



Les iSGLT2: point de vue de l'endocrinologue

Stavroula Christopoulos,
MD, CSPQ

Conflits d'intérêt

Nom du conférencier: Stavroula Christopoulos, MD, CSPQ

Endocrinologue, Hôpital Général Juif

- **Honoraires et Comités consultatifs:** Janssen, Lilly, BI, Astra Zeneca, Abbott, Novo Nordisk, Amgen

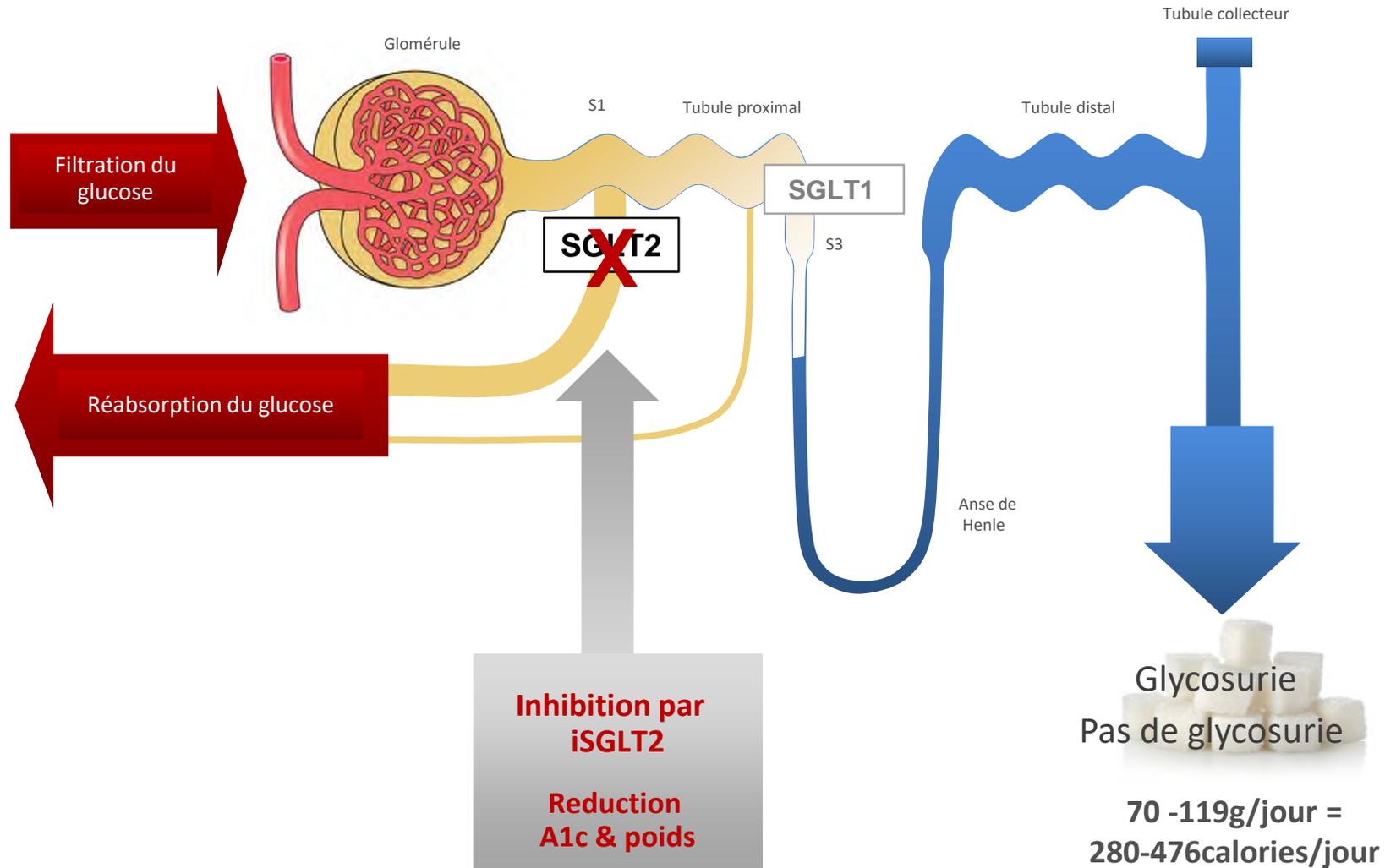
Objectifs

- Discuter de la place des DPP4 versus les iSGLT2 chez le patient diabétique en première ligne.
- Identifier des stratégies pour une prise en charge plus précoce des patients et ainsi éviter une progression de la maladie.
- Formuler plus adéquatement l'information à donner au patient.

Les effets
métaboliques ●
des iSGLT2

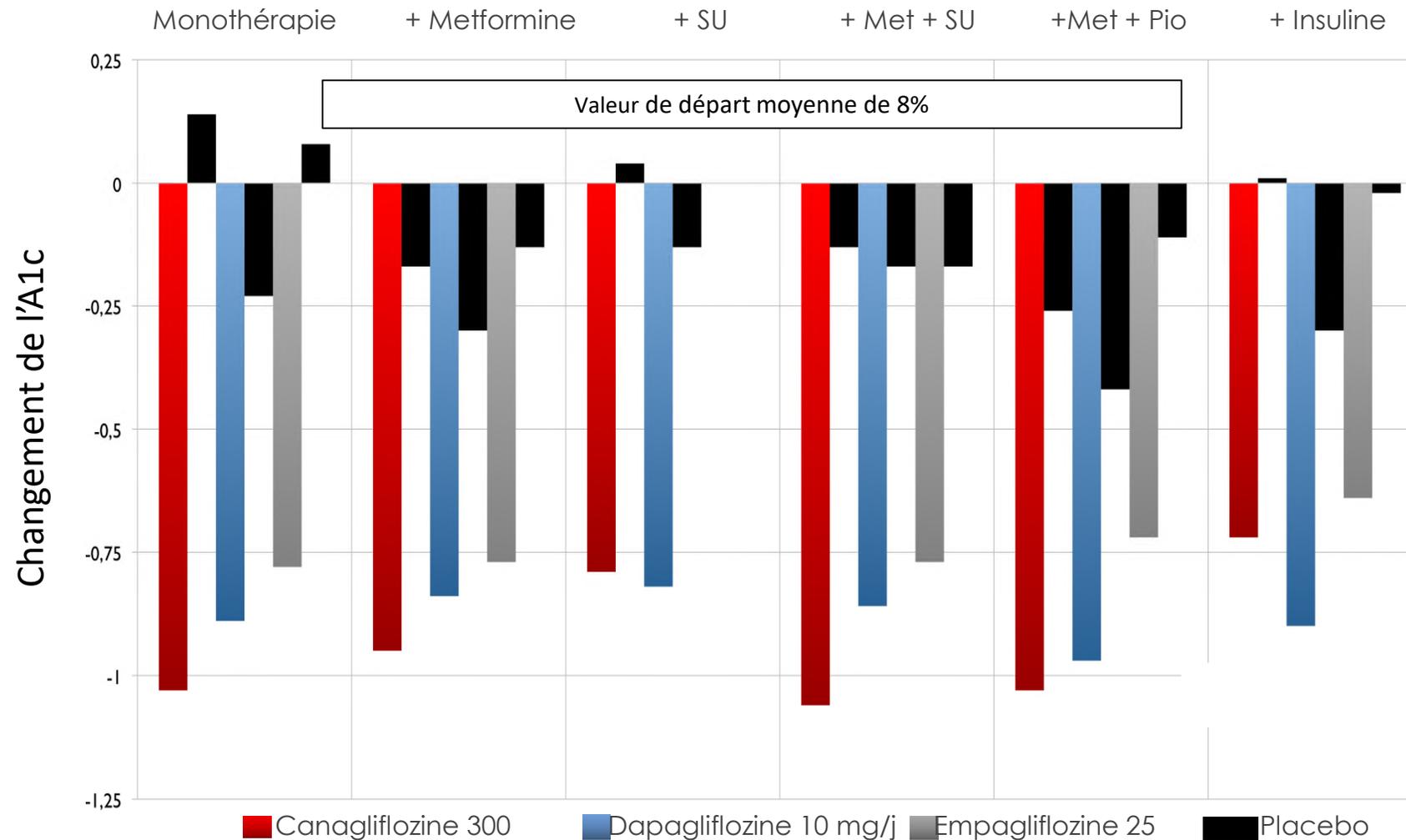


Mécanisme d'action des inhibiteurs SGLT2



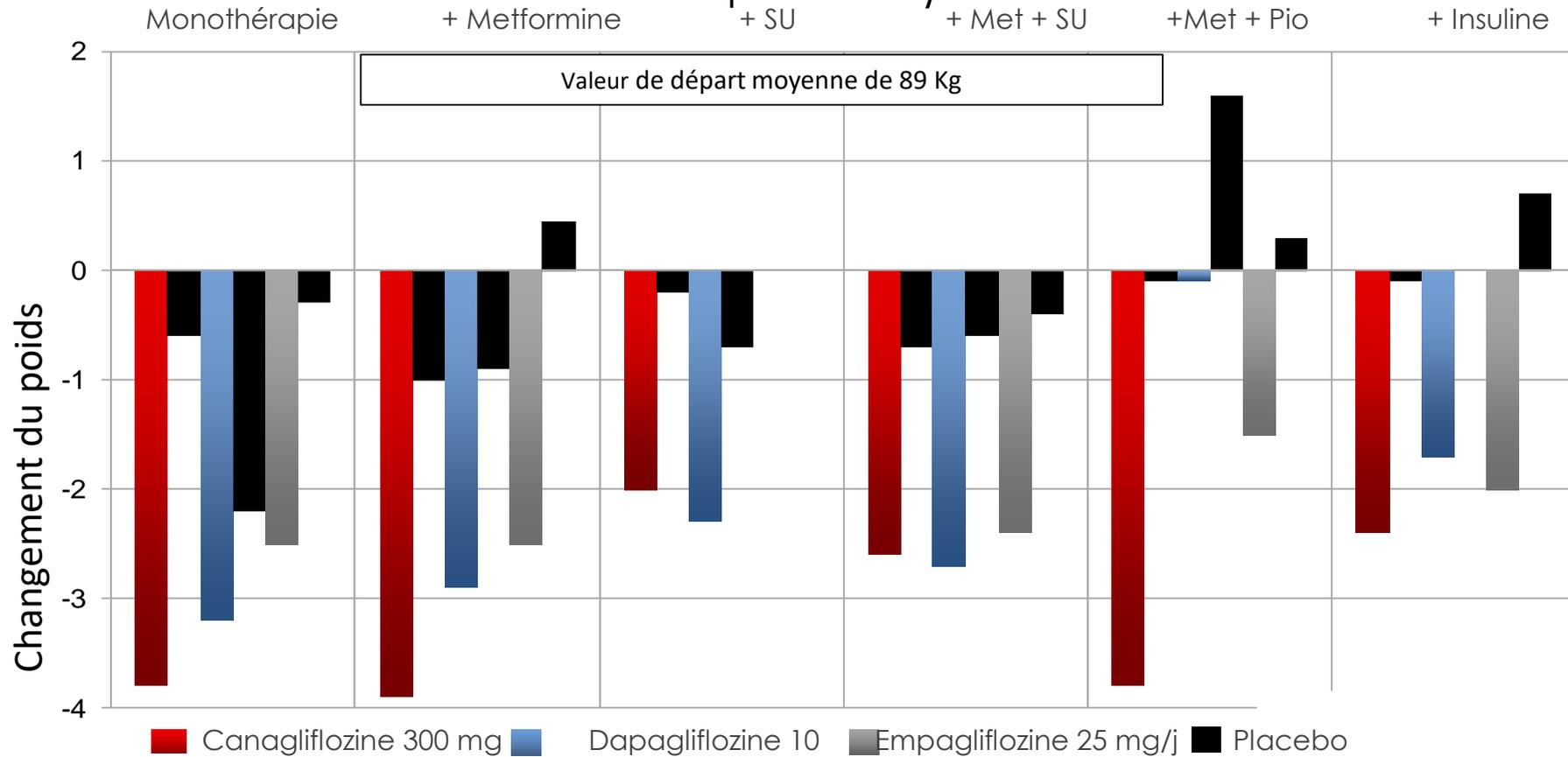
EFFETS des INHIBITEURS du SGLT2 sur l'A1c

L'A1C diminue de 0.6 à 1.1% (0.5 à 1.2% par rapport au placebo)



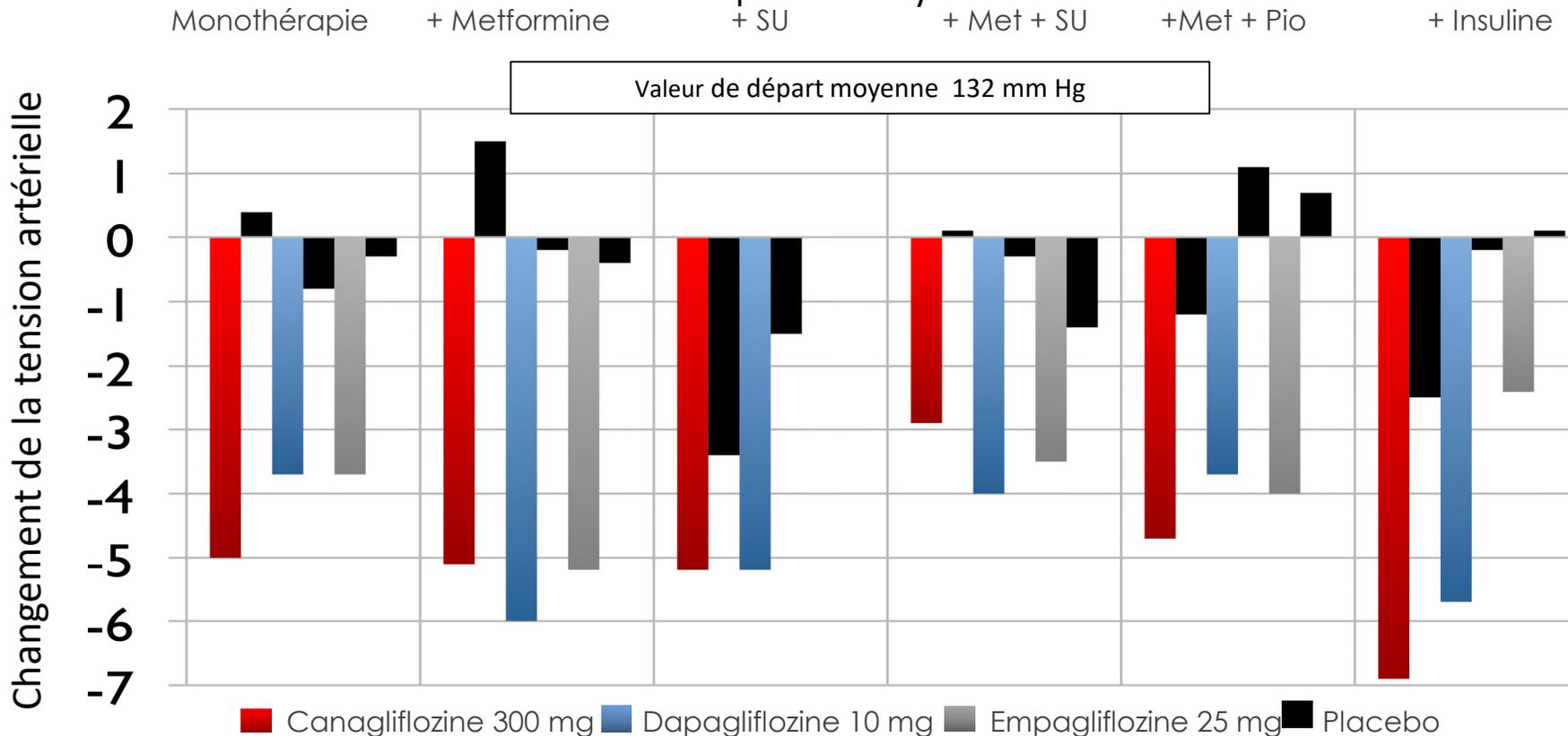
EFFETS des INHIBITEURS du SGLT2 sur le POIDS

Le poids diminue de 0.1 à 3.9 Kg (1.0 à 3.7 Kg par rapport au placebo)



EFFETS des INHIBITEURS du SGLT2 sur la TA systolique

TA systolique diminuée de 2.4 à 6.9 mm Hg (1.7 à 6.6 par rapport au placebo)



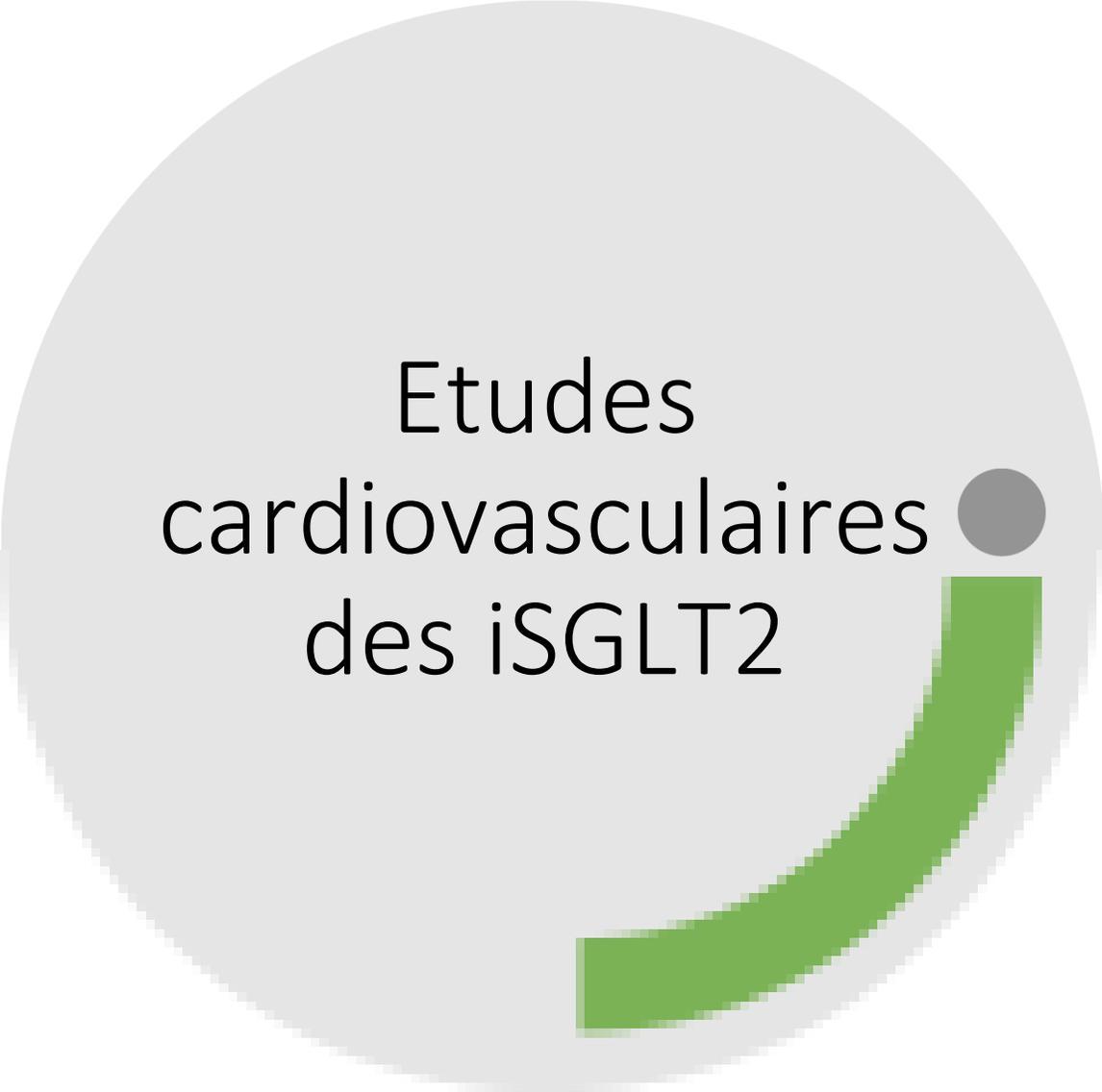
Bienfaits des inhibiteurs du SGLT2

Selon une méta-analyse d'études cliniques à répartition aléatoire, lorsqu'ils sont administrés aux plus hautes doses approuvées, les inhibiteurs du SGLT2 procurent les bienfaits suivants en comparaison du placebo chez les patients dont la fonction rénale est normale :



Dans les études sur les inhibiteurs du SGLT2 et les événements rénaux, les résultats relatifs au paramètre rénal composé[‡] étaient meilleurs quels que soient le DFGe (à compter de ≥ 30 mL/min/1,73 m²) et le RAC urinaire.

[‡] Paramètre rénal composé : détérioration de la fonction rénale, néphropathie terminale ou décès d'origine rénale.
Neuen B, et al. *Lancet Diab Endocrinol.* 2019; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6)
Storgaard H, et al. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166125.



Etudes
cardiovasculaires ●
des iSGLT2

Antihyperglycémiantes et essais sur les effets cardiovasculaires



Classe	Agents	Essai terminé?	Résultats de l'essai
Inhibiteurs du SGLT2[†]	Canagliflozine, dapagliflozine*, empagliflozine	Oui	Positifs
Agonistes des récepteurs GLP-1	Dulaglutide, liraglutide, sémaglutide	Oui	Positifs
	Exénatide, lixisénatide	Oui	Neutres
Inhibiteurs de la DPP-4	Alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine	Oui	Neutres
Thiazolidinediones	Pioglitazone, rosiglitazone	Oui	Neutres
Inhibiteur des α-glucosidases	Acarbose	Non	N.D.
Biguanide	Metformine	Non	N.D.
Sécrétagogues de l'insuline	Gliclazide, glimépiride, glyburide, repaglinide	Oui**	Neutres (glimépiride vs linagliptine)

**Le glimépiride est le seul sécrétagogue de l'insuline doté d'un essai cardiovasculaire complet; dans le cadre de l'essai CAROLINA[®], 6 033 adultes ont été comparés à la linagliptine et au glimépiride, un comparateur actif.

N.D. : non disponible

¹ Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques, consultée le 4 septembre 2019.

1. Rosenstock J, et al. CAROLINA[®]: Présentation orale au 79^e congrès scientifique de l'ADA, lundi 10 juin 2019, 16 h 30 à 18 h 30, San Francisco, Californie, États-Unis.

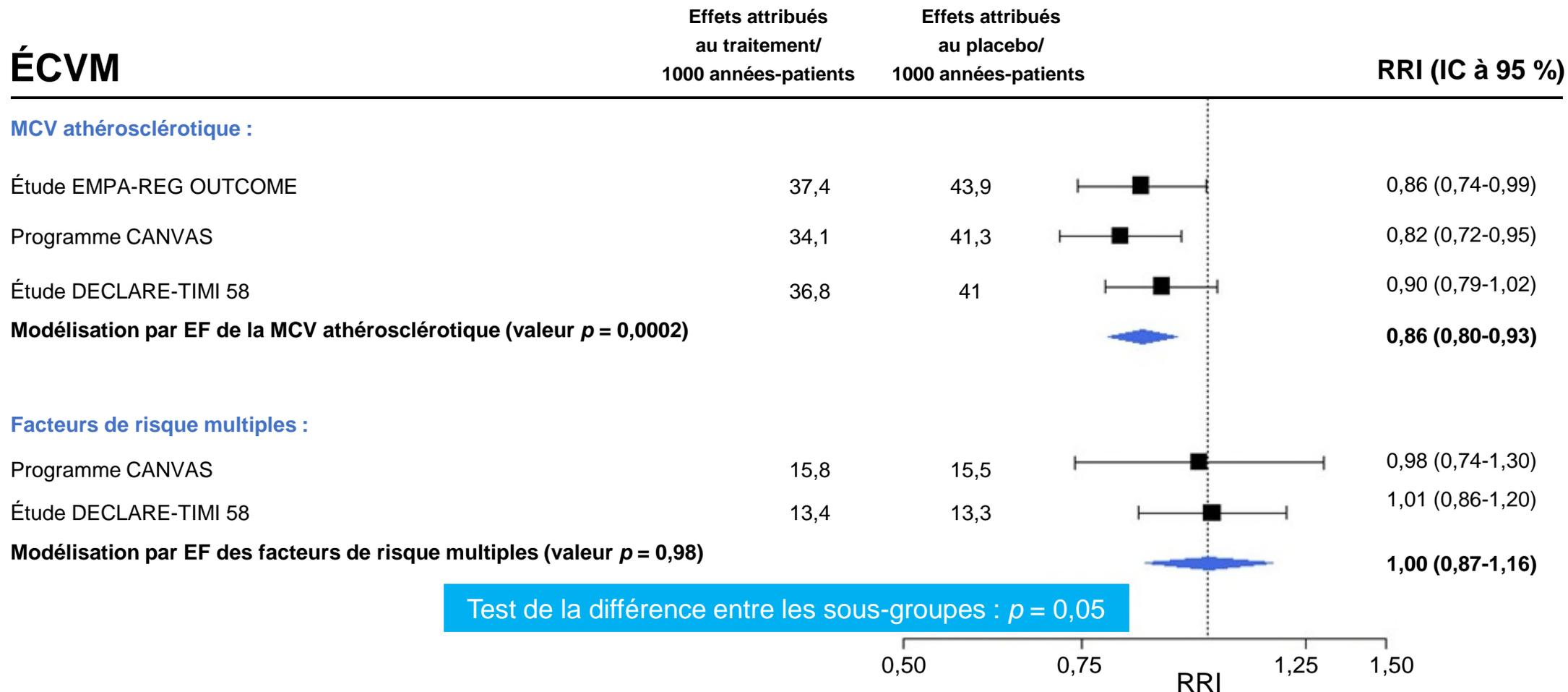
Les essais sur les effets CV d'inhibiteurs du SGLT2 en présence de diabète

Nom de l'étude	Médicament	% <u>SANS</u> MCV clinique*	Paramètre principal, RRI (IC à 95 %)	Paramètres secondaires, RRI (IC à 95 %, valeur-p)			
				Décès d'origine CV	IM non mortel	AVC non mortel	hIC
EMPA-REG OUTCOME ¹	Empagliflozine	0	ECIM 0,86 (0,74-0,99, p=0.04)	0,62 (0,49-0,77, p<0.001,)	N.S.	N.S.	0,65 (0,50-0,85, p=0.002)
CANVAS ²	Canagliflozine	34,4 %	ECIM 0,86 (0,75-0,97, p=0.02)	N.S.	N.S.	N.S.	0,67 (0,52-0,87, valeur p non indiquée)
DECLARE ³	Dapagliflozine	59,4 %	hIC/mortalité d'origine CV 0,83 (0,73-0,95, p=0.005,)	N.S.	N.S.	N.S.	0,73 (0,61-0,88, valeur p non indiquée)
			ECIM 0,93 (0,84-1,03, p=0.17)				

AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; ECIM : événements cardiovasculaires indésirables majeurs (IM, AVC, décès d'origine CV); IC : intervalle de confiance; hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IM : infarctus du myocarde; N.S. : non significatif; RRI : rapport des risques instantanés; SGLT2 : cotransporteur du glucose-sodium de type 2

1. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117-28; 2. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644-57; 3. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347-57.

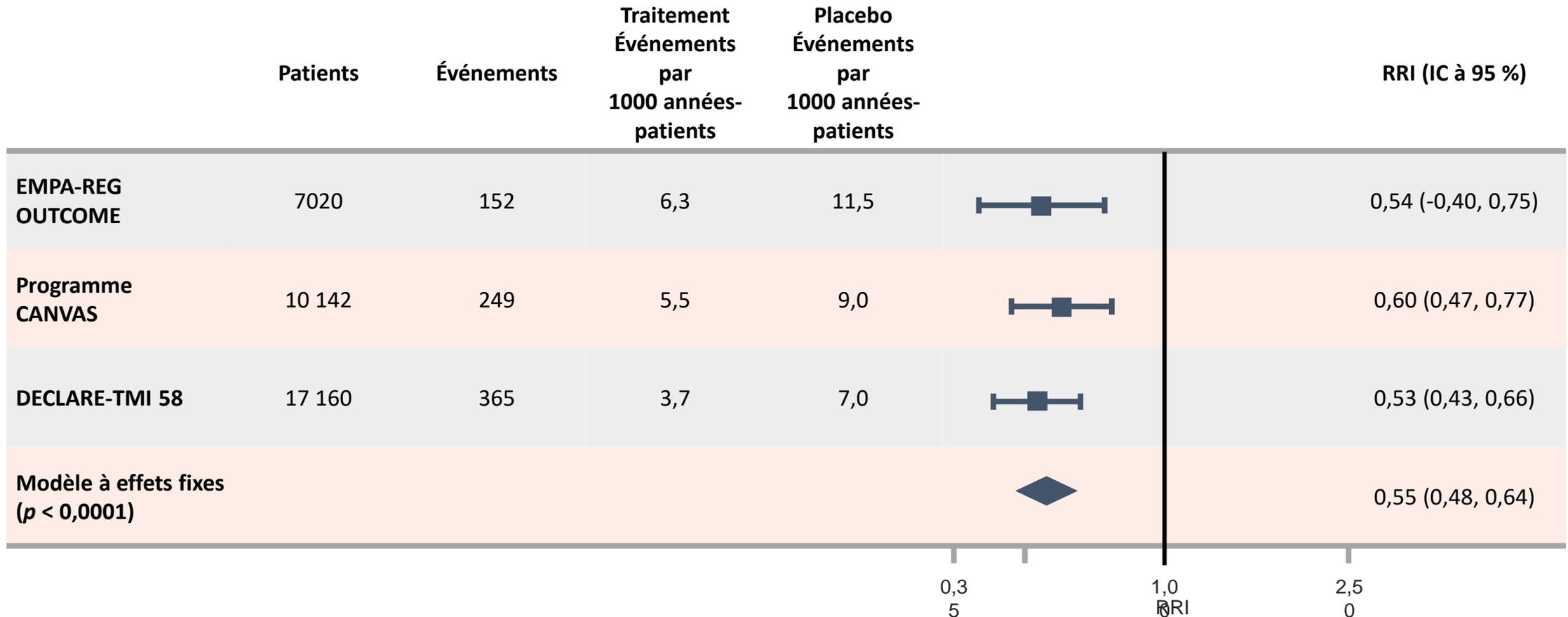
Méta-analyse des études sur les effets CV des iSGLT-2 : ÉCVM selon la présence d'une MCV athérosclérotique



Test de la différence entre les sous-groupes : $p = 0,05$

CV : cardiovasculaires; ÉCVM : événements cardiovasculaires majeurs; EF : éléments finis; IC : intervalle de confiance; iSGLT-2 : inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2; MCV : maladie cardiovasculaire; RRI : rapport des risques instantanés
Zelniker TA et coll. *Lancet* 2018;Nov 10 [diffusion en ligne avant l'impression].

Méta-analyse des essais sur les effets CV des inhibiteurs du SGLT2 : résultats de nature rénale



* Déclin de la fonction rénale, insuffisance rénale terminale ou décès d'origine rénale

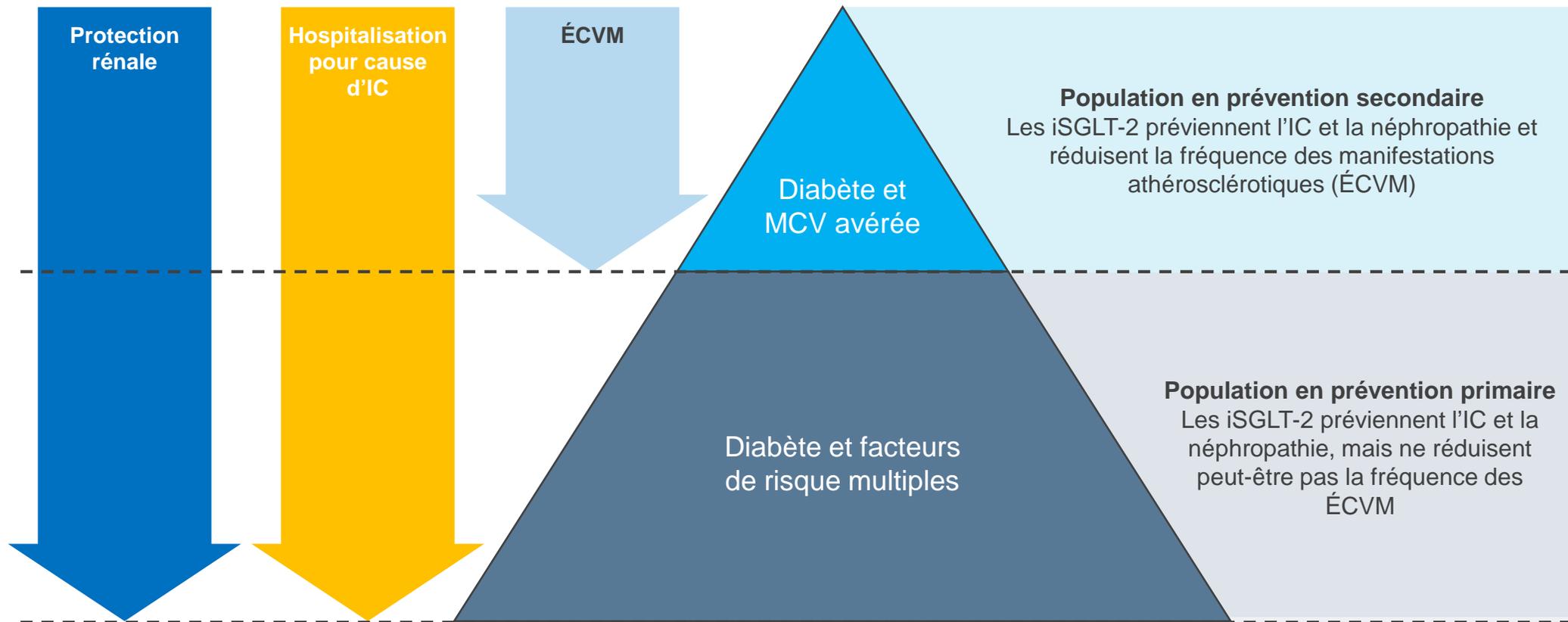
Le modèle à effets fixes prend en considération l'ensemble des études incluses dans la méta-analyse et présume qu'une seule valeur véridique sous-tend les résultats des études, l'hypothèse étant que, si toutes les études qui se penchent sur la même question étaient d'une envergure infinie et entièrement exemptes de partis pris, elles permettraient d'obtenir les mêmes estimations de l'effet².

CV : cardiovasculaire; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés; SGLT2 : cotransporteur du glucose-sodium de type 2

1. Zelniker TA et al. *Lancet* 2019; 393(10166):31-9; 2. Guyatt G, et al. (eds). *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*, 3rd ed. American Medical Association, 2015.

Bienfaits cardiorénaux des iSGLT-2 chez différents types de patients atteints de diabète de type 2

Efficacité cardiorénale des iSGLT-2





Etudes
rénales
des iSGLT2

Deux essais sur les ISGLT2 comportant des critères principaux d'évaluation de la fonction rénale sont terminés

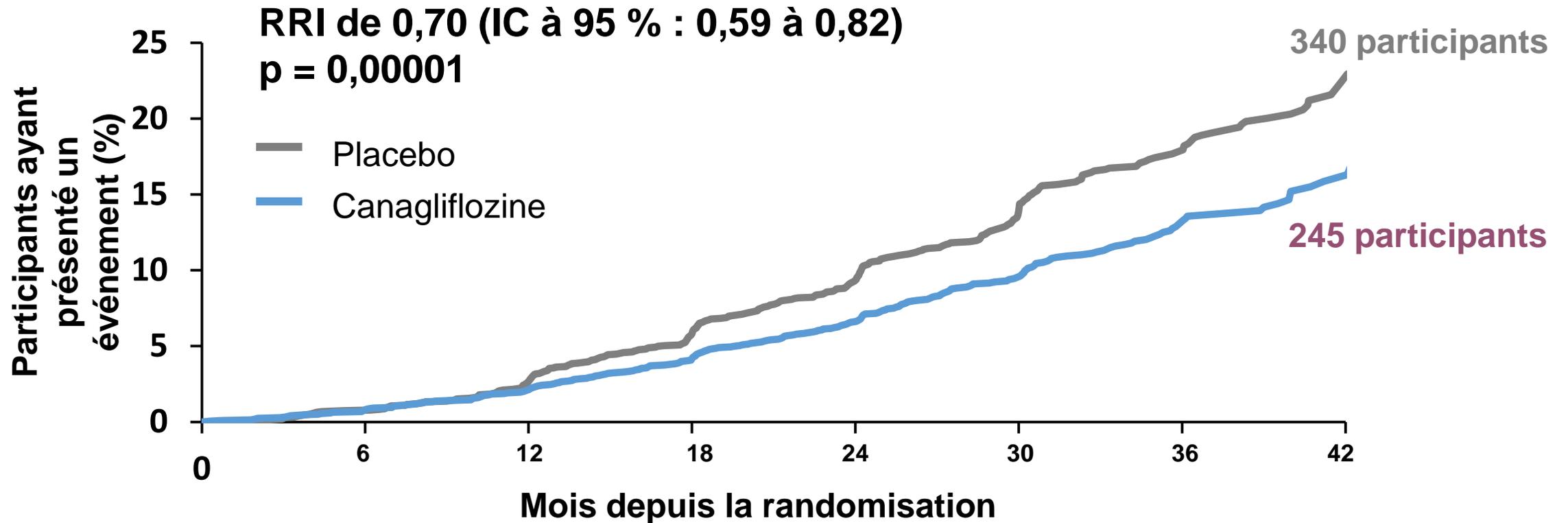
	CREDESCENCE^{1,2}	DAPA-CKD³	EMPA-KIDNEY⁴
N^{bre} de patients	4 401	4 000	5 000
Groupes de traitement	CANA à 100 mg vs PBO	DAPA (à 5 ou 10 mg) vs PBO	EMPA vs PBO
Population de patients	MRC + DT2 <u>Doivent</u> prendre la dose maximale approuvée ou tolérée d'un IECA/ARA	MRC ± DT2 <u>Doivent</u> prendre la dose maximale approuvée d'un IECA/ARA si non-médicalement contrindiqué	MRC ± DT2 <u>Doivent</u> prendre les doses cliniquement appropriées d'un IECA/ARA sauf si non-toléré ou non-indiqué
Critères d'inclusion liés à la fonction rénale (DFGe : mL/min/1,73 m²)	DFGe ≥ 30 à < 90 ET RAC urinaire > 33,9 mg/mmol 60 % doivent présenter un DFGe ≥ 30 à < 60	DFGe ≥ 25 à < 75 ET RAC urinaire ≥ 22,6 mg/mmol	DFGe ≥ 20 à < 45 OU DFGe ≥ 45 à < 90 et RAC urinaire ≥ 22,6 mg/mmol
Principaux critères d'évaluation	Composite : MRT, doublement du taux de créatinine sérique, décès d'origine CV ou rénale	Composite : Déclin soutenu du DFGe ≥ 50 %, MRT, décès d'origine CV ou rénale	Composite : Décès d'origine CV, progression de la maladie rénale (MRT, décès d'origine rénale ou déclin soutenu du DFGe ≥ 40 %)
Début	2014	2017	2018
Fin	Terminé : Fin hâtive en raison de l'atteinte du critère d'évaluation principal	Terminé : Fin hâtive en raison de l'atteinte du critère d'évaluation principal	2022

CANA : canagliflozine; DAPA : dapagliflozine; DT2 : diabète de type 2; EMPA : empagliflozine; PBO : placebo

MRC : maladie rénale chronique; MRT : maladie rénale terminale; RAC : rapport albumine/créatinine

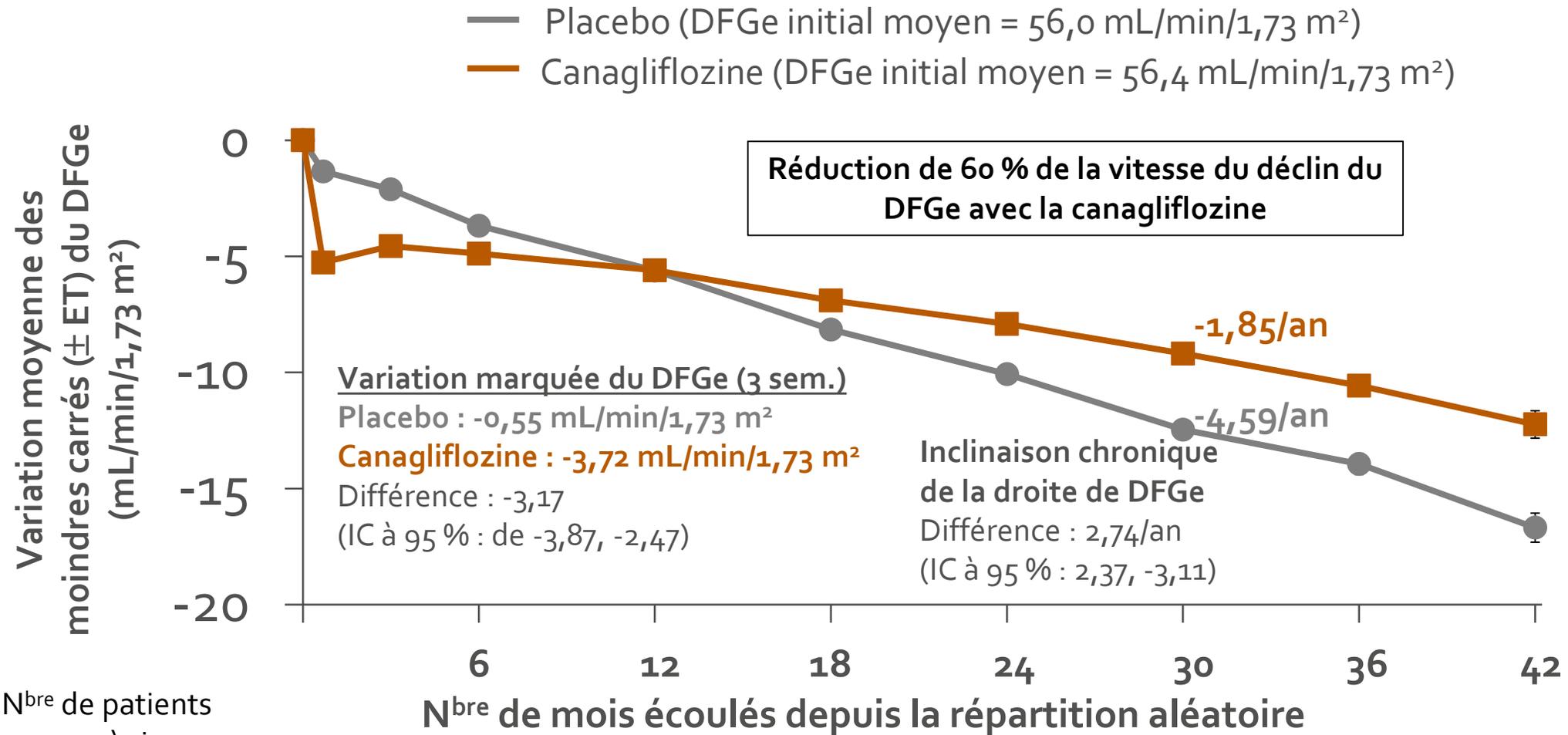
1. Perkovic *et al.*, *N Engl J Med* 2019, DOI: 10.1056/NEJMoa1811744; 2. Jardine MJ *et al.*, *Am J Nephrol* 2017;46:462–472; 3. N° d'id. de ClinicalTrials.gov : NCT03036150; 4. N° d'id. de ClinicalTrials.gov : NCT03594110.

CREDESCENCE: Critère d'évaluation principal est le Critère composite : MRT, doublement du taux de créatinine sérique et décès d'origine CV ou rénale



Nbre à risque	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	2 199	2 178	2 132	2 047	1 725	1 129	621	170
Canagliflozine	2 202	2 181	2 145	2 081	1 786	1 211	646	196

Étude CREDENCE : effets sur le DFGe



Avec un DFGe initial de 56 mL/min/1,73 m², la modélisation semble indiquer que chez un patient de 63 ans, la dialyse pourrait être repoussée de 13 ans avec la mise en route d'un inhibiteur du SGLT2.

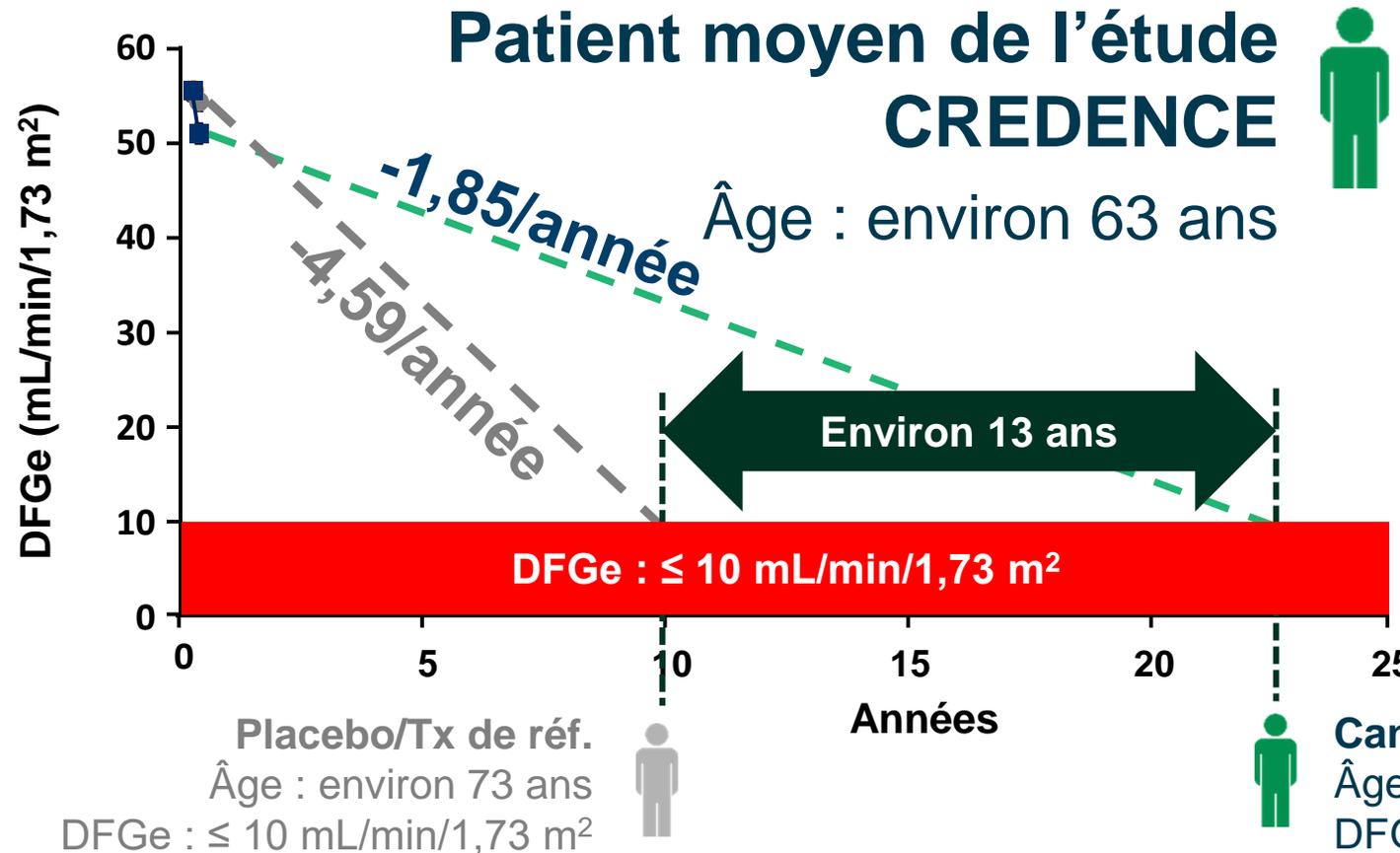
N^{bre} de patients à risque

Placebo	2178	2084	1985	1882	1720	1536	1006	583
Canagliflozine	2179	2074	2005	1919	1782	1648	1116	652

ET : erreur type

Perkovic V. Présentation au ISN World Congress of Nephrology; 12 au 15 avril 2019; Melbourne (Australie). Session O-360.

Importance hypothétique de la différence observée dans la pente du DFGe à long terme



Dialyse, transplantation rénale ou décès d'origine rénale (nombre d'événements)*

Canagliflozine (n = 2 202)	Placebo (n = 2 199)
78	105
RRI : 0,72 (IC à 95 % : 0,54-0,97)	

* Analyse a posteriori

