–1.40)	0.57
Hepatic event	82 (1.0)	87 (1.0)	0.92 (0.68–1.25)	0.60

Plus d'utilisateurs
d'insuline
0.6 % contre 0.3 %



**DECLARE- TIMI
58 Trial**
N Engl J Med
2019
380:347-57.

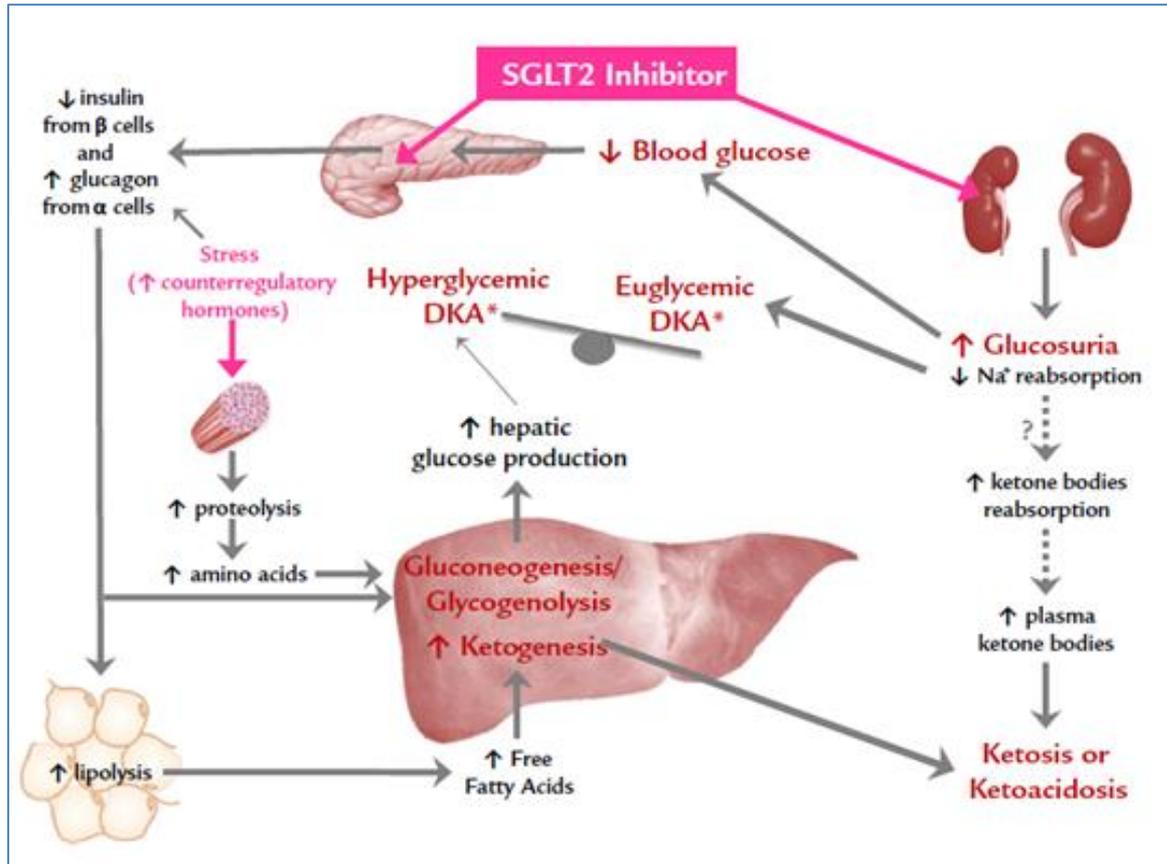
Plus chez les femmes
(vulvovaginites)
/ hommes (balanite)

Quelques conseils pratiques pour minimiser l'importance des manifestations indésirables sous iSGLT2.

Manifestation indésirable	Évitement	Précaution	Traitement
Infection génitale mycotique	Patientes avec antécédents d'infections urogénitales récurrentes	Hygiène génitale (sécher les muqueuses après les mictions)	Antimycotique local
Déplétion volumique Hypotension	Patients âgés fragiles	Arrêt temporaire éventuel des diurétiques	Réhydratation Réduire les anti-hypertenseurs
Acidocétose diabétique euglycémique	Patients avec peptide-C négatif Patients en période chirurgicale	Ne pas négliger symptômes évocateurs sous prétexte d'une hyperglycémie seulement modérée	Insulinothérapie Traitement classique comme toute acidocétose
Amputation des membres inférieurs	Patients avec antécédents d'ulcères plantaires ou d'amputations	Surveiller patients avec artériopathie périphérique	Traiter immédiatement et soigneusement toute ulcération plantaire

- ✓ Arrêt temporaire si cystite
- ✓ Arrêt définitif si pyélonéphrite et sepsis
- ✓ Arrêt temporaire si déshydratation sévère
- ✓ Arrêt 3 jours avant une chirurgie
- ✓ Arrêt si vomissements ou si acétone

Acidocétose «euglycémique» (< 2.50 g/l): le piège! Reste rare mais sévère



Hattersley et al N Engl J Med 2015



- ✓ Chez de DT2 à longue évolution du diabète et insulinopénique
- ✓ Lecteur de glycémie: Free style optium Néo + bandelettes free style optium + 1 boîte de 10 bandelettes de cétonémie /an (remboursement mars 2021, diabétique 2 sous Gliflozine)

En France les gliflozines disponibles et les associations médicamenteuses

DAPAGLIFLOZINE 10 mg : **FORXIGA** 1/J (38 euros les 30 cp)

DAPAGLIFLOZINE + METFORMINE 5/1000 mg : **XIGDUO** 2cp/J

EMPAGLIFLOZINE 10 et 25 mg : **JARDIANCE** 1/J (38 euros les 30 cp)

EMPAGLIFLOZINE + METFORMINE : **SYNJARDY** 5/1000 et 12.5/1000 mg : 2/J

REMBOURSEES

- Metformine
- Sulfamide hypoglycémiant
(Glimépiride, Gliclazide)
- Metformine + Sulfamide hypoglycémiant
- Metformine + Insuline

NON REMBOURSEES

- Inhibiteurs des DPPIV
- Analogues du GLP1
- Repaglinide

Qui prescrit Quoi et pour Quelles indications ?

	DAPAGLIFLOZINE	Remboursement DAPAGLIFLOZINE	EMPAGLIFLOZINE	Remboursement EMPAGLIFLOZINE
Diabète de type 2	✓	✓	✓	✓
Initiation et renouvellement	Tous médecins	✓	MG, Diabétologue, interniste, cardiologue	✓
Insuffisance cardiaque FEVG réduite $\leq 40\%$	✓	✓	✓	si DT2
Initiation et renouvellement	Tous médecins	✓	MG, Diabétologue interniste ,cardiologue	
Maladie rénale chronique	✓			
Initiation et renouvellement	Néphrologue			
DFG à l'initiation ml/min/1.73 m ²	≥ 25		≥ 60 si DT2 ≥ 20 si IC	

Place du traitement par i-SGLT2 chez le DT2

Traitement initial par Metformine et mesures hygiéno-diététiques

Situation commune

Âge < 75 ans, IMC < 35 kg/m², absence de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique



Si HbA1c > objectif individualisé



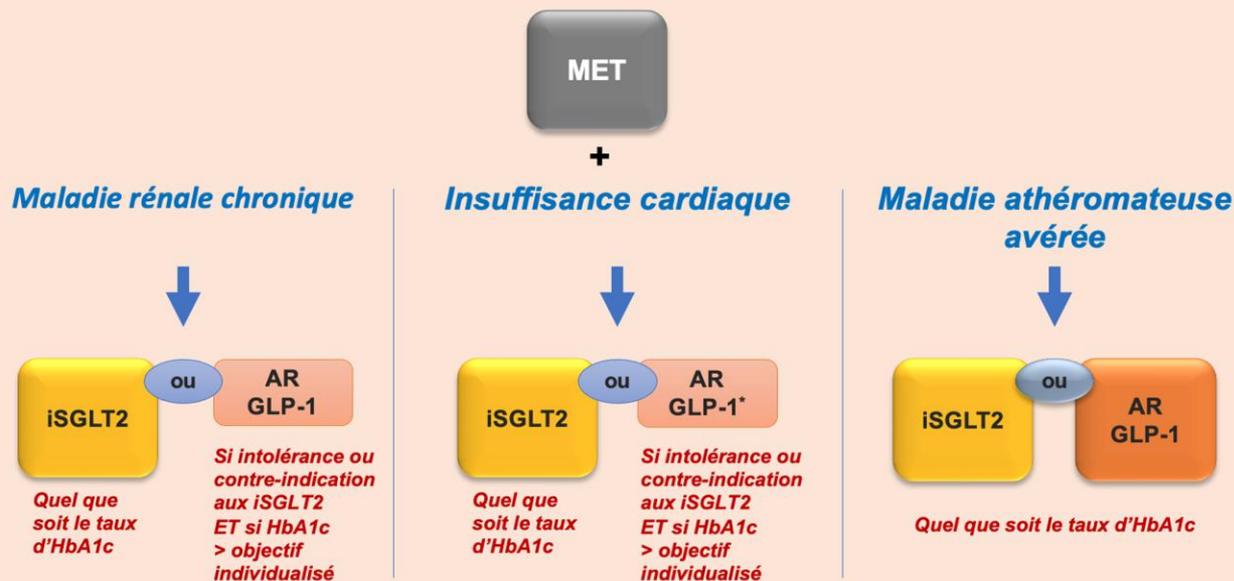
+



en particulier si IMC > 30 kg/m²

Figure 1 A

Situations particulières : maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque ou maladie athéromateuse avérée



Maladie rénale chronique: DFG < 60ml/min et/ou micro macroalbuminurie

Insuffisance cardiaque: signes cliniques + FEVG < 40%

Maladie athéromateuse avérée: ATCD d'év. CV, ou lésion > 50% (coronaire, carotide, m.inf), angor, claudication m. inf)

Conclusion

- **Changement de paradigme** du traitement du DT2: Passage d'une vue gluco-centrique et métabolique à une action centrée sur la **prévention CV et l'insuffisance rénale**
- **Place privilégiée des i-SGLT2** chez le DT2 à haut risque CV avec insuffisance cardiaque et/ou insuffisance rénale
- **A cible individualisée d'HbA1C, penser à introduire un traitement** par i-SGLT2 ou analogue du GLP-1 à visée protectrice cardio –vasculaire et rénale
- **Ne pas oublier l'HbA1c et le contrôle glycémique** pour la prévention de la microangiopathie (rétinopathie, neuropathie néphropathie) et la réduction du risque infectieux