



Nephro

L'ajustement des hypoglycémiants en IRC

Dr Philippe Yale
Néphrologue
Le 10 septembre 2015



Objectifs



Nephro

- Savoir ajuster les hypoglycémiantes
- Savoir choisir le bon hypoglycémiant en fonction du taux de filtration glomérulaire
- Vous familiariser avec les nouveaux hypoglycémiantes



Question

Quel type d'appareil utilisez-vous?



Question

Quel hypoglycémiant est sécuritaire et efficace en insuffisance rénale terminale?



Plan de la présentation

- Courte revue du diabète mellitus
- Revue des classes d'hypoglycémiants oraux (HGO)
 - ◎ Détails pertinents concernant la fonction rénale
- Revue détaillée des nouveaux HGO
 - ◎ Détails sur la fonction rénale



Conflit d'intérêt

janssen  Canagliflozin Invokana

 **MERCK** Sitagliptin Januvia
Janumet

 **SERVIER** Gliclazide Diamicon,
Diamicon MR



Le diabète mellitus



- Type I ou insulinodépendant ou juvénile
 - ◎ LADA chez l'adulte
- Type II ou insulinorésistant ou adulte
- Gestationnel
- Pancréatoprive (FK, hémochromatose)
- Relié aux corticostéroïdes
- Relié à une endocrinopathie (acromégalie, Cushing)
- Monogénique













Le diabète mellitus

oms



Le diabète mellitus

oms

	À jeûn mmol/L	2h pc mmol/L	HbA _{1c} %
Diabète mellitus	≥7,0	≥ 11,1	≥ 6,5%



Le diabète mellitus

oms

	À jeûn mmol/L	2h pc mmol/L	HbA _{1c} %
Diabète mellitus	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$	$\geq 6,5\%$
Intolérance au glucose	$< 7,0$	$\geq 7,8$	6,0 - 6,4%



Le diabète mellitus

oms

	À jeûn mmol/L	2h pc mmol/L	HbA _{1c} %
Diabète mellitus	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$	$\geq 6,5\%$
Intolérance au glucose	$< 7,0$	$\geq 7,8$	6,0 - 6,4%
Hyperglycémie à jeûn	$< 7,0$ $\geq 6,1$	$< 7,8$	6,0 - 6,4%



Le diabète mellitus

oms

	À jeûn mmol/L	2h pc mmol/L	HbA _{1c} %	
Diabète mellitus	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$	$\geq 6,5\%$	
Intolérance au glucose	$< 7,0$	$\geq 7,8$	6,0 - 6,4%	} Pré-diabète
Hyperglycémie à jeûn	$< 7,0$ $\geq 6,1$	$< 7,8$	6,0 - 6,4%	



Le diabète mellitus

Conséquences

- Cardiovasculaires
 - ⊙ ↑ 2-4 X mortalité CV et AVC¹
 - ⊙ 80% des mortalités sont CV²
- Néphropathie diabétique
 - ⊙ 1^{ère} cause d'IRCT³
- Rétinopathie diabétique
 - ⊙ 1^{ère} cause de cécité chez la population active⁴
- Neuropathie diabétique
 - ⊙ 1^{ère} cause d'amputation non-traumatique des MI⁵

¹Kannel et al. Am J Heart. 1990.

²Gray & Yudkin. Textbook of Diabetes. 1997.

³Fong et al. Diabetes Care. 2003.

⁴Molitch et al. Diabetes Care. 2003.

⁵Mayfield et al. Diabetes Care. 2003.



Le diabète mellitus

Conséquences

- Cardiovasculaires
 - ⊙ ↑ 2-4 X mortalité CV et AVC¹
 - ⊙ 80% des mortalités sont CV²
- Néphropathie diabétique
 - ⊙ 1^{ère} cause d'IRCT³
- Rétinopathie diabétique
 - ⊙ 1^{ère} cause de cécité chez la population active⁴
- Neuropathie diabétique
 - ⊙ 1^{ère} cause d'amputation non-traumatique des MI⁵

TFGe < 60
RACU > 20 mg/mmol
RACU > 2 mg/mmol à 2
reprises en 3 mois

¹Kannel et al. Am J Heart. 1990.

²Gray & Yudkin. Textbook of Diabetes. 1997.

³Fong et al. Diabetes Care. 2003.

⁴Molitch et al. Diabetes Care. 2003.

⁵Mayfield et al. Diabetes Care. 2003.



Le diabète mellitus

Traitement

	HbA _{1c}	Issues
UKPDS	7,9 vs 7,0	↓ rétinopathie 17 - 21 % ↓ néphropathie 24 - 33 % ↓ macrovasculaire 16 % (NS)
Kumamoto	9,4 vs 7,1	↓ rétinopathie 63 % ↓ néphropathie 54 % ↓ neuropathie 60 % ↓ macrovasculaire 41 % (NS)
ADVANCE	7,3 vs 6,5	↓ microvasculaire 14% ↓ néphropathie 21%
VADT	8,4 vs 6,9	↓ progression albuminurie
ACCORD	7,5 vs 6,4	↓ apparition albuminurie ↓ progression rétinopathie ↓ progression neuropathie



Le diabète mellitus

Traitement

- Habitudes de vie
- Co-morbidités
- Médication
 - ◎ HGO
 - ◎ Insuline



Le diabète mellitus

Traitement

- Lignes directrices

Habitudes de vie $\pm$ Metformin





Le diabète mellitus

Traitement

- Lignes directrices

Habitudes de vie $\pm$ Metformin

$Hb_{A1c} < 8,5\%$

$Hb_{A1c} \geq 8,5\%$





Le diabète mellitus

Traitement

- Lignes directrices

Habitudes de vie $\pm$ Metformin

$Hb_{A1c} < 8,5\%$

$Hb_{A1c} \geq 8,5\%$

Débuter metformin
après 2-3 mois

Débuter metformin
immédiatement
Considérer un 2^e agent





Le diabète mellitus

Traitement

- Lignes directrices

Habitudes de vie $\pm$ Metformin

$Hb_{A1c} < 8,5\%$

$Hb_{A1c} \geq 8,5\%$

Débuter metformin
après 2-3 mois

Débuter metformin
immédiatement
Considérer un 2^e agent

Ajouter un agent à 3-6
mois



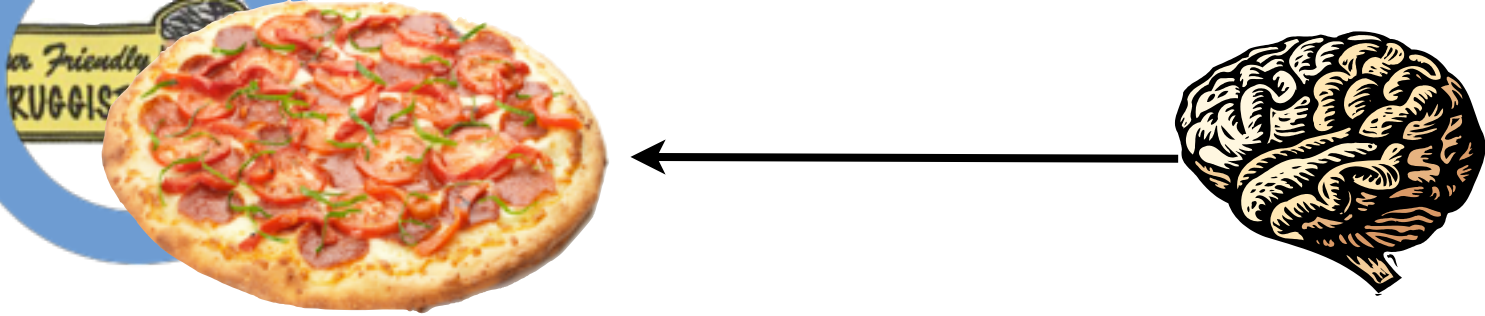


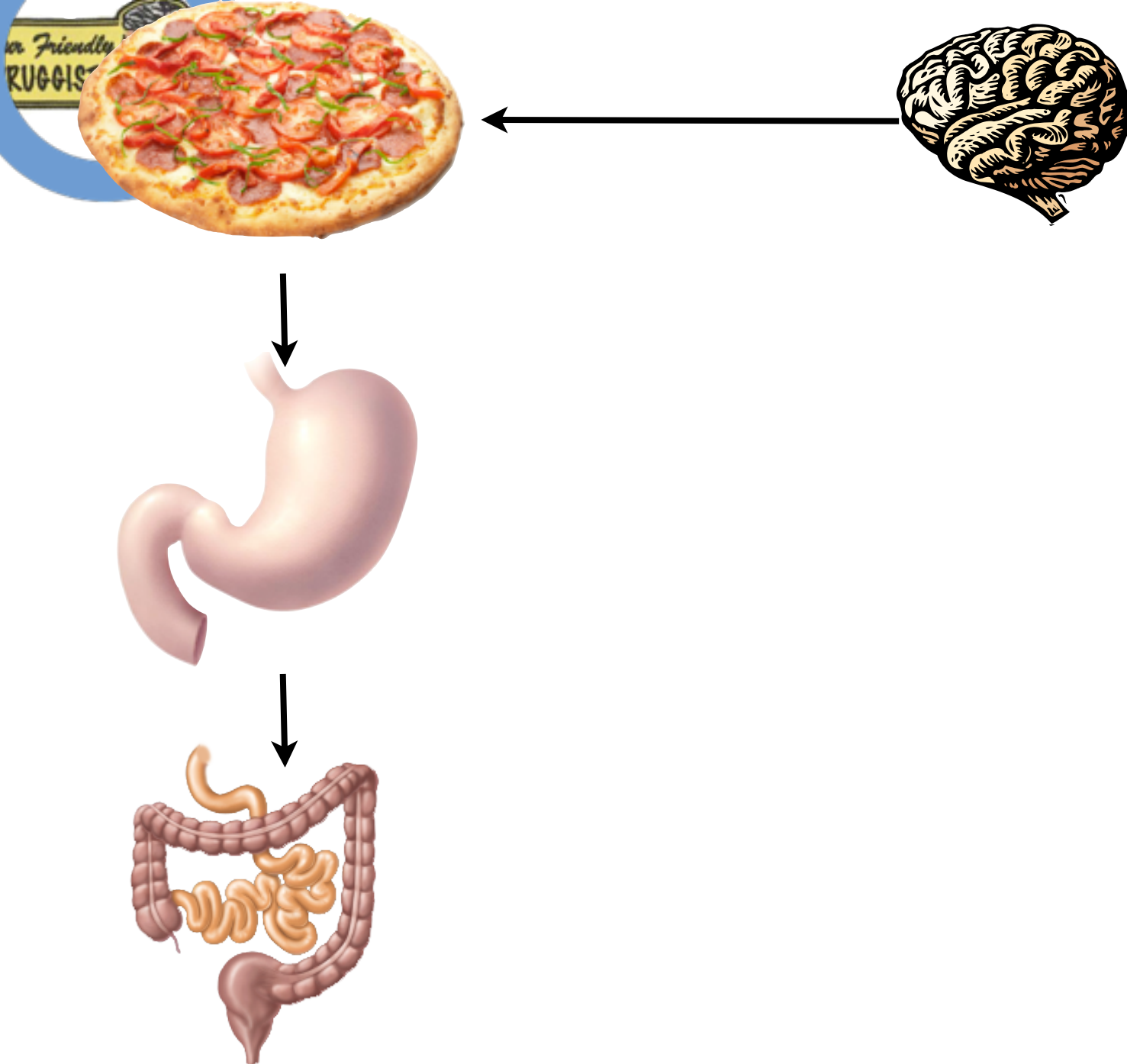
Le diabète mellitus

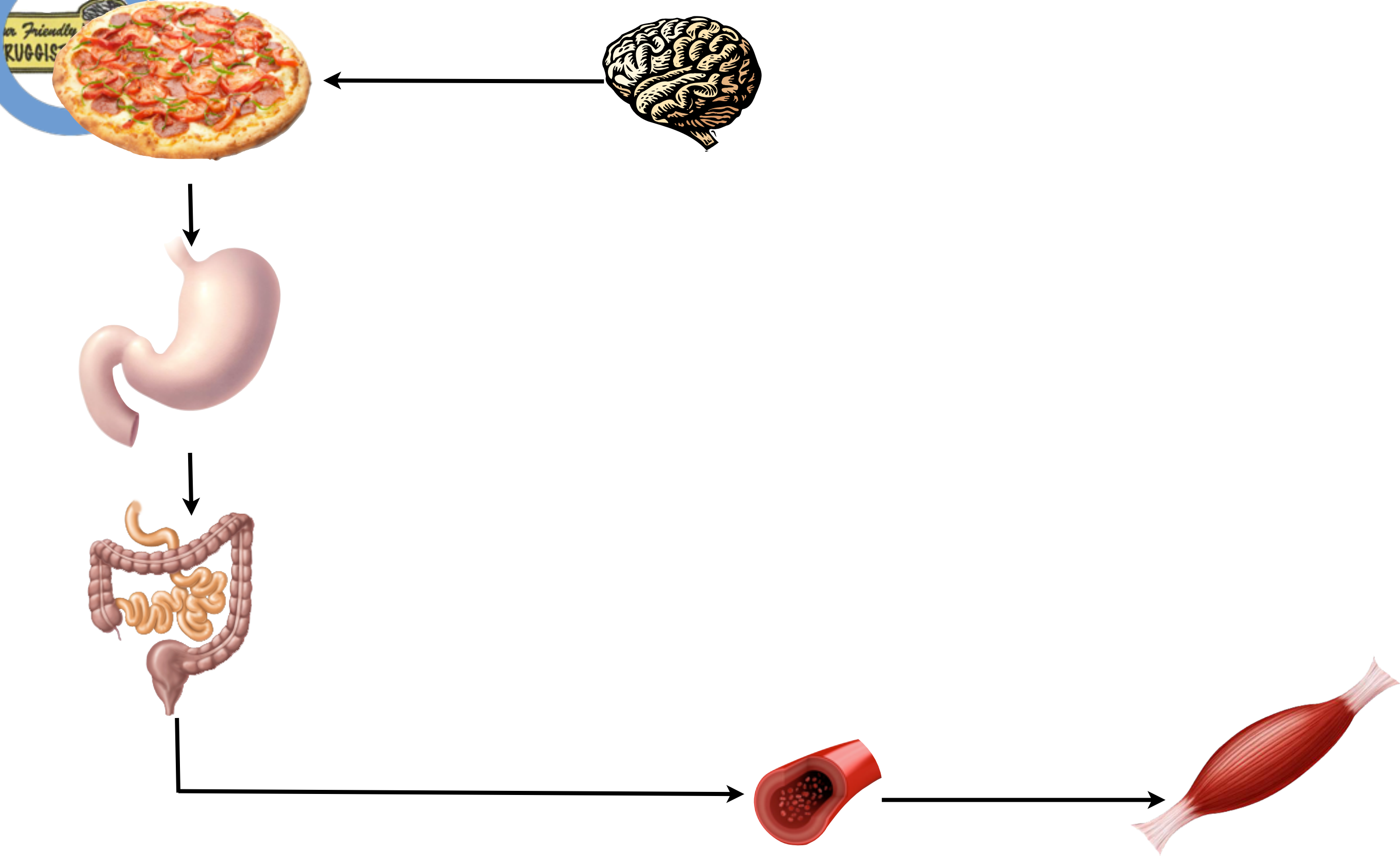
Traitement

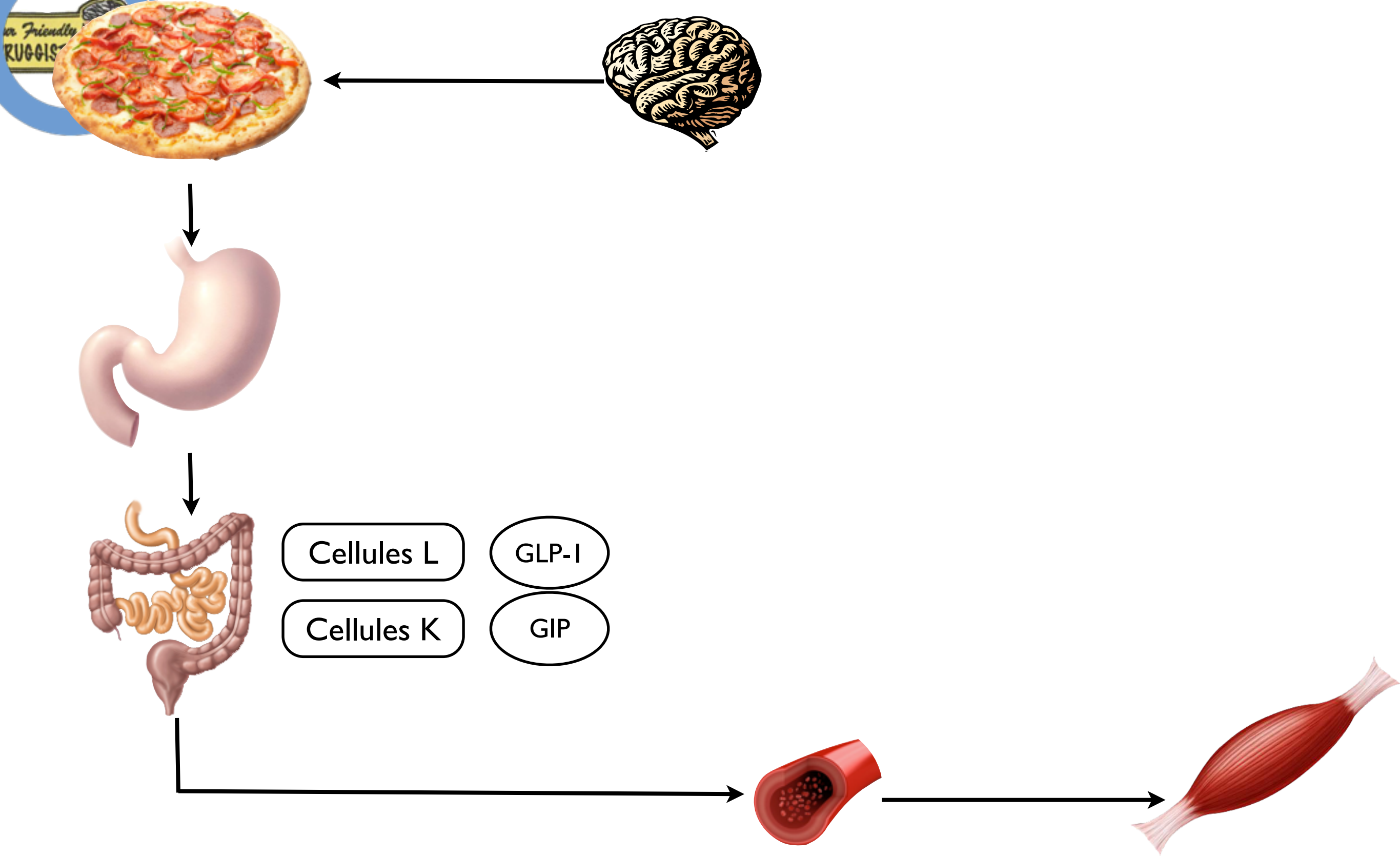
Ajouter le médicament qui convient le mieux (médicaments énumérés en ordre alphabétique en anglais) :					
Classe	Réduction relative du taux d'HbA _{1c}	Hypo-glycémie	Poids	Autres considérations thérapeutiques	Coûts
Inhibiteur de l'alpha-glucosidase (acarbose)	↓	Rare	sans effet à ↓	Amélioration du contrôle postprandial, effets indésirables GI	\$\$
Incrétines : Inhibiteurs de la DPP-4	↓↓	Rare	sans effet à ↓		\$\$\$
Antagonistes des récepteurs GLP-1	↓↓ à ↓↓↓	Rare	↓↓	Effets indésirables GI	\$\$\$\$
Insuline	↓↓↓	Oui	↑↑	Pas de dose maximale, schémas posologiques souples	\$-\$\$\$\$
Sécrétagogues de l'insuline : Méglininides	↓↓	Oui	↑	Moins d'hypoglycémies en cas de repas manqués, mais exige généralement un schéma posologique prévoyant trois ou quatre doses par jour	\$\$
Sulfonylurées	↓↓	Oui	↑	Le gliclazide et le glimépiride causent moins d'hypoglycémie que le glyburide	\$
Inhibiteurs du SGLT2	↓↓ à ↓↓↓	Rare	↓↓	Infections urinaires, infections génitales, hypotension, hyperlipidémie, à surveiller en cas de dysfonction rénale ou de prise de diurétiques de l'anse, ne pas utiliser la dapagliflozine en cas de cancer de la vessie, rares cas d'acidocétose diabétique (peut survenir en l'absence d'hyperglycémie).	\$\$\$
Thiazolidinediones	↓↓	Rare	↑↑	ICC, oedème, fractures, rares cas de cancer de la vessie (pioglitazone), controverse relative aux effets cardiovasculaires (rosiglitazone), 6-12 semaines nécessaires avant l'obtention de l'effet maximal	\$\$
Médicament anti-obésité (orlistat)	↓	Aucun	↓	Effets indésirables GI	\$\$\$

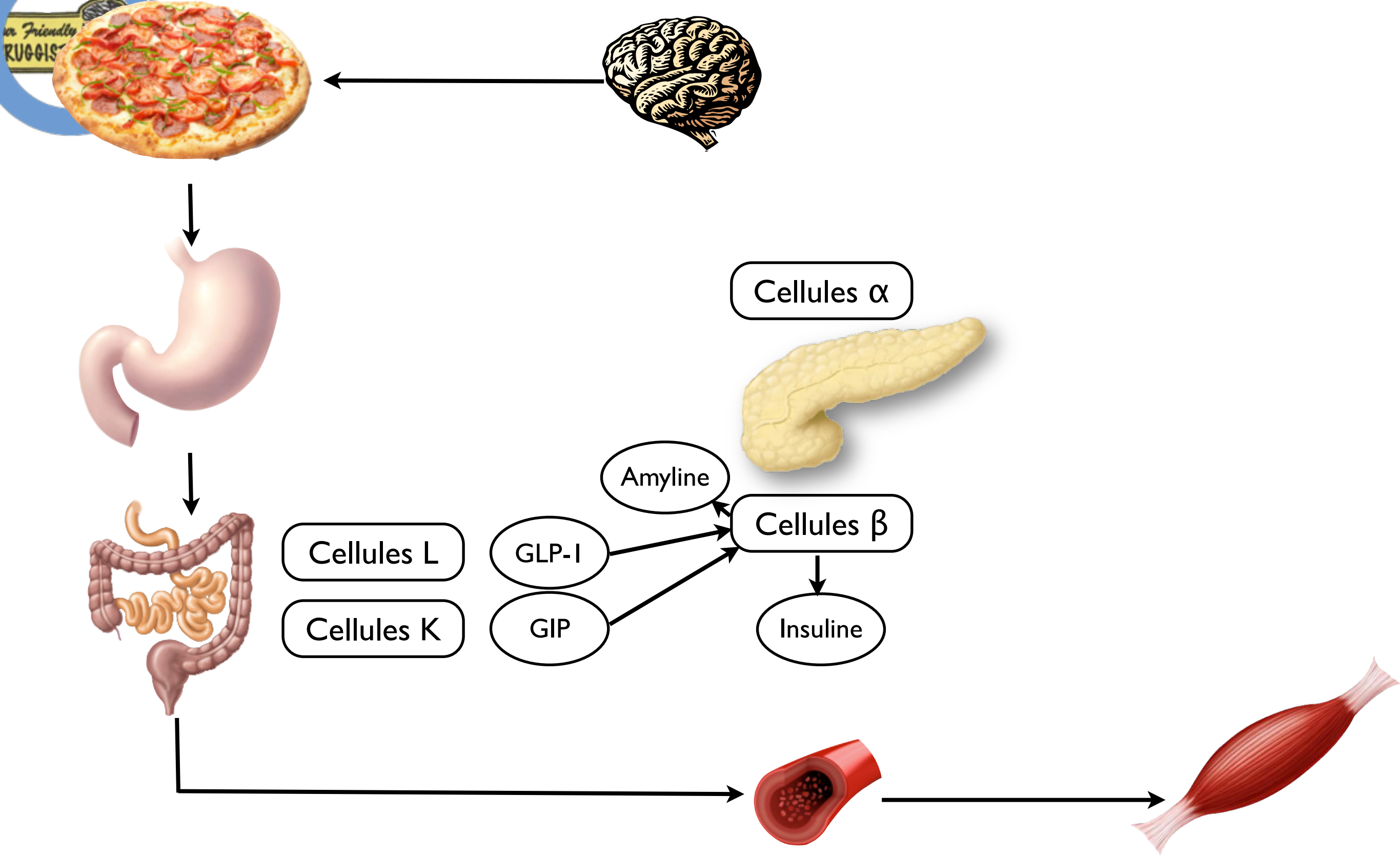


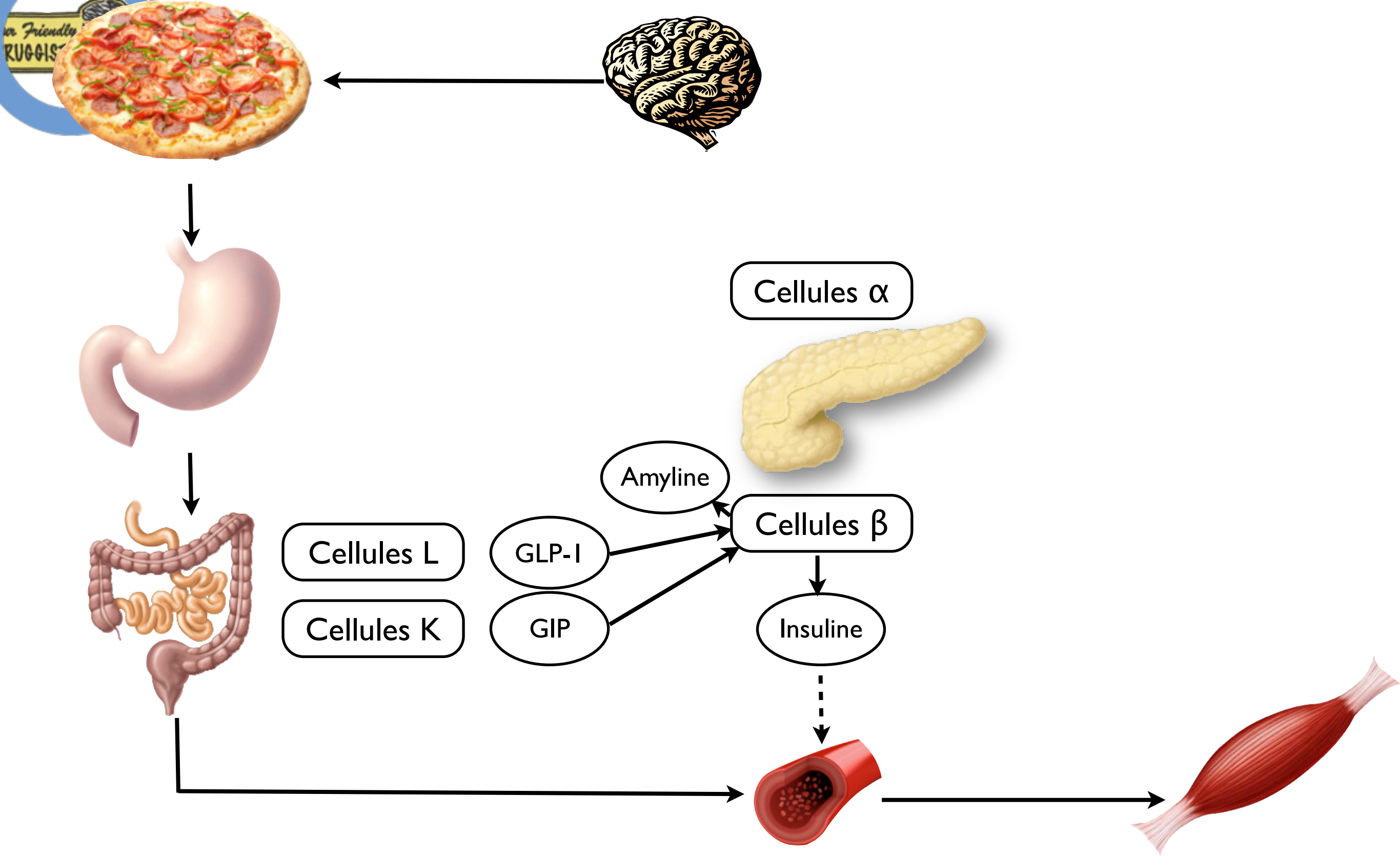


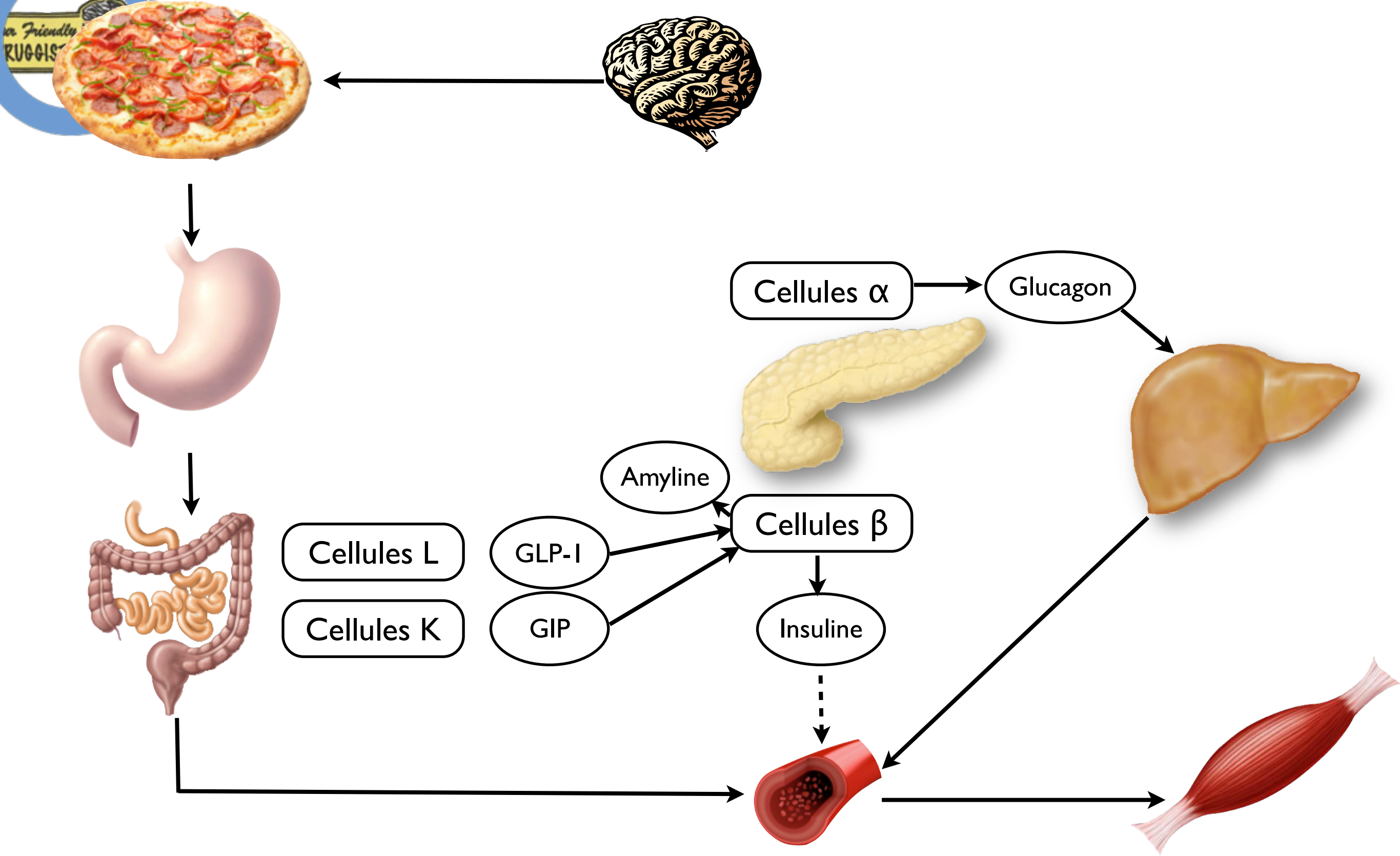


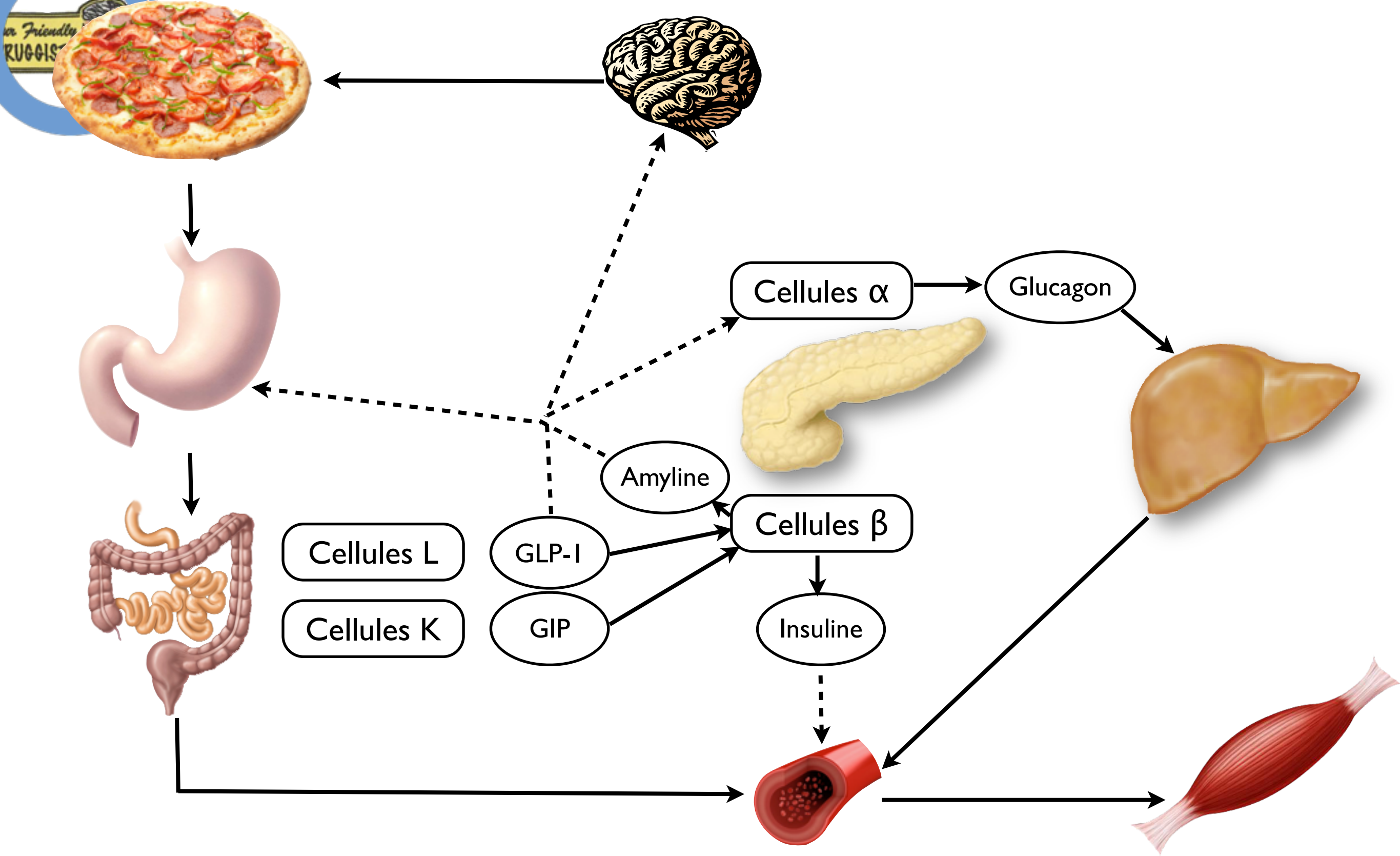


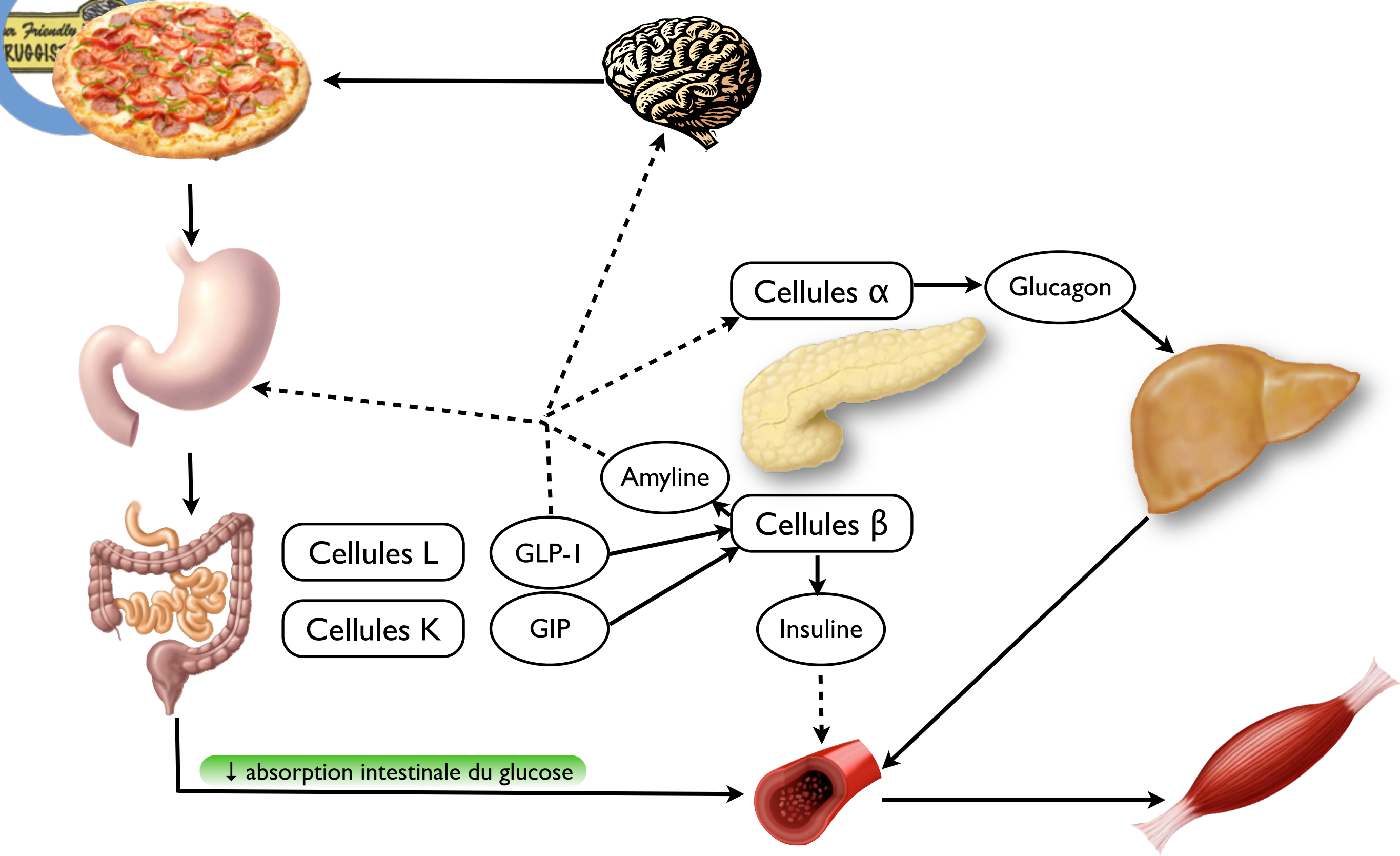


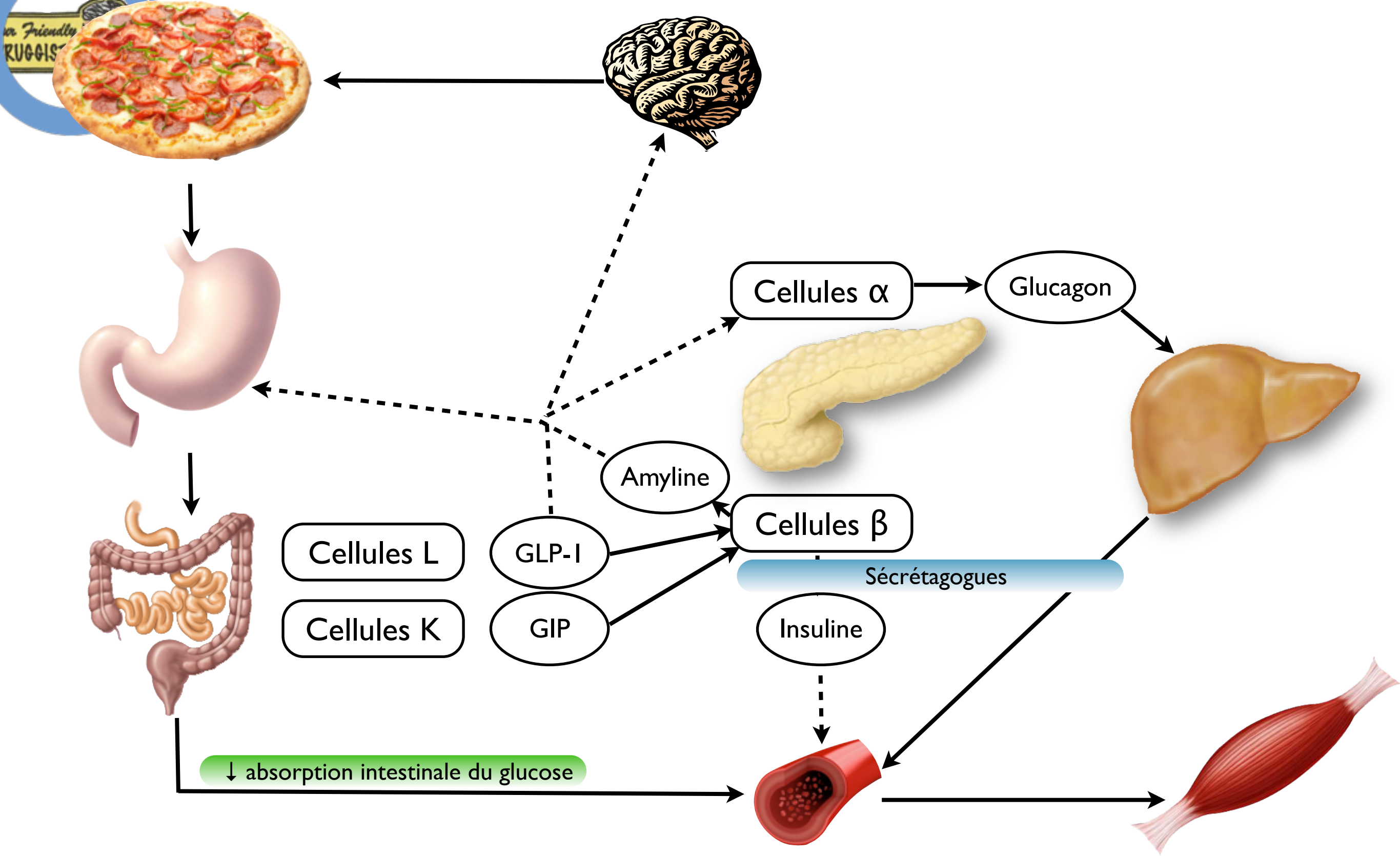


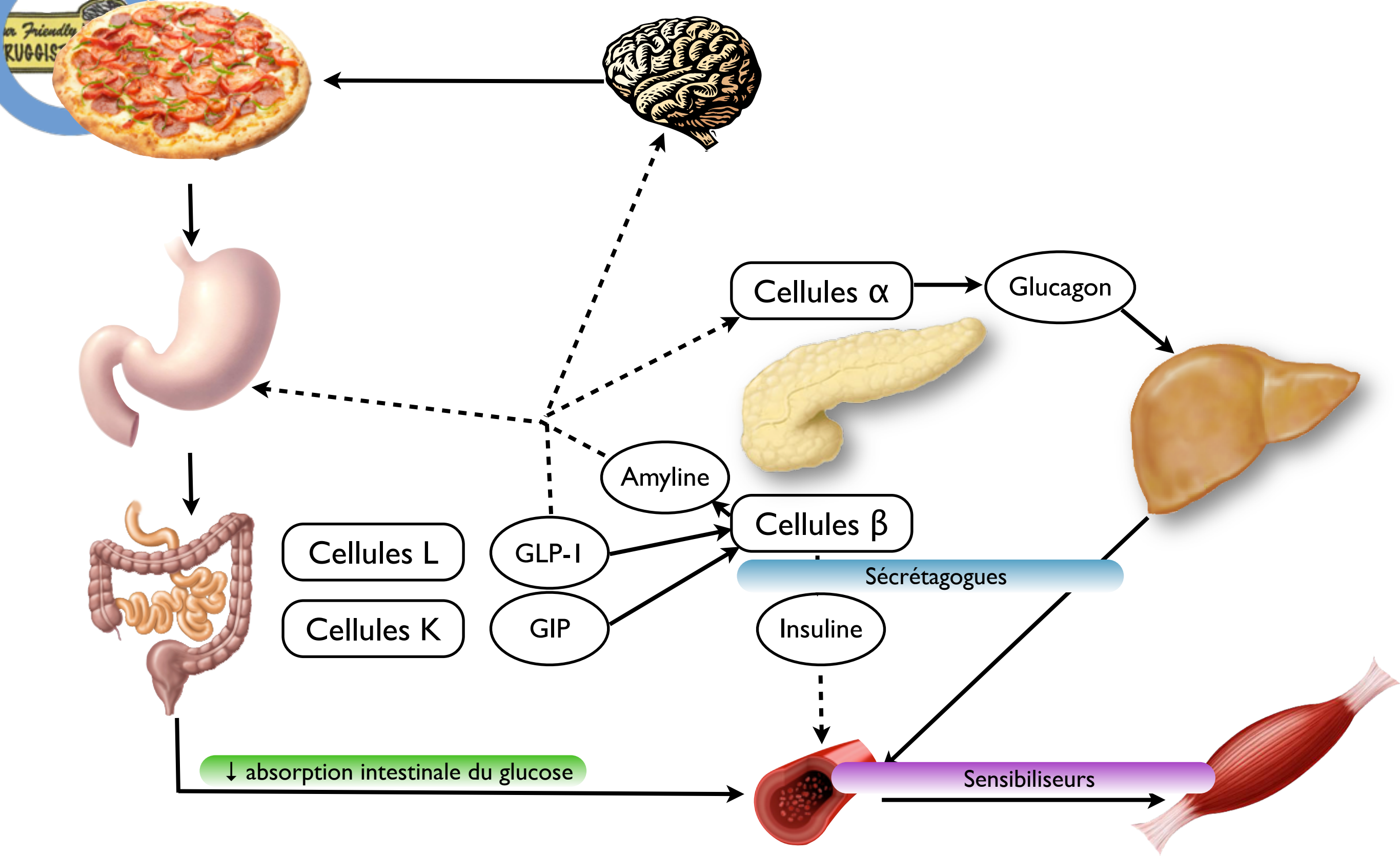


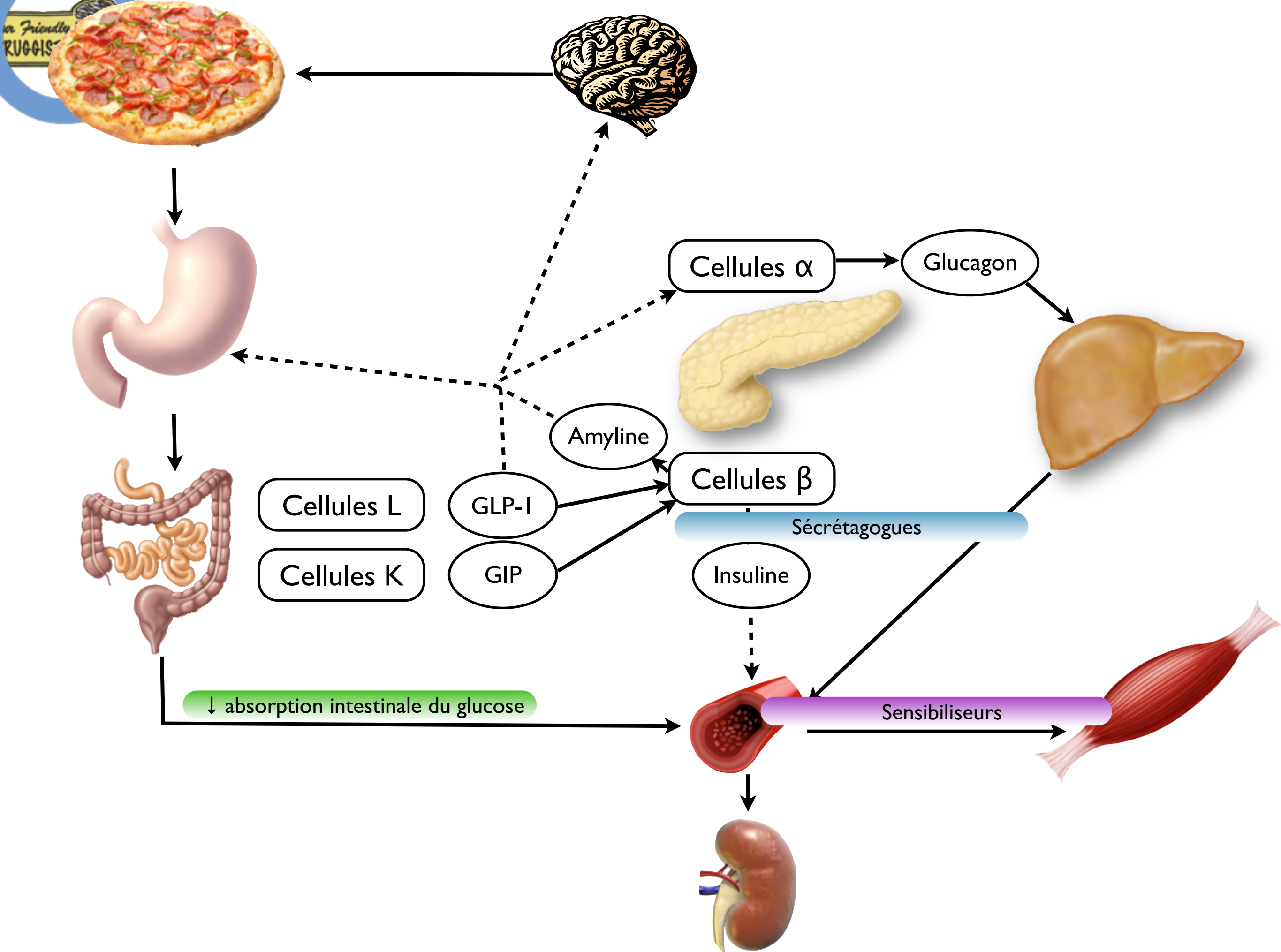


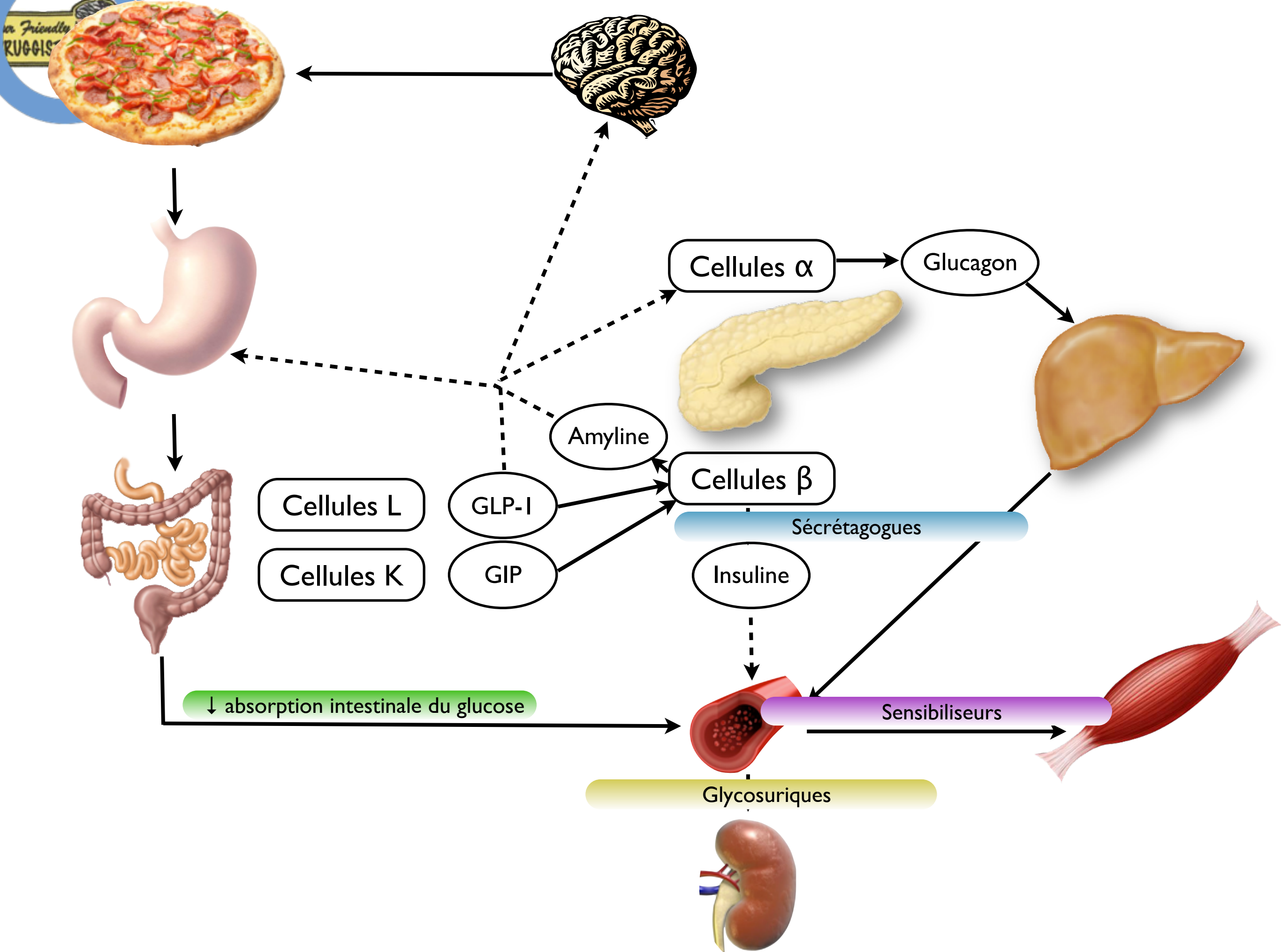














Les HGO

↓ absorption intestinale du glucose

Sécrétagogues

Sensibiliseurs

Glycosuriques



Les HGO

Sécrétagogues

Glycosuriques

↓ absorption intestinale du glucose

Sensibiliseurs



Les HGO

Sécrétagogues

Glycosuriques

↓ absorption intestinale du glucose

Sensibiliseurs

Acarbose (Glucobay)



Les HGO

Sécrétagogues

Glycosuriques

↓ absorption intestinale du glucose

Sensibiliseurs

Acarbose (Glucobay)

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)



Les HGO

Sécrétagogues

Glycosuriques

↓ absorption intestinale du glucose

Sensibiliseurs

Acarbose (Glucobay)

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)

Metformin (Glucophage)

Rosiglitazone (Avandia)
Pioglitazone (Actos)



Les HGO

Sécrétagogues

↓ absorption intestinale du glucose

Acarbose (Glucobay)

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)

Sensibiliseurs

Metformin (Glucophage)

Rosiglitazone (Avandia)
Pioglitazone (Actos)

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin



Question

Quel est votre HGO de 2e ligne favori?



Pourquoi ajuster la dose?

- Excrétion de la médication et de ses métabolites compromise.



Déterminer la fonction rénale

Clairance de la créatinine

$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times 1,23 \text{ (1,04 femmes)}}{\text{Créatinine}}$$

$$32\,788 \times Cr^{-1,154} \times \text{Âge}^{-0,203} \times (1,21 \text{ si Noir}) \times (0,742 \text{ si Femme})$$

$$141 \times \min\left(Cr \times \frac{88,4}{K}, 1\right)^a \times \max\left(Cr \times \frac{88,4}{k}, 1\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Âge}} \times (1,018 \text{ Femme}) \times (1,159 \text{ Noir})$$



Cas clinique

- ♂ 62 ans
- DM2 x 17 ans
- HTA

Laboratoire clinique

Georges Tremblay

2015-04-08

7h36

Cr 178,0 $\mu\text{mol/L}$
CKD-EPI:
34 mL/min/1,73m²

Urée 13,3 mmol/L
Na⁺ 138,0 mmol/L
K⁺ 4,0 mmol/L
Cl⁻ 110,0 mmol/L

Rx

Clinique médicale

Nom _____ Date _____

- Aspirine 80 mg die
- Bisoprolol 2,5 mg am
- Ramipril 5 mg am
- Hydrochlorothiazide 25 mg am
- Metformin 850 mg tid
- Glyburide 5 mg am
- Pioglitazone 30 mg die
- Atorvastatin 40 mg hs



Cas clinique

Quel(s) changement(s) désirez-vous apporter à son régime pharmaceutique?



Les HGO

Sécrétagogues

↓ absorption intestinale du glucose

Acarbose (Glucobay)

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)

Sensibiliseurs

Metformin (Glucophage)

Rosiglitazone (Avandia)
Pioglitazone (Actos)

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin



↓ Absorption intestinale du glucose

↓ absorption intestinale du glucose

Acarbose (Glucobay)

- Mécanisme
 - ⊙ Inhibe l' α -glucosidase
 - ⊙ Ralenti la digestion des glucides
- Efficacité
 - ⊙ ↓ HbA_{1c} 0,5 - 1,0%
 - ⊙ Perte de poids
- Effets secondaires
 - ⊙ Flatulences et ballonnement



↓ Absorption intestinale du glucose

↓ absorption intestinale du glucose

Acarbose (Glucobay)

- Contribution du rein
 - ◎ < 2% médication et métabolites actifs excrétés
 - ◎ 34% métabolites inactifs



↓ Absorption intestinale du glucose

IRC

↓ absorption intestinale du glucose

Acarbose (Glucobay)



↓ Absorption intestinale du glucose

IRC

↓ absorption intestinale du glucose

Acarbose (Glucobay)

25



Les HGO

Sécrétagogues

↓ absorption intestinale du glucose

Acarbose (Glucobay)

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)

Sensibiliseurs

Metformin (Glucophage)

Rosiglitazone (Avandia)
Pioglitazone (Actos)

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin



Sécrétagogues

Sécrétagogues

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)

- Sulfonylurées

1 ^{ère} génération	2 ^e génération
Tolbutamide Acetohexamide Tolazamide Chlorpropamide	Glipizide Glyburide (Diabeta) Glimepiride (Amaryl) Gliclazide (Diamicron) Glycopyramide Gliquidone



Sécrétagogues

Sécrétagogues

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)

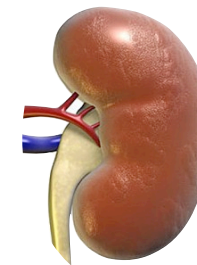
- Sulfonylurées
 - ◎ Mécanisme: Dépolarisation → Sécrétion
 - ◎ Efficacité
 - ↓ HbA_{1c} 1,0 - 2,0%



Sécrétagogues

Sécrétagogues

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)



2% médication inchangée

Glyburide

50% métabolites peu actifs

Glimepiride

Métabolites inactifs

Gliclazide

Métabolites inactifs



Sécrétagogues

Sécrétagogues

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)



Sécrétagogues

Sécrétagogues

Gliclazide &
glimepiride

15

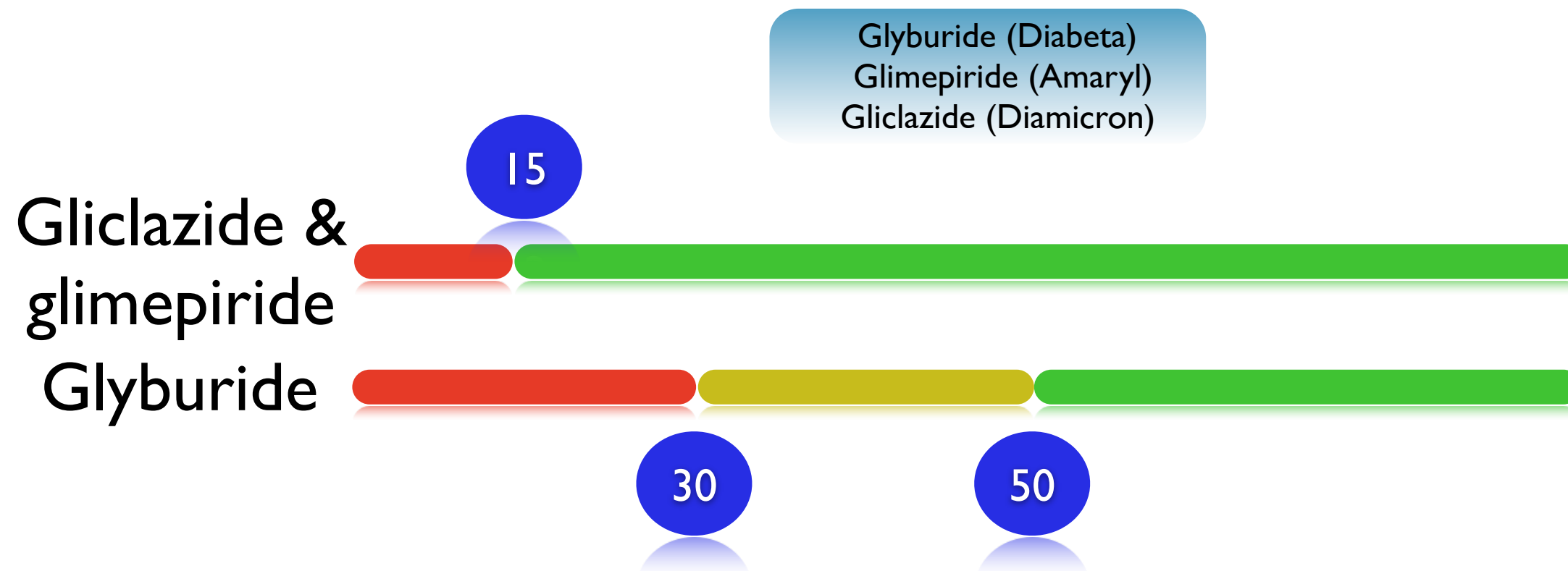
Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)





Sécrétagogues

Sécrétagogues





Sécrétagogues

Sécrétagogues

- Meglitinides
 - ◎ Efficacité
 - $\downarrow$ HbA_{1c} 0,5 - 1,0%
 - ◎ Effets secondaires
 - Hypoglycémie
 - Gain de poids



Sécrétagogues

Sécrétagogues

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)

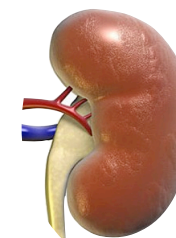
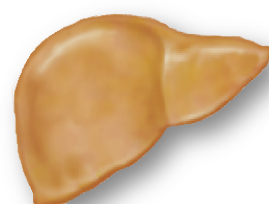
- Meglitinides
 - ◎ Efficacité
 - $\downarrow$ HbA_{1c} 0,5 - 1,0%
 - ◎ Effets secondaires
 - Hypoglycémie
 - Gain de poids



Sécrétagogues

Sécrétagogues

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)



Repaglinide	Inchangée	0%	100% Métabolites inactifs
		100% Métabolites inactifs	8%
Nateglinide	Inchangée		16% médication inchangée
		Métabolites actifs	83% métabolites actifs



Sécrétagogues

Sécrétagogues

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)



Sécrétagogues

Sécrétagogues

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)

15

Nateglinide





Sécrétagogues

Sécrétagogues

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)

15

Nateglinide



Repaglinide





Question

À quel hypoglycémiant cet animal est-il associé?





Sécrétagogues

Sécrétagogues

- Incrétines: analogues du GLP-1
 - ⊙ Mécanisme
 - Lie récepteur GLP → sécrétion d'insuline
 - ⊙ Efficacité
 - ↓ HbA_{1c} 1,0% (Cochrane)
 - Perte de poids: -1,44 kg à 30 semaines
 - ⊙ Effets secondaires
 - Nausées, perte de poids
 - Pancréatite
 - ⊙ Usage
 - 2^e ligne





Sécrétagogues

Sécrétagogues

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)

- Incrétines: analogues du GLP-1
 - ⊙ Mécanisme
 - Lie récepteur GLP → sécrétion d'insuline
 - ⊙ Efficacité
 - ↓ HbA_{1c} 1,0% (Cochrane)
 - Perte de poids: -1,44 kg à 30 semaines
 - ⊙ Effets secondaires
 - Nausées, perte de poids
 - Pancréatite
 - ⊙ Usage
 - 2^e ligne



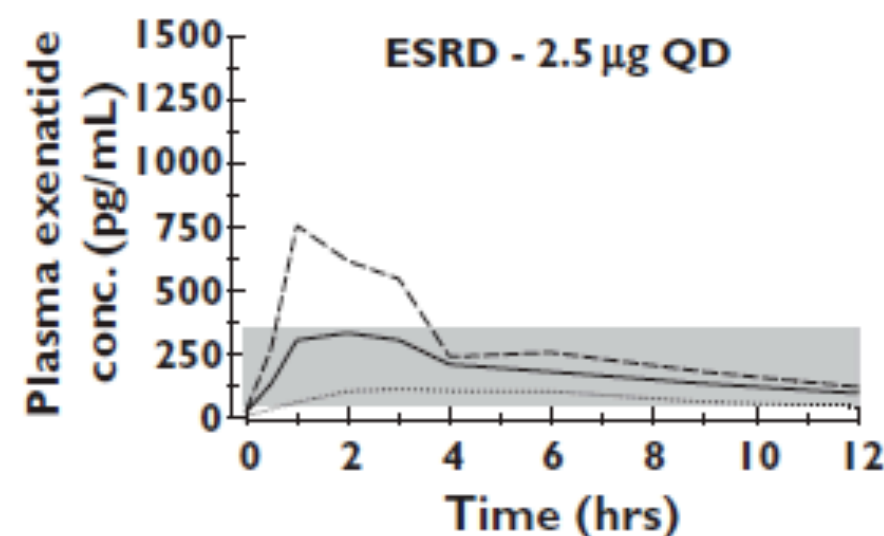
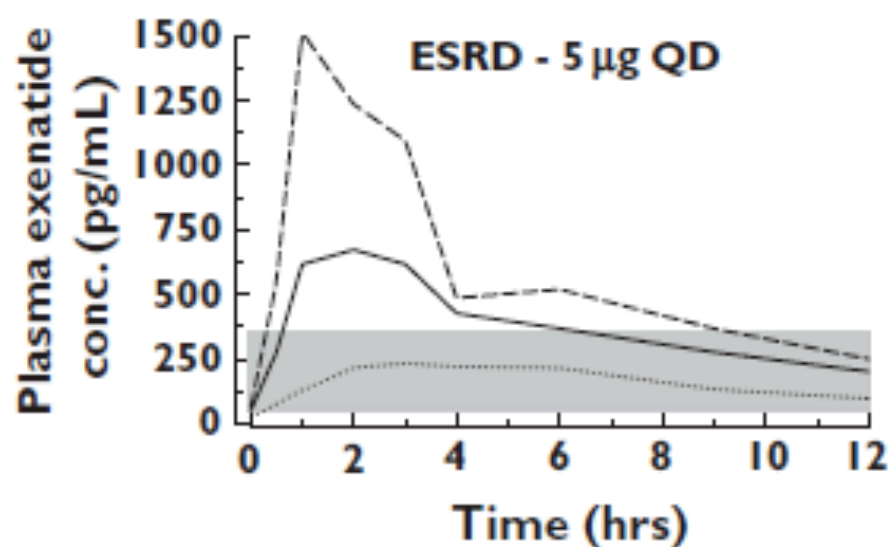
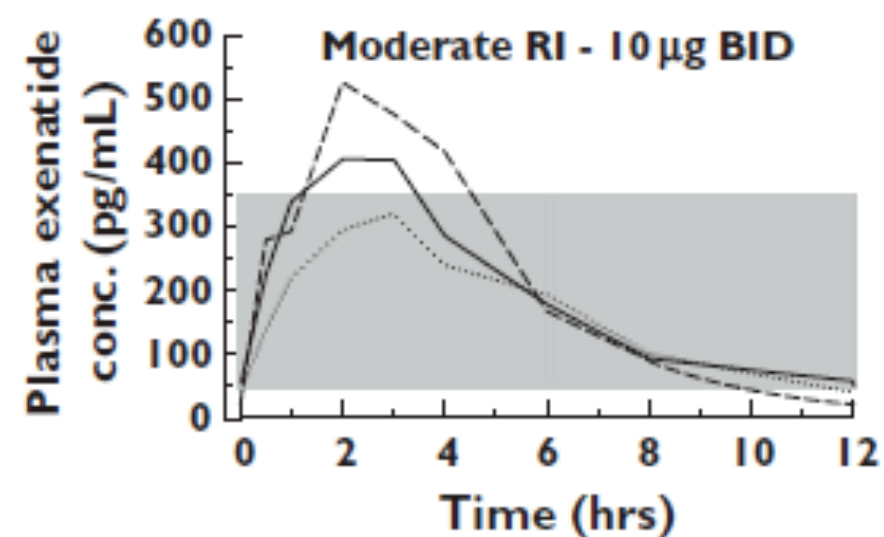
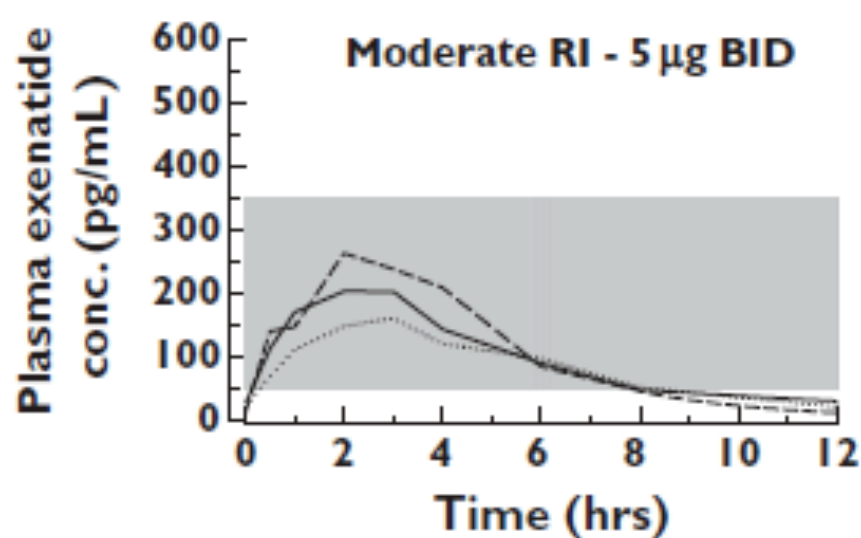


Sécrétagogues

IRC

Sécrétagogues

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)



Jacobson. Brit J Clin Pharm. 2009.



Sécrétagogues IRC

Sécrétagogues

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)

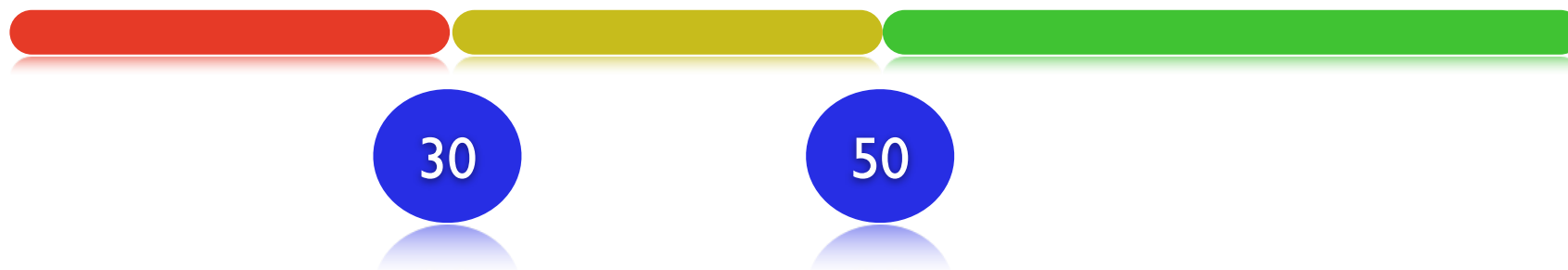
Jacobson. Brit J Clin Pharm. 2009.



Sécrétagogues IRC

Sécrétagogues

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)



Jacobson. Brit J Clin Pharm. 2009.



Question

La sitagliptine est unique pour la
raison suivante:



Question

La sitagliptine est unique pour la
raison suivante:





Sécrétagogues

Sécrétagogues

- Incrétines: inhibiteurs DPP-4
 - ◎ Mécanisme
 - Empêche la dégradation du GLP-1
 - ◎ Efficacité
 - ↓ HbA_{1c} 0,50 - 0,74%
 - ◎ Effets secondaires
 - Céphalées, IVRS
 - Pancréatite post-marketing



Sécrétagogues

Sécrétagogues

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)

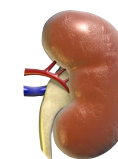
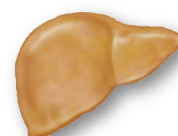
- Incrétines: inhibiteurs DPP-4
 - ⊙ Mécanisme
 - Empêche la dégradation du GLP-1
 - ⊙ Efficacité
 - ↓ HbA_{1c} 0,50 - 0,74%
 - ⊙ Effets secondaires
 - Céphalées, IVRS
 - Pancréatite post-marketing



Sécrétagogues

Sécrétagogues

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)



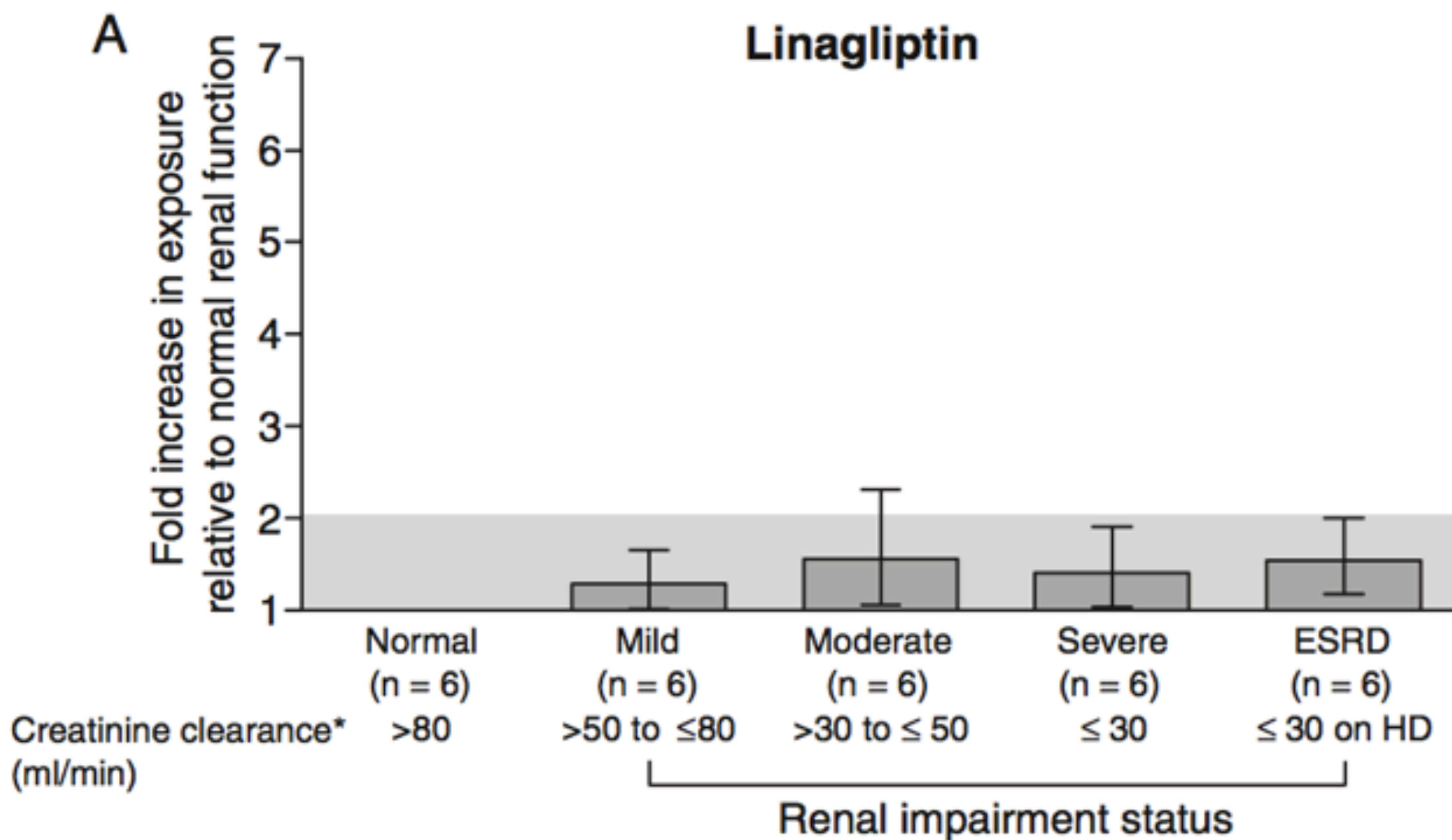
Sitagliptin	Inchangée	13%	79%
Saxagliptin	Inchangée	Métabolites actifs	24%
Linagliptin		80%	5%



Sécrétagogues

Sécrétagogues

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)

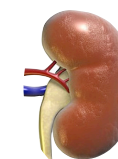
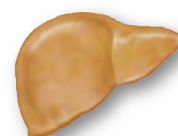




Sécrétagogues

Sécrétagogues

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)



Sitagliptin	Inchangée	13%	79%
Saxagliptin	Inchangée	Métabolites actifs	24%
Linagliptin		80%	5%



Sécrétagogues IRC

Sécrétagogues

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)



Sécrétagogues IRC

Sécrétagogues

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)

Sitagliptin

25 mg

30

50 mg

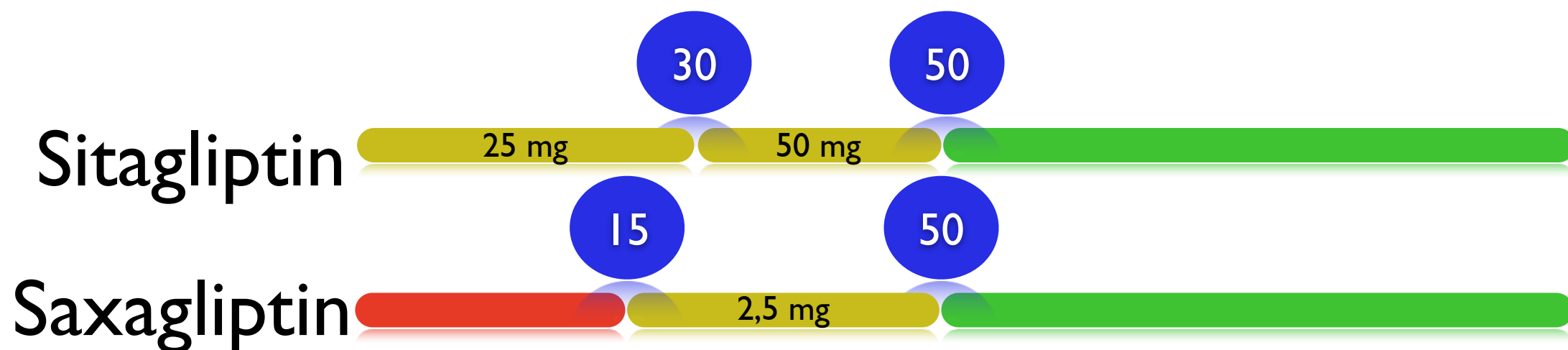
50



Sécrétagogues IRC

Sécrétagogues

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)

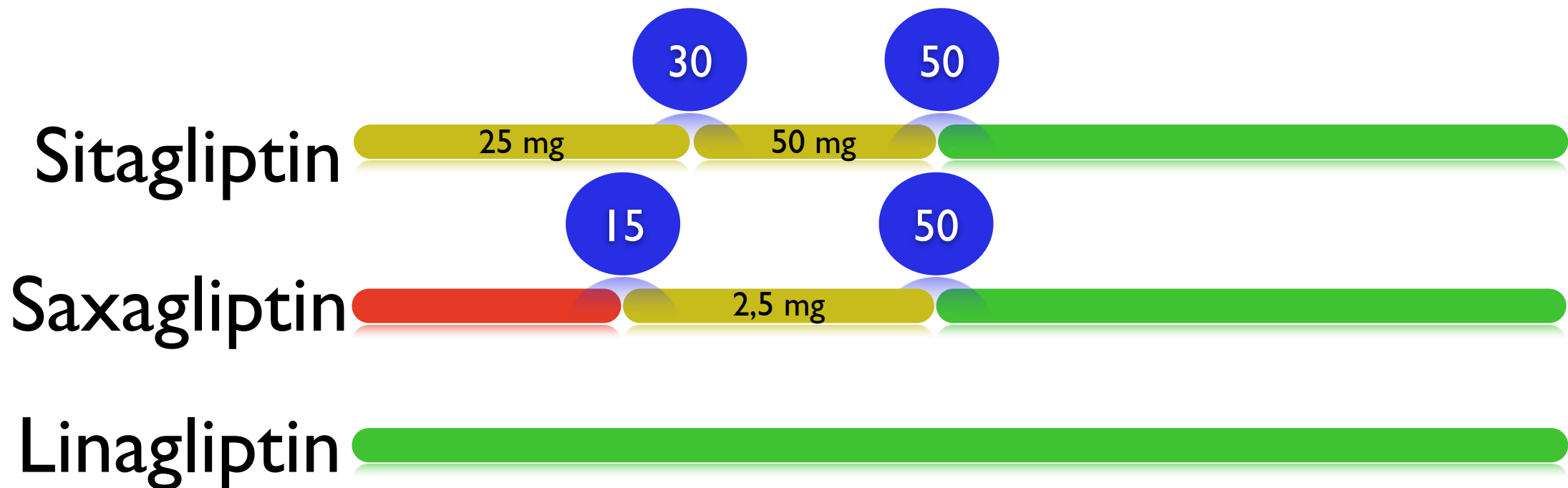




Sécrétagogues IRC

Sécrétagogues

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)





Sécrétagogues

IRC

Sécrétagogues

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)

- Incrétines: inhibiteurs DPP-4
 - ◎ Remboursement
 - Monothérapie
 - Si MTF et sulfonylurée contre-indiqués
 - Associé au MTF
 - Si sulfonylurée contre-indiquée



Les HGO

Sécrétagogues

↓ absorption intestinale du glucose

Acarbose (Glucobay)

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)

Sensibiliseurs

Metformin (Glucophage)

Rosiglitazone (Avandia)
Pioglitazone (Actos)

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin



Sensibiliseurs

Sensibiliseurs

Metformin (Glucophage)

- Biguanides
 - ⊙ Mécanisme
 - Augmente la consommation de glucose musculaire
 - Augmente la consommation de glucose intestinal en anaérobie
 - Diminue la sortie de glucose hépatique en présence d'insuline
 - ⊙ Efficacité
 - ↓ HbA_{1c} 1,5 - 2,0%
 - 1^{er} choix en diabète mellitus de type 2
 - Perte de poids ou stabilité
 - Pas d'hypoglycémie
 - ↓ triglycérides et LDL
 - ⊙ Effets secondaires
 - Gastro-intestinaux
 - ↓ B₁₂
 - Acidose lactique: 9 / 100 000 patients-année





Sensibiliseurs

IRC

Sensibiliseurs

Metformin (Glucophage)



Sensibiliseurs

IRC

Sensibiliseurs

Metformin (Glucophage)

30

50

50%



Sensibiliseurs

Sensibiliseurs

- Thiazolidinediones
 - ⊙ Mécanisme
 - Lient PPAR γ et α , augmentant la transcription d'enzymes insulino-dépendantes pour transport et stockage. (adiponectine, $\downarrow$ résistine, GLUT1, GLUT4)
 - ⊙ Efficacité
 - $\downarrow$ HbA_{1c} 1,0 - 1,5%
 - Pas d'hypoglycémie
 - ⊙ Effets secondaires
 - Insuffisance cardiaque
 - Gain de poids (75% en eau)
 - Stimule ENaC à la cellule principale du tubule collecteur
 - $\downarrow$ ostéodensité
 - Néoplasie vésicale



Sensibiliseurs

Sensibiliseurs

Rosiglitazone (Avandia)
Pioglitazone (Actos)

- Thiazolidinediones
 - ⊙ Mécanisme
 - Lient PPAR γ et α , augmentant la transcription d'enzymes insulino-dépendantes pour transport et stockage. (adiponectine, $\downarrow$ résistine, GLUT1, GLUT4)
 - ⊙ Efficacité
 - $\downarrow$ HbA_{1c} 1,0 - 1,5%
 - Pas d'hypoglycémie
 - ⊙ Effets secondaires
 - Insuffisance cardiaque
 - Gain de poids (75% en eau)
 - Stimule ENaC à la cellule principale du tubule collecteur
 - $\downarrow$ ostéodensité
 - Néoplasie vésicale



Sensibiliseurs

IRC

Sensibiliseurs

Rosiglitazone (Avandia)
Pioglitazone (Actos)



Sensibiliseurs

IRC

Sensibiliseurs

Rosiglitazone (Avandia)
Pioglitazone (Actos)

30



Les HGO

Sécrétagogues

↓ absorption intestinale du glucose

Acarbose (Glucobay)

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)

Sensibiliseurs

Metformin (Glucophage)

Rosiglitazone (Avandia)
Pioglitazone (Actos)

Glycosuriques

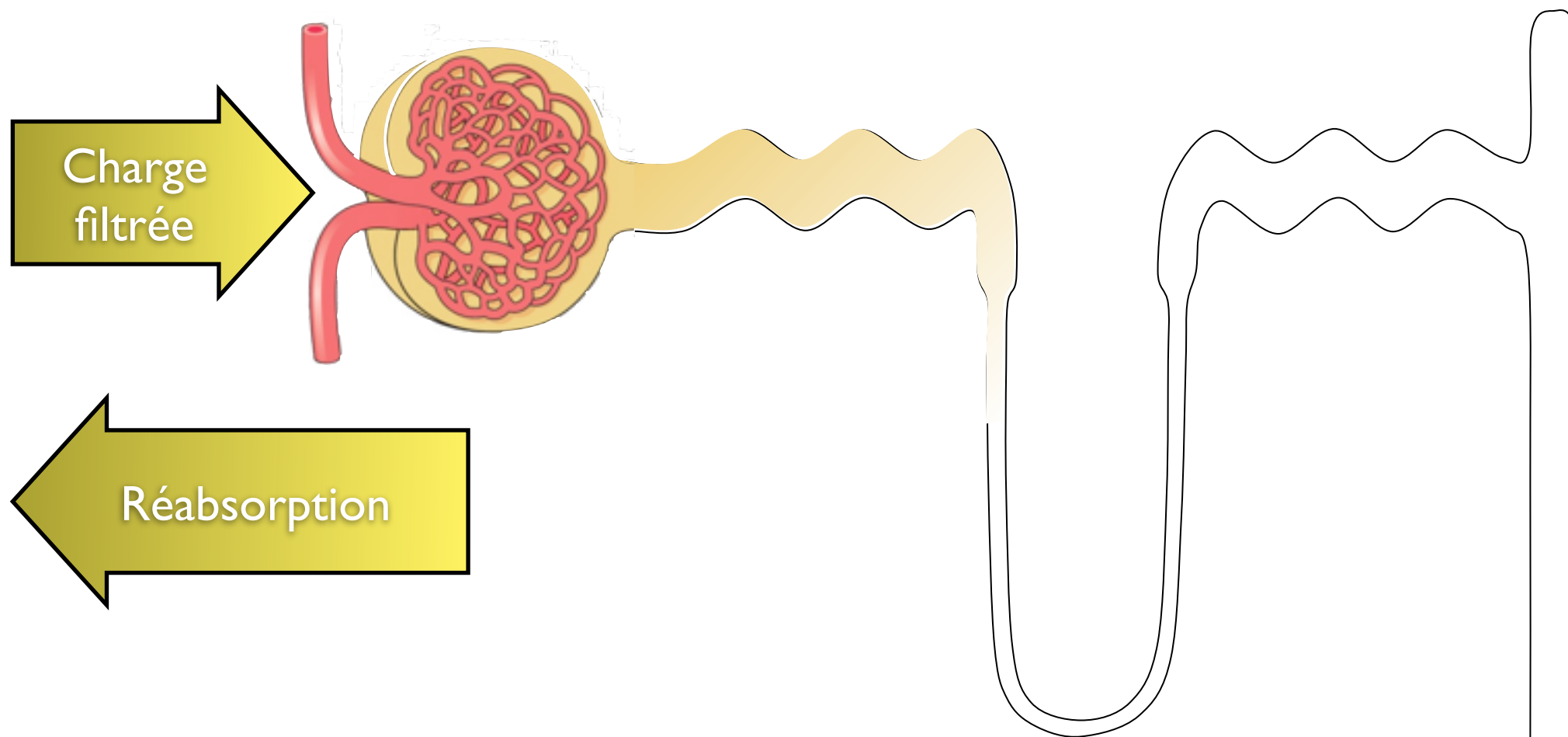
Dapagliflozin
Canagliflozin



Glycosuriques

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin



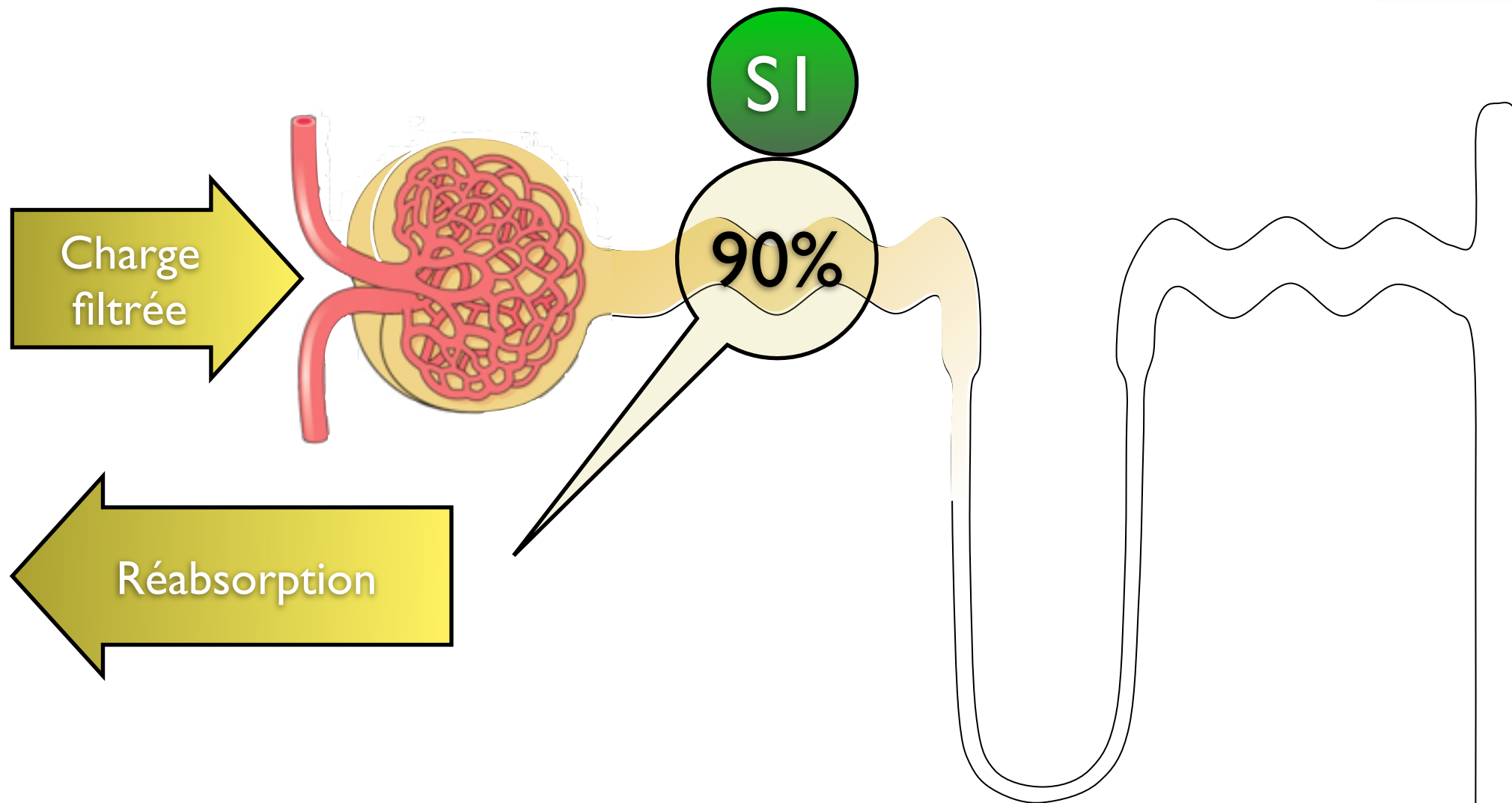
*Neumiller et al. Drugs. 2010.



Glycosuriques

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin



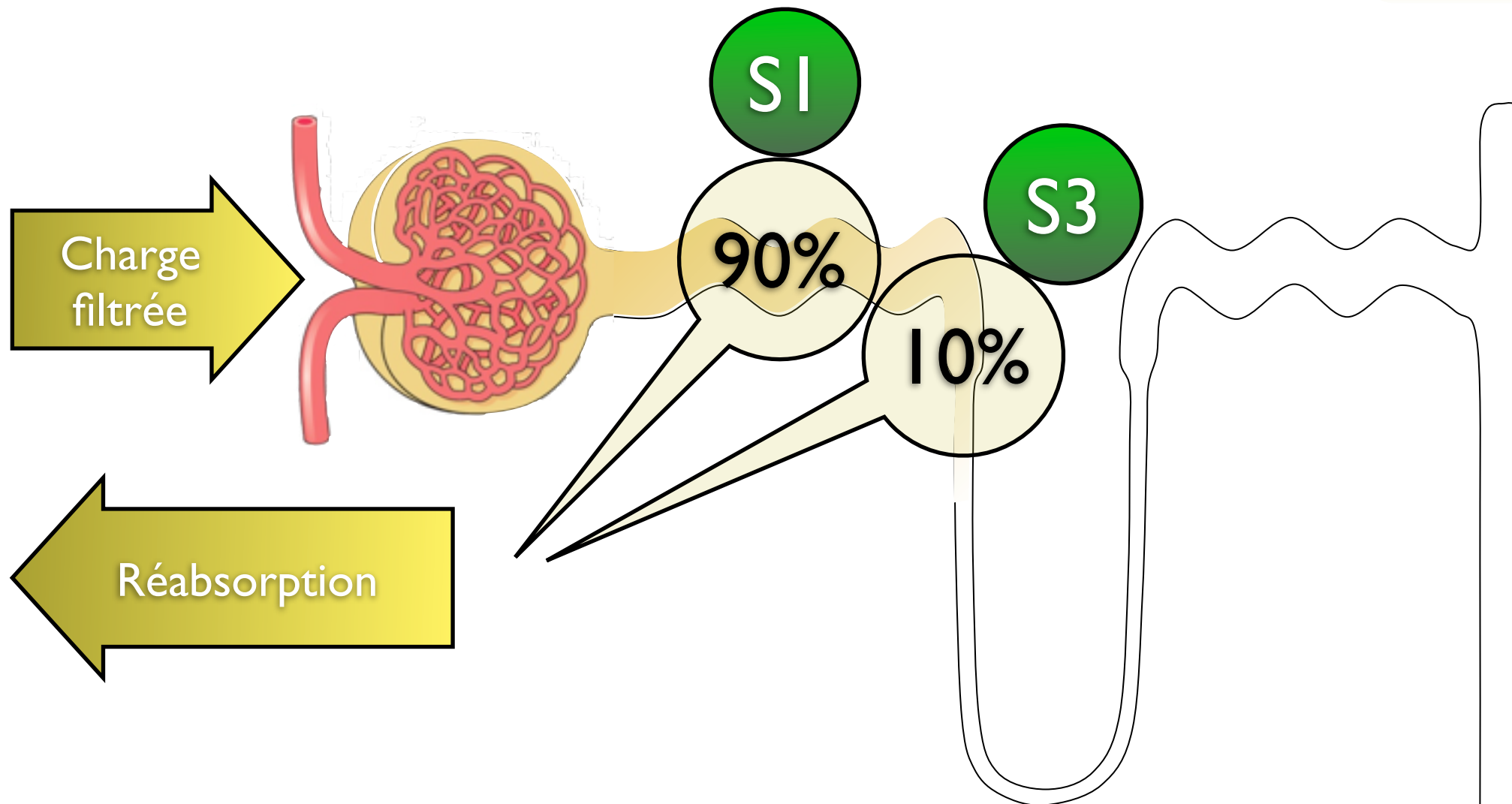
*Neumiller et al. Drugs. 2010.



Glycosuriques

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin



*Neumiller et al. Drugs. 2010.



Glycosuriques

Glycosuriques

Dapagliflozin



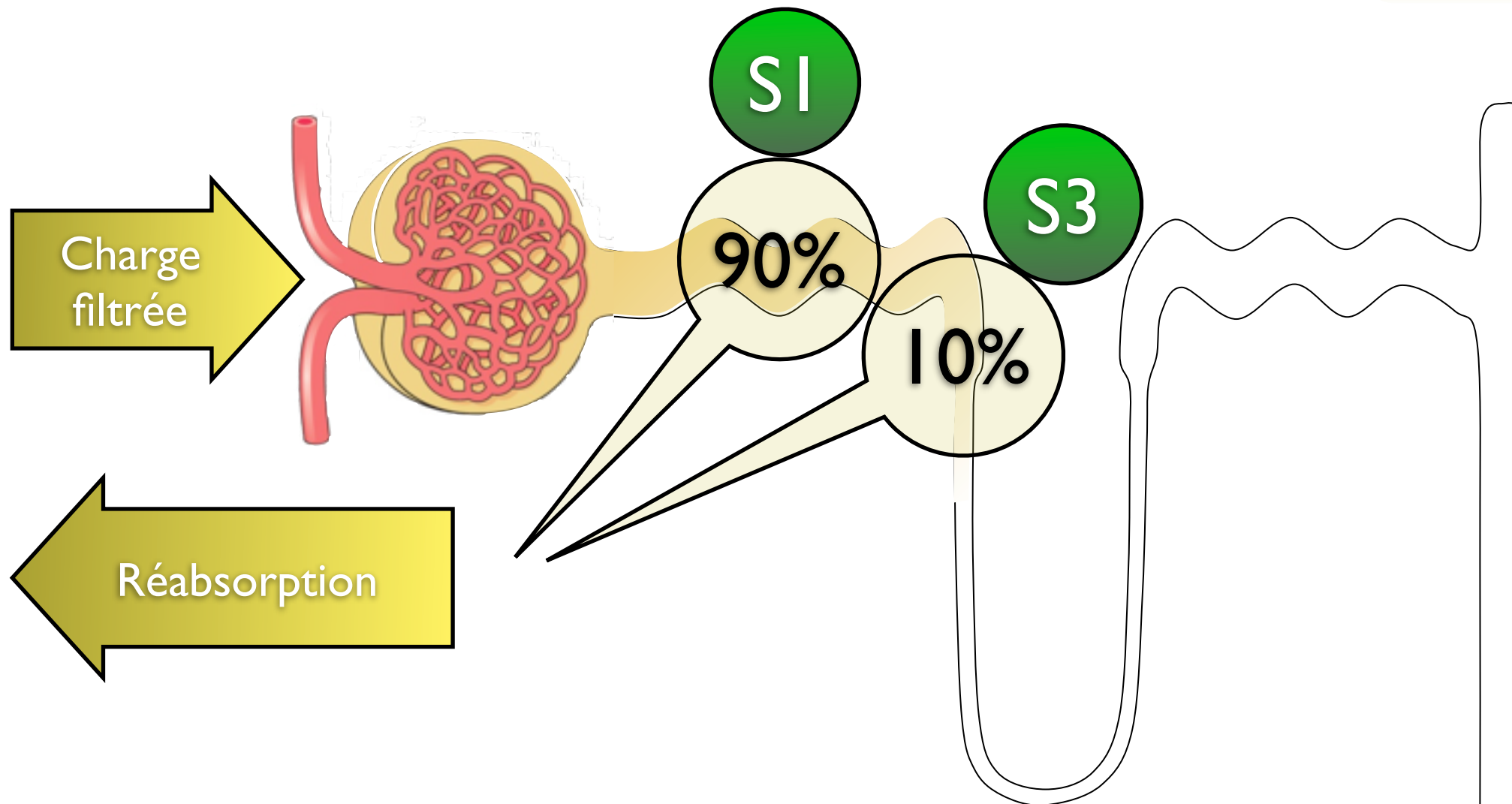
*Neumiller et al. Drugs. 2010.



Glycosuriques

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin



*Neumiller et al. Drugs. 2010.



Glycosuriques

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Co-transport passif avec Na^+

S3

- SGLT1 (S3 + intestin grêle): haute affinité faible capacité, réabsorption 2:1 (10% de la réabsorption au TP)

S1

- SGLT2 (S1) : faible affinité haute capacité (90% de la réabsorption au TP)

- Glucosurie

- Glycémie de 10 mmol/L
- Défaut sélectif de réabsorption
- Fanconi



Inhibiteurs SGLT2

Glycosuriques

Développement

Dapagliflozin
Canagliflozin





Inhibiteurs SGLT2

Glycosuriques

Développement

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Phlorizin





Inhibiteurs SGLT2

Glycosuriques

Développement

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Phlorizin
 - ⦿ Inhibe SGLT1 et SGLT2
 - ⦿ Abaisse la glycémie post-prandiale sans hypoglycémie
 - ⦿ Entièrement converti en phloritin dans l'intestin grêle



Inhibiteurs SGLT2

Glycosuriques

Développement

Dapagliflozin
Canagliflozin

- **Dapagliflozin**
 - ⊙ **Rejeté 19 Jan 2012 2° risque néoplasique**
 - ⊙ **Approuvé 8 janvier 2014**
- **Canagliflozin**
 - ⊙ **Approuvé 29 mars 2013**
- **Empagliflozin**
 - ⊙ **Approuvé FDA 2014-08**
- Ipragliflozin
- Tofogliflozin
- Ertugliflozine



Inhibiteurs SGLT2

Glycosuriques

Mécanisme d'action

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Homéostasie du glucose
 - ◎ 180 g filtrés
 - < 1% excrété dans l'urine
 - ◎ RT_G
 - Normale: 10.0 mmol/L
 - Diabétique: 13.3 mmol/L
 - Canagliflozin: 4.4 - 5.0 mmol/L
 - Inhibition SGLT2 cause une perte de 200-300 kcal/day*

*Neumiller et al. Drugs. 2010.



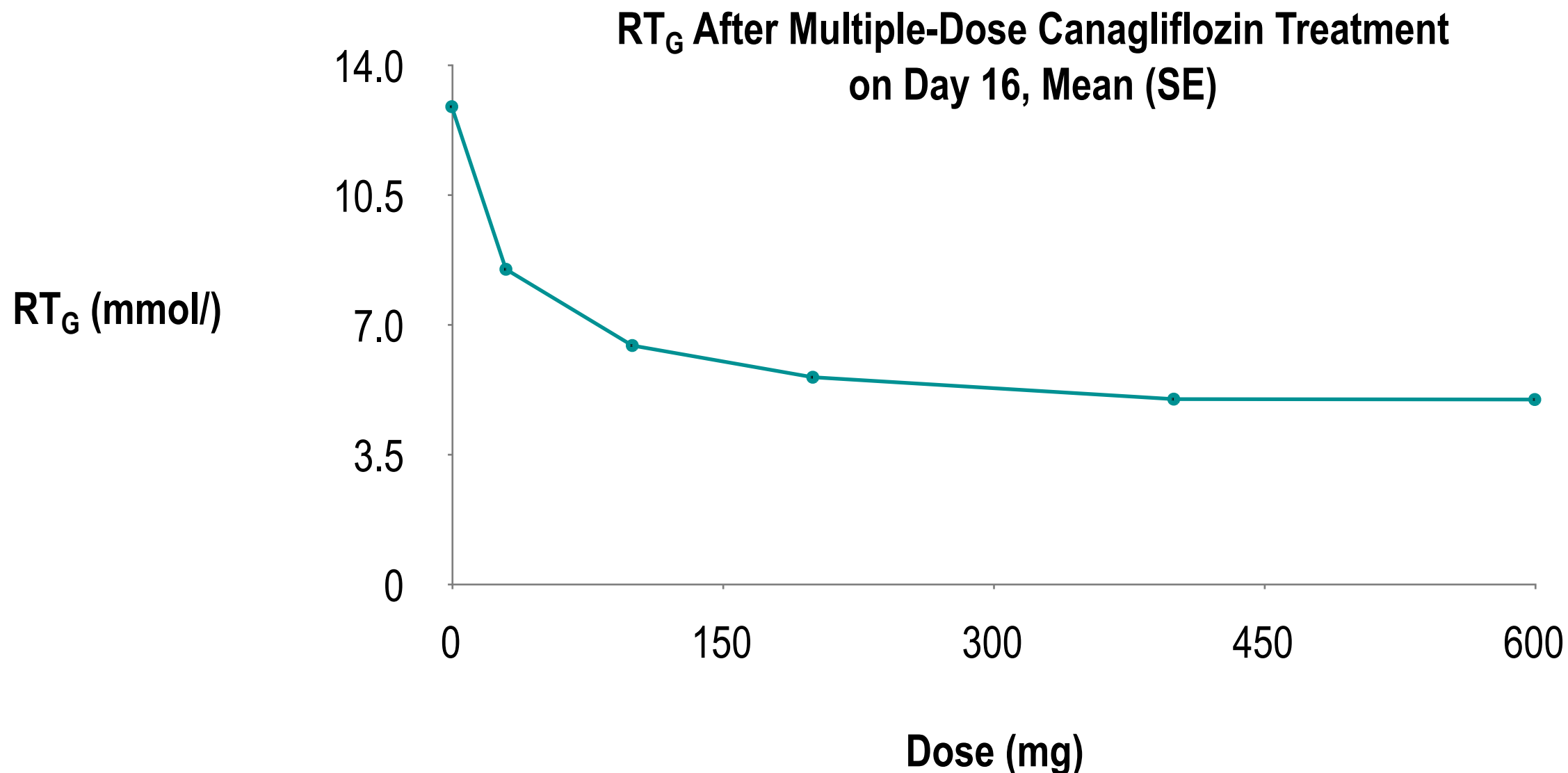
Inhibiteurs SGLT2

Glycosuriques

Mécanisme d'action

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Les inhibiteurs du SGLT2 abaissent le RT_G





Inhibiteurs SGLT2

Glycosuriques

Mécanisme d'action

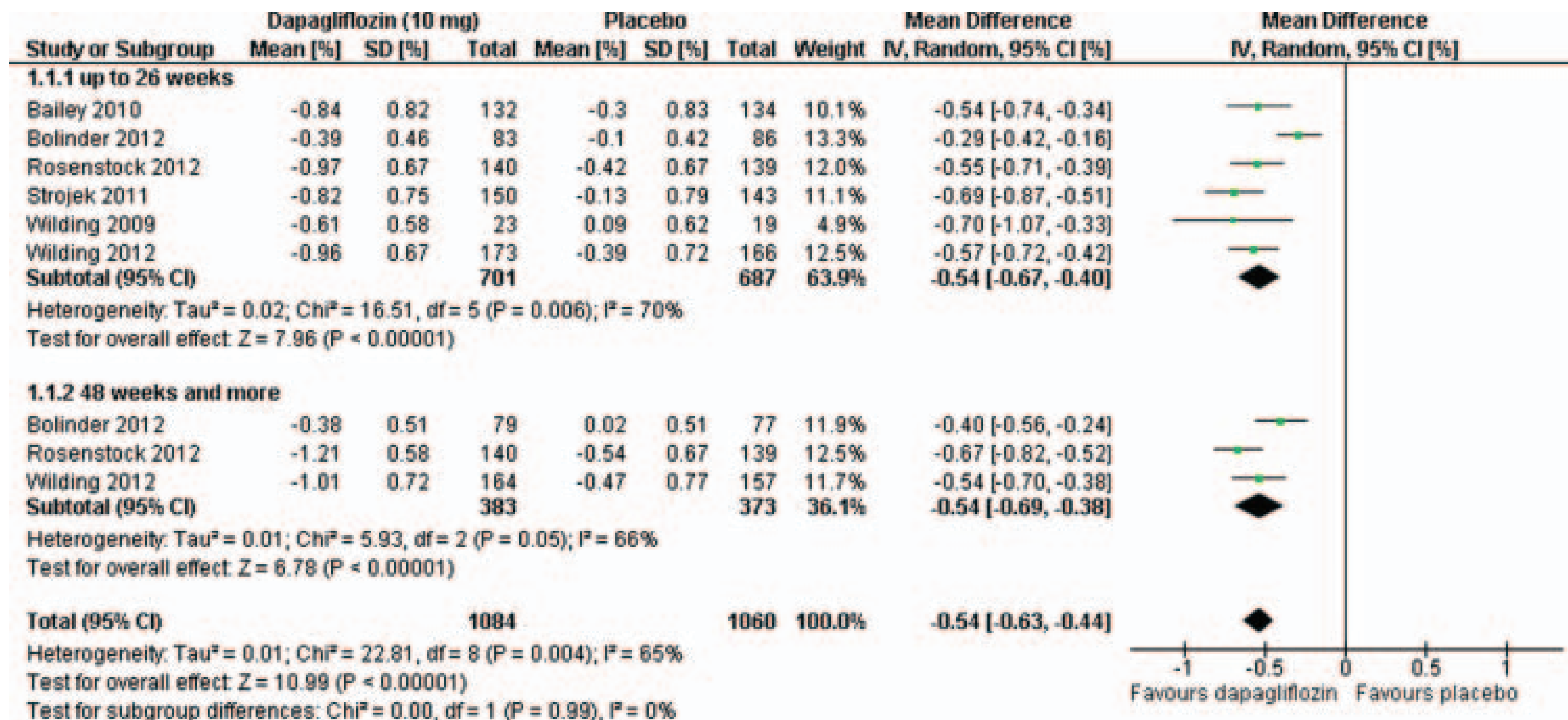
Dapagliflozin
Canagliflozin

- Avantages potentiels du mécanisme:
 - ◎ Excrétion urinaire de calories
 - Pas d'effets secondaires GI (SGLT2 est exclusif aux reins)
 - Potentiel de perte de poids
 - ◎ Faible risque d'hypoglycémie
 - ◎ Possibilité d'abaisser la TA



Inhibiteurs SGLT2

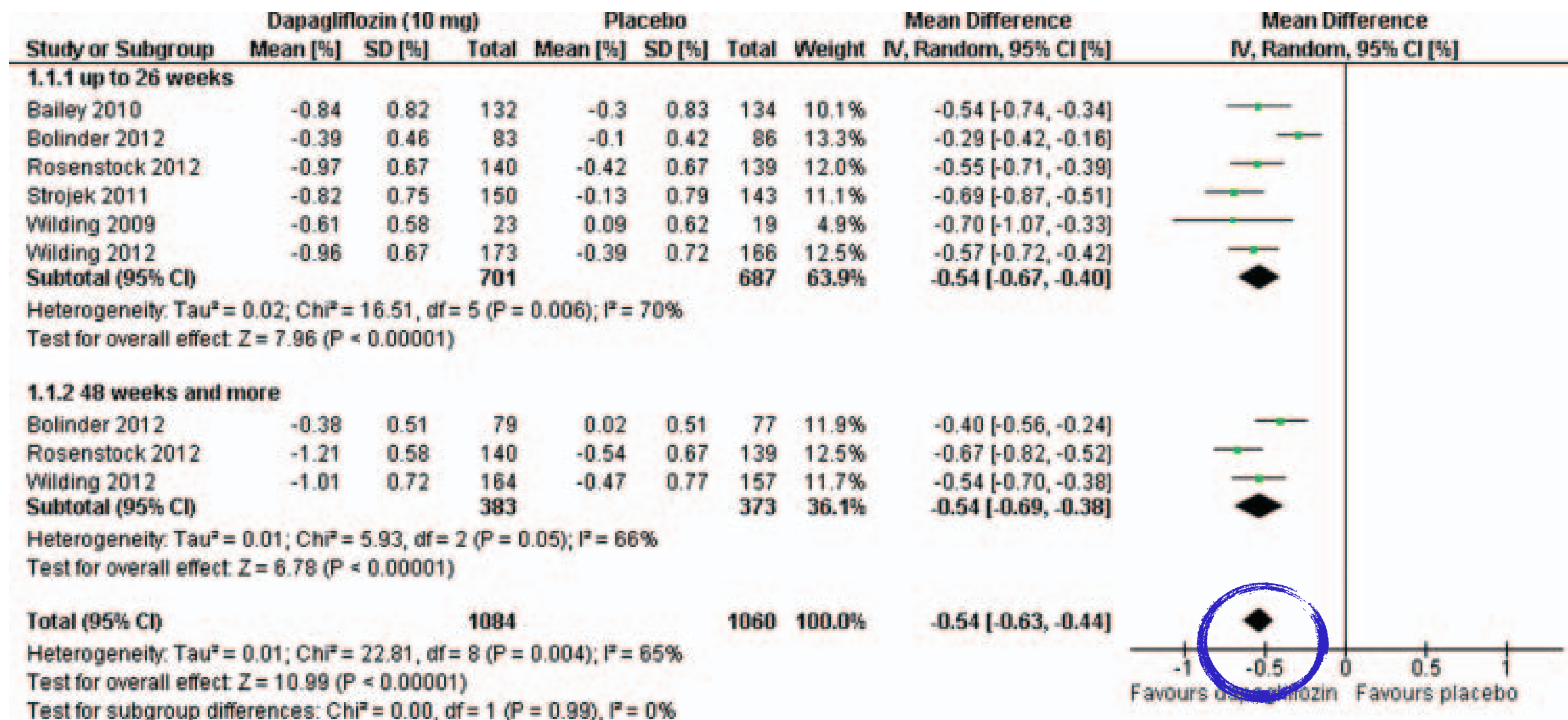
Dapagliflozin
Canagliflozin





Inhibiteurs SGLT2

Dapagliflozin
Canagliflozin

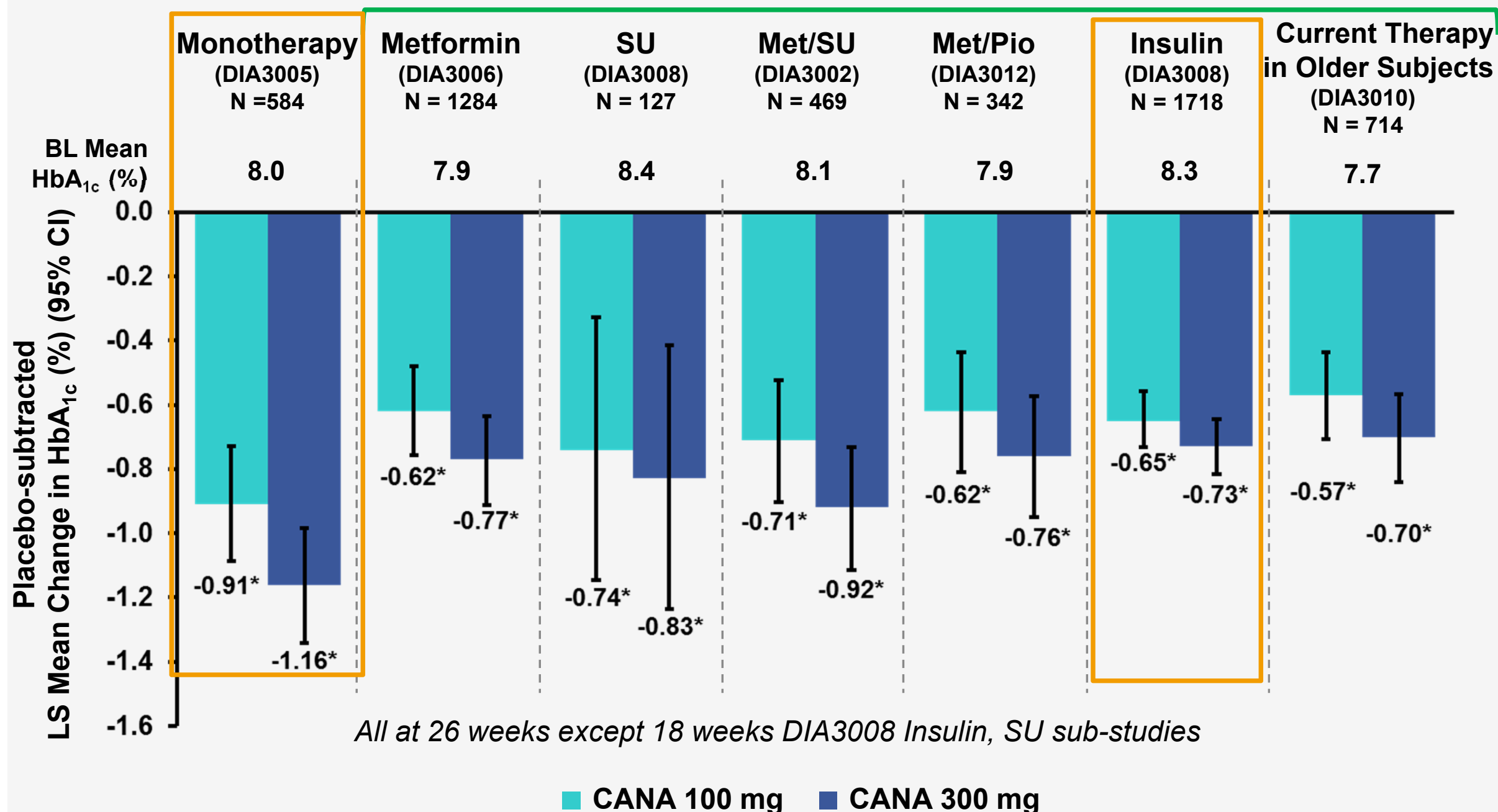




Inhibiteurs SGLT2

Dapagliflozin
Canagliflozin

Add-on Combinations with



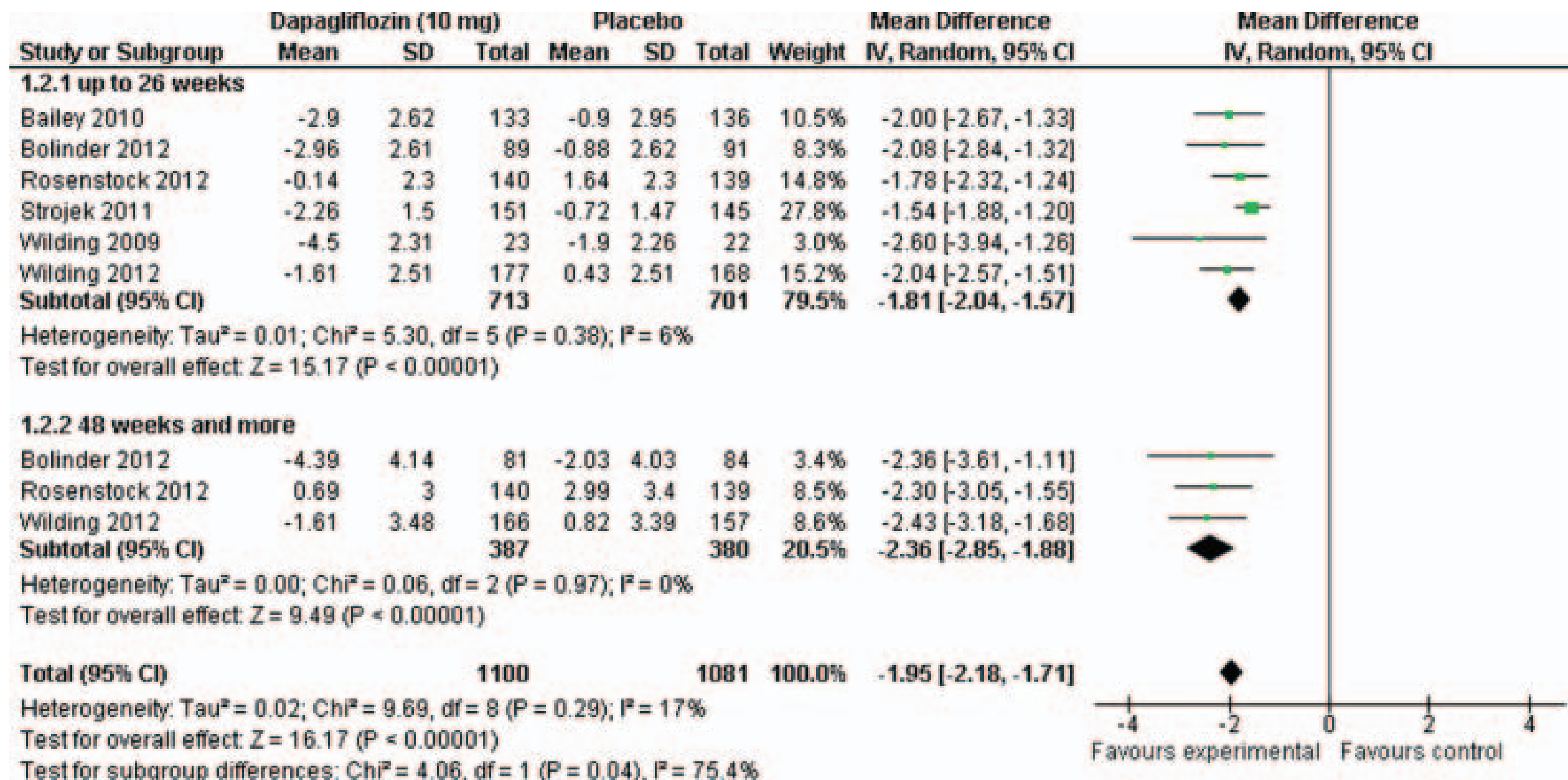
* p<0.001

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM336236.pdf> Consulté le 21 mars 2015.



Inhibiteurs SGLT2

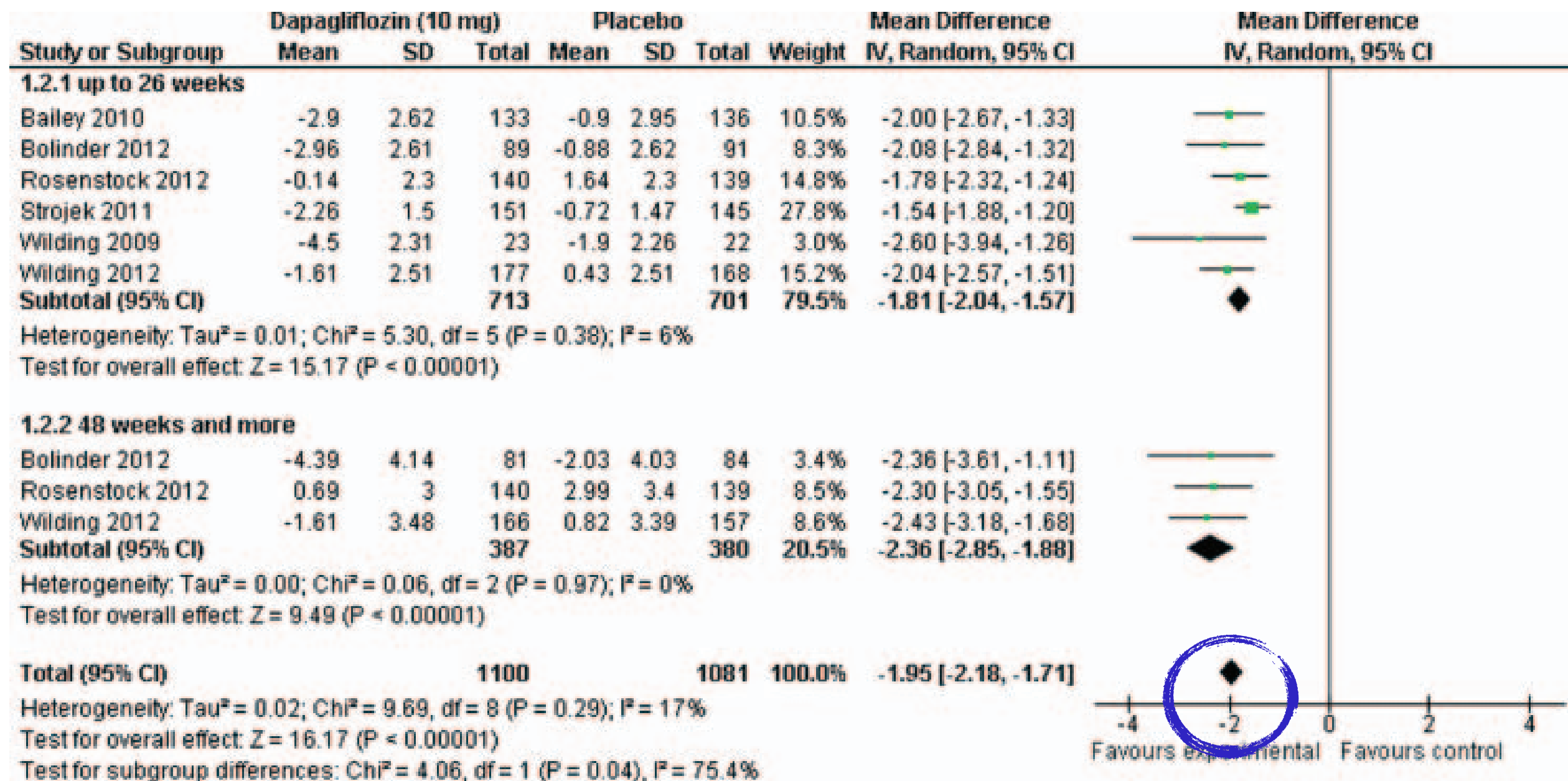
Dapagliflozin
Canagliflozin





Inhibiteurs SGLT2

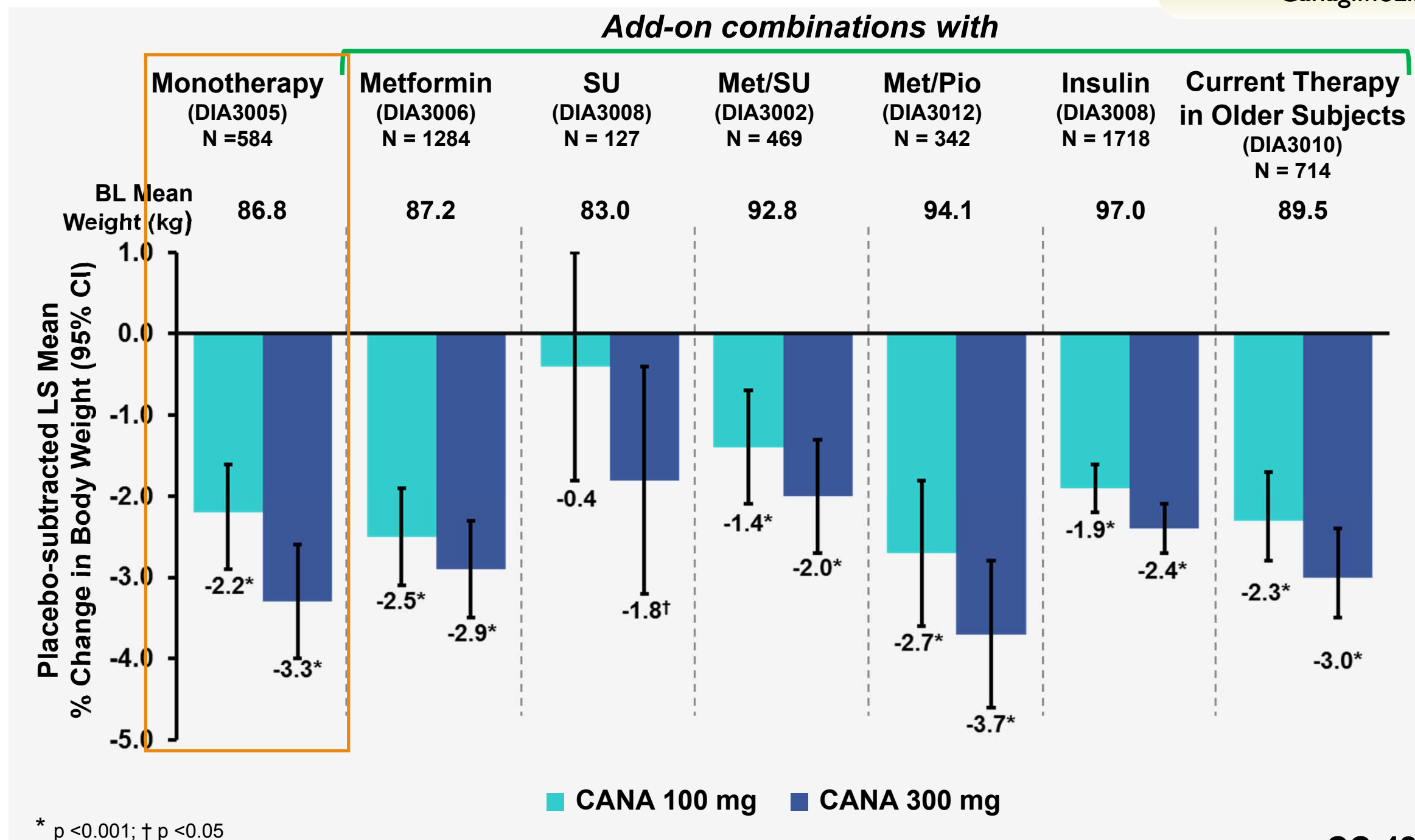
Dapagliflozin
Canagliflozin





Inhibiteurs SGLT2

Dapagliflozin
Canagliflozin





Inhibiteurs SGLT2

Dapagliflozin
Canagliflozin

	Placebo	100 mg	300 mg
TAs (mm Hg)	- 1,6	- 3,7	- 5,4



Question

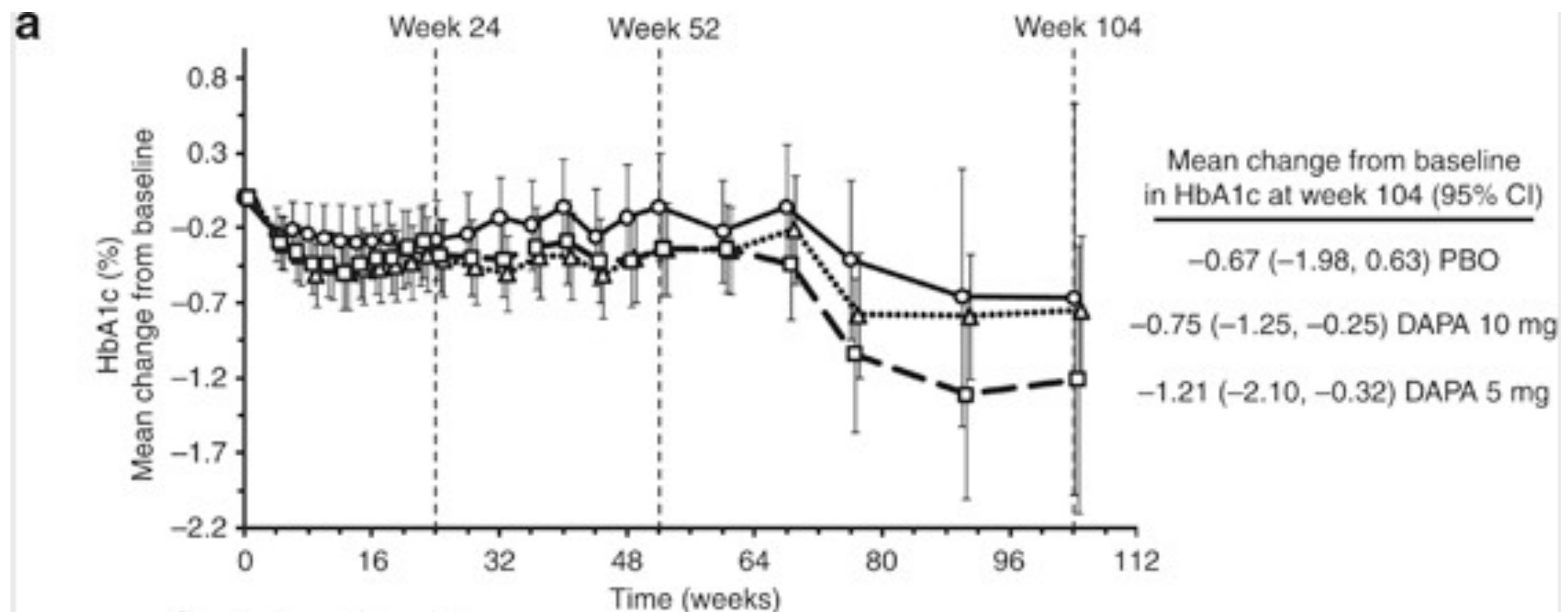
L'utilisation des glycosuriques en
IRC est limitée par:



Inhibiteurs SGLT2

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Dapagliflozin: 67 ans, TFGe 40 - 55 mL/min/1,73m²
- Canagliflozin: 68.5 ans, TFGe 39.4 mL/min/1.73m²

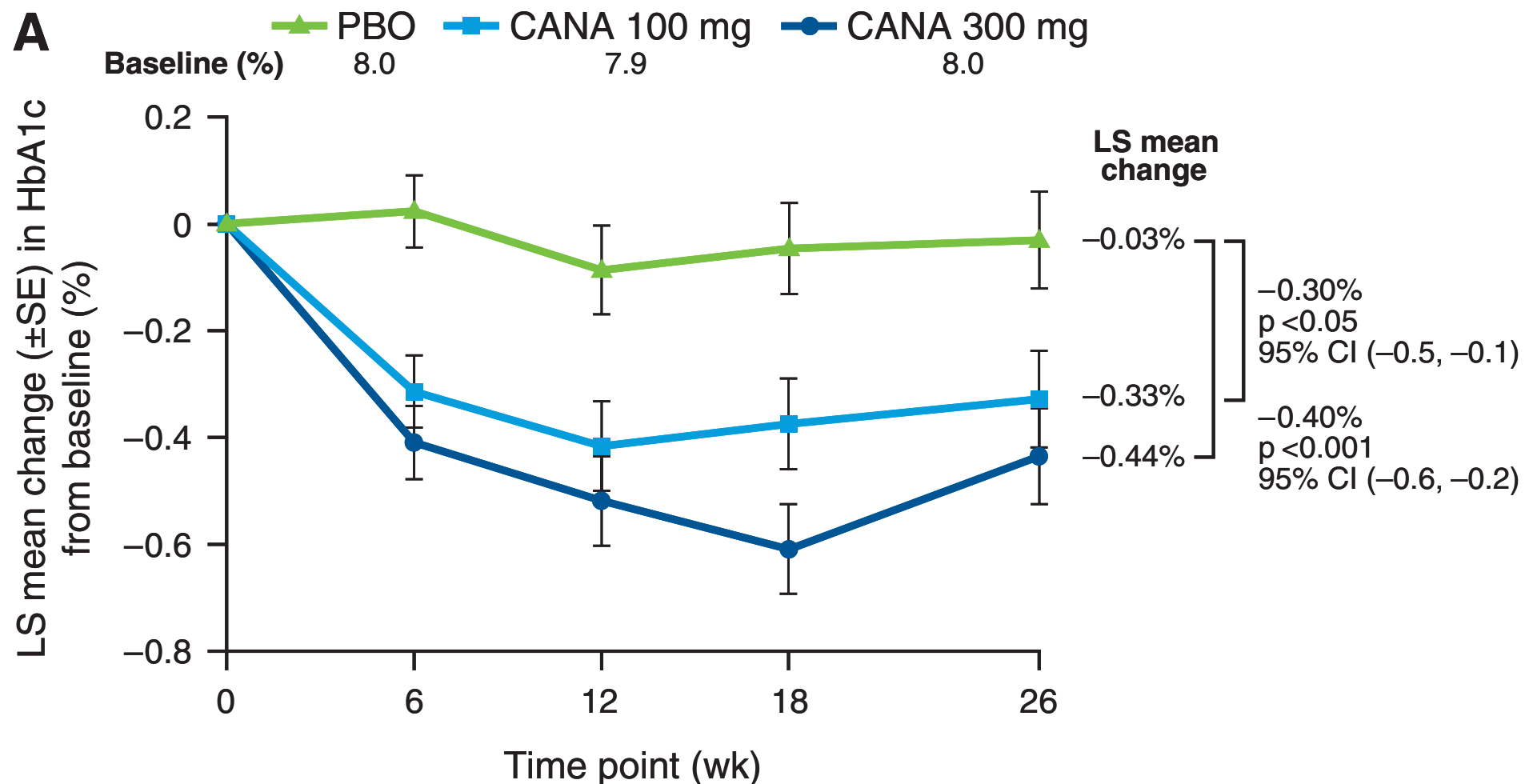




Inhibiteurs SGLT2

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Dapagliflozin: 67 ans, TFG_e 40 - 55 mL/min/1,73m²
- Canagliflozin: 68.5 ans, TFG_e 39.4 mL/min/1.73m²



Kohan et al. Kid Int. 2013.

Yale et al. Diab Obes Metab. 2013.

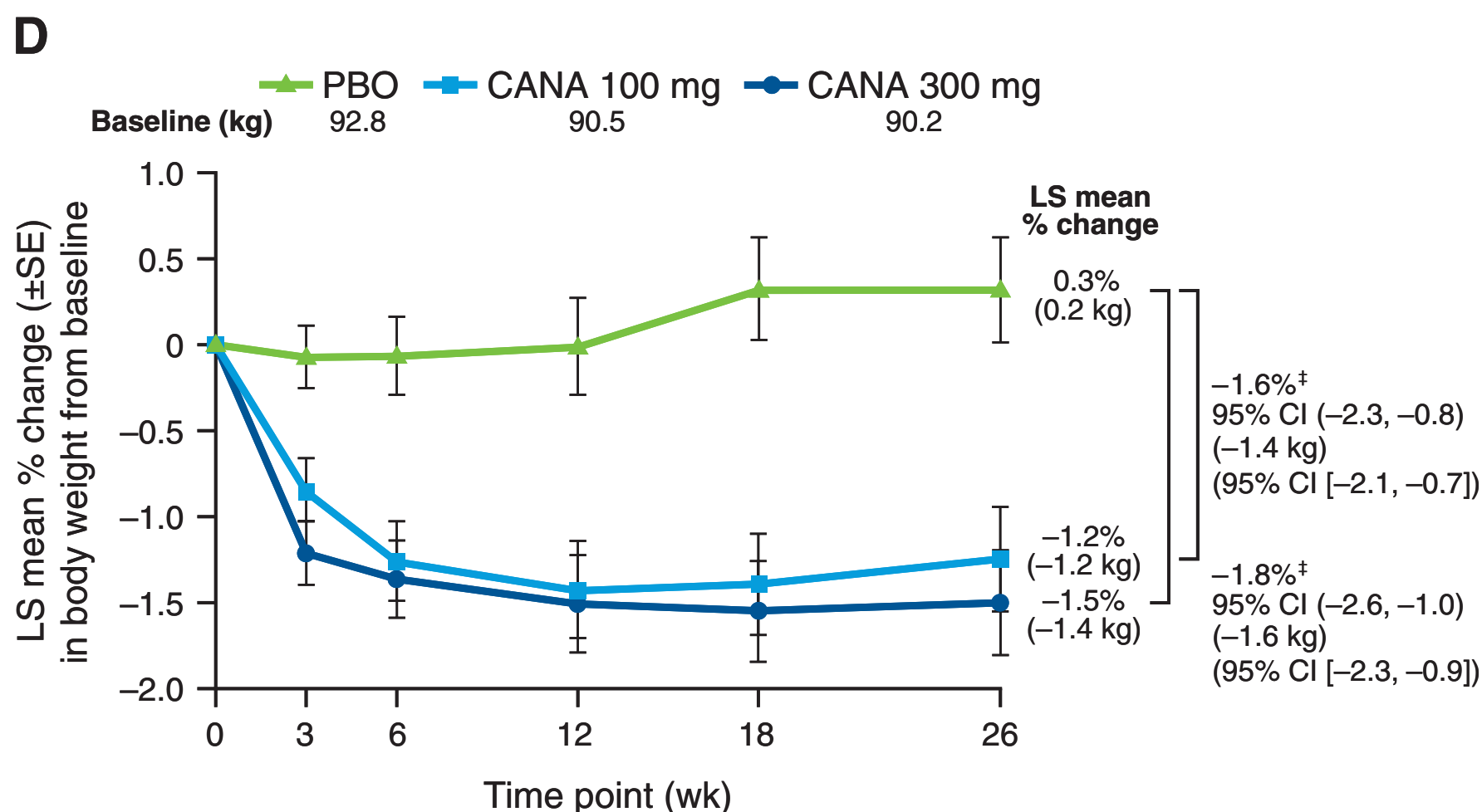
Thursday, September 10, 15



Inhibiteurs SGLT2

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Dapagliflozin: 67 ans, TFG_e 40 - 55 mL/min/1,73m²
- Canagliflozin: 68.5 ans, TFG_e 39.4 mL/min/1.73m²



Kohan et al. Kid Int. 2013.

Yale et al. Diab Obes Metab. 2013.

Thursday, September 10, 15



Inhibiteurs SGLT2

Dapagliflozin
Canagliflozin

	Placebo	100 mg	300 mg
A1c (%)	- 0,14	- 0,52 (- 0,91)	- 0,62 (-1,16)
Poids (kg)	- 0,5	- 2,0 (-2,2)	- 2,4 (-3,3)
TAs (mm Hg)	- 1,6	- 4,4 (-3,7)	- 6,0 (-5,4)



Efficacité

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin

- ↓ HbA1c de 0.5-1.0%;
 - ⊙ Non-inférieur à sitagliptin
 - ⊙ Supérieur à glimepiride
 - ⊙ 300 mg ajoute une réduction de 0.1% to 0.25%
- ↓ poids de 2-3 kg;
- Petite baisse de TA systolique;
- Moins efficace en IRC.



Inhibiteurs SGLT2

Glycosuriques

Effets indésirables

Dapagliflozin
Canagliflozin

	Comparateur	Canagliflozin
vs Glipizide ¹	39,7%	3,4%
vs Placebo ²	4,7%	7,5%
vs Sitagliptin ³	5%	0 - 6%
vs insuline ⁴	Insuline seule 13%	Cana + insuline 27%

¹Nauck et al. Diabetes Care. 2011.

²Strojek et al. Diabetes Obes Metab. 2011.

³Rosenstock et al. Diabetes Care. 2012.

⁴Wilding et al. Diabetes Care. 2009.



Inhibiteurs SGLT2

Glycosuriques

Effets indésirables

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Infections urinaires
 - ◎ ↑ RR 1.44 (vs placebo) (absolu: 8.8%)
 - ◎ Pas d'infection haute



Inhibiteurs SGLT2

Glycosuriques

Effets indésirables

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Infections génitales
 - ↑ RR 3.42 (vs placebo) (absolu: 9.5%)

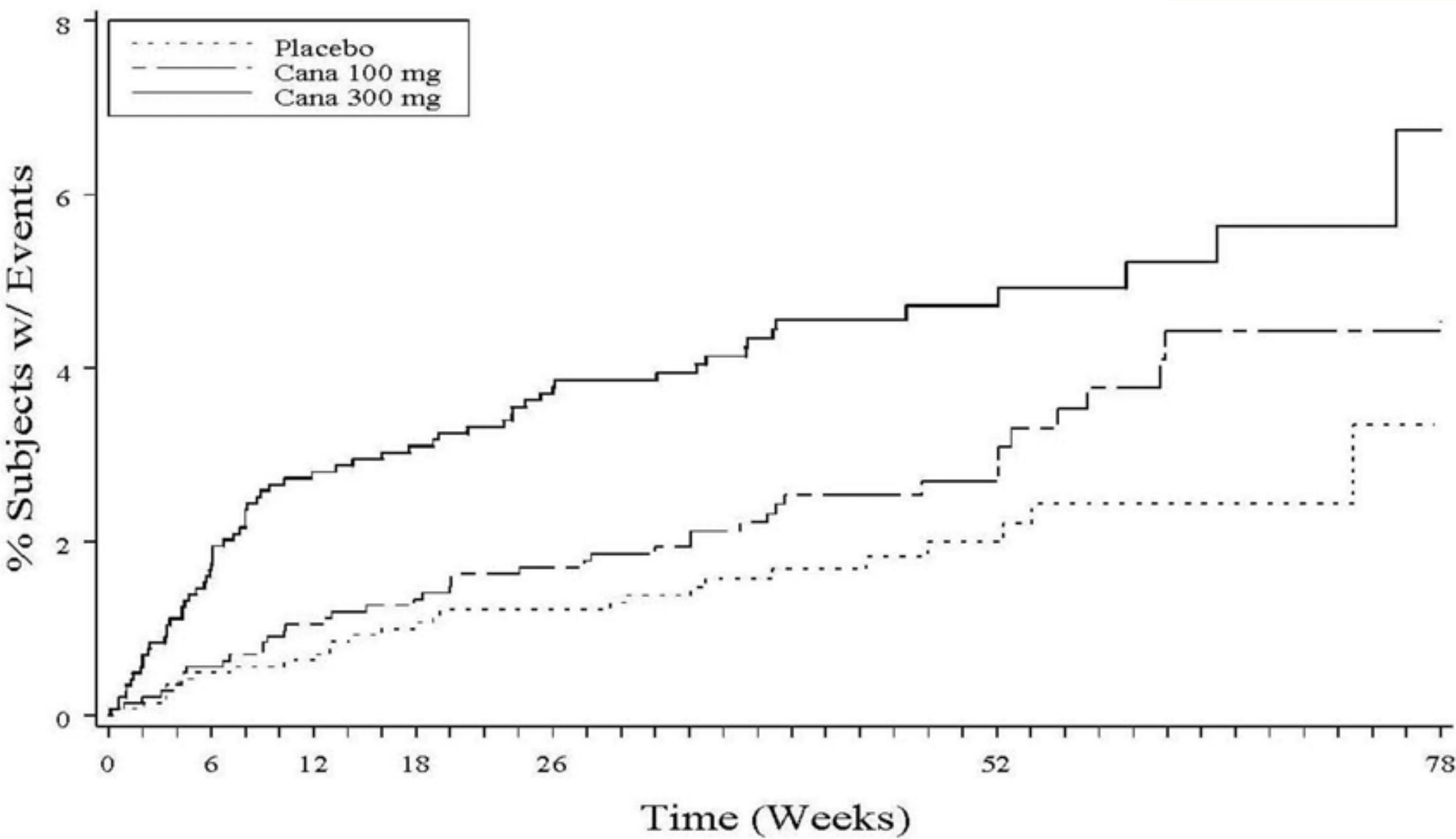


Effets indésirables

Glycosuriques

Hypovolémie

Dapagliflozin
Canagliflozin



No. of Subjects							
Placebo	1441	1426	1370	1319	1283	463	59
Cana 100 mg	1445	1429	1390	1362	1328	492	69
Cana 300 mg	1441	1405	1331	1301	1259	466	66



Effets indésirables

Glycosuriques

Changement du TFG_e

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Effet dose-dépendant
 - ◎ Réversibilité
 - ◎ Baisse de la TA suggère une réduction hémodynamique du TFG_e
 - ◎ RACU abaissé suggère aussi une réduction hémodynamique du TFG_e



Effets indésirables

Glycosuriques

Changement du TFGe

Dapagliflozin
Canagliflozin

Table 2. Number of subjects with eGFR values below specified limits

	Placebo n (%)	Canagliflozin 100 mg n (%)	Canagliflozin 300 mg n (%)
Phase 3 Placebo-Controlled Studies Dataset			
	624	809	805
eGFR <80 mL/min/1.73m ² and >30% reduction from baseline	13 (2.1)	16 (2.0)	33 (4.1)
eGFR decrease >50% from baseline	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Phase 3 Moderate Renal Impairment Dataset			
	367	332	352
eGFR <80 mL/min/1.73m ² and >30% reduction from baseline	18 (4.9)	31 (9.3)	43 (12.2)
eGFR decrease >50% from baseline	0	5 (1.5)	3 (0.9)



Effets indésirables

Glycosuriques

Changement du TFGe

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Populations à risque
 - ◎ $\text{TFG} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$
 - ◎ Âge > 65 ans
 - ◎ Diurétiques
 - ◎ IECA/ARA



Glycosuriques

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Les inhibiteurs du SGLT2 sont une classe prometteuse d'agents hypoglycémiants
 - ⦿ Efficace pour abaisser la glycémie
 - ⦿ Effets extraglycémiques pouvant réduire les complications à long terme (poids, TA)
 - ⦿ Aucune étude sur issues "*hard*"
 - ⦿ Aucune étude à long terme



Glycosuriques

Résumé

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin

- Moins efficace en IRC stade III
 - ⦿ On ne s'attend pas à une efficacité aux stades IV-V
 - ⦿ Bien toléré
- Petite augmentation des infections urinaires basses
- Augmente la diurèse osmotique et l'hypovolémie
 - ⦿ À exploiter dans certaines populations?
 - ⦿ Certaines populations plus à risque
- Abaisse le TFGe par un mécanisme hémodynamique
- Hyperkaliémie



Sensibiliseurs IRC

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin

Dapagliflozin
Canagliflozin



Sensibiliseurs

IRC

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin





Les HGO

Sécrétagogues

↓ absorption intestinale du glucose

Acarbose (Glucobay)

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)

Sensibiliseurs

Metformin (Glucophage)

Rosiglitazone (Avandia)
Pioglitazone (Actos)

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin



Les HGO

		Sécrétagogues	Sensibiliseurs	Glycosuriques
		↓ absorption intestinale du glucose		
Hb _{A1c}	↓ 0,5 - 1,0%	Sulfo: ↓ 1,0 - 2,0% Méglitinides: ↓ 0,5 - 1,0% Agonistes GLPI: ↓ 1,0 % Inhib DPP-4: ↓ 0,5 - 0,74%	Biguanides: ↓ 1,5 - 2,0% TZD: ↓ 1,0 - 1,5%	↓ 0,5 - 1,0 %
Poids	Poids stable	Sulfo: ↑ poids Méglitinides: ↑ poids Agonistes GLPI: stables Inhib DPP-4: ↓ poids	Biguanides: ↓ poids TZD: ↑ poids	
Hypoglycémie	non	Sulfo: oui Méglitinides: oui Agonistes GLPI: non Inhib DPP-4: ↓ non	Non	Non

↓ absorption intestinale du glucose



Sécrétagogues

Dapagliflozin

Adapté de YALE, JF. 2013-02.

Sensibiliseurs

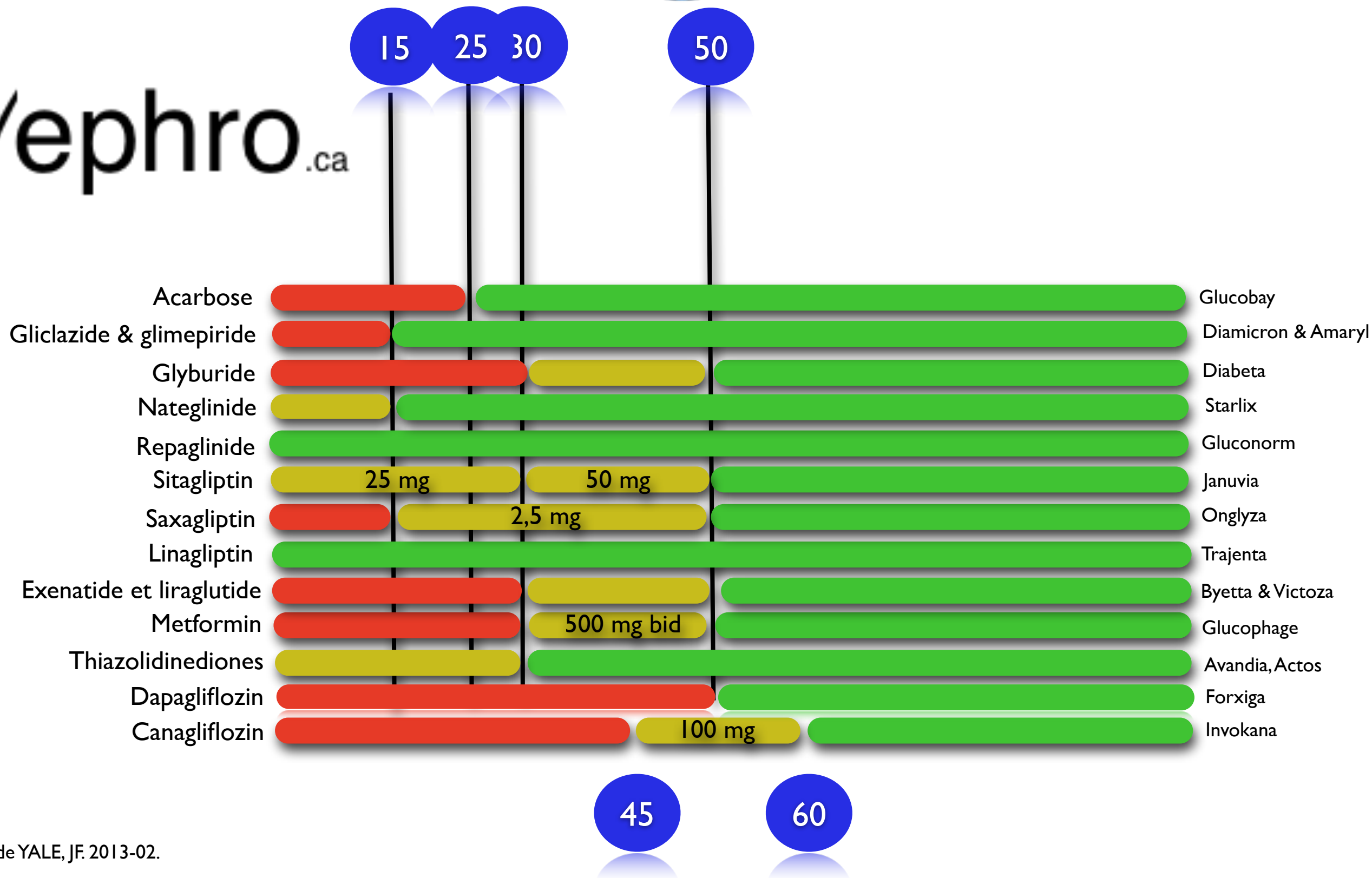
Glycosuriques

↓ absorption intestinale du glucose



Sécrétagogues

nephro.ca



Adapté de YALE, JF. 2013-02.

Sensibiliseurs

Glycosuriques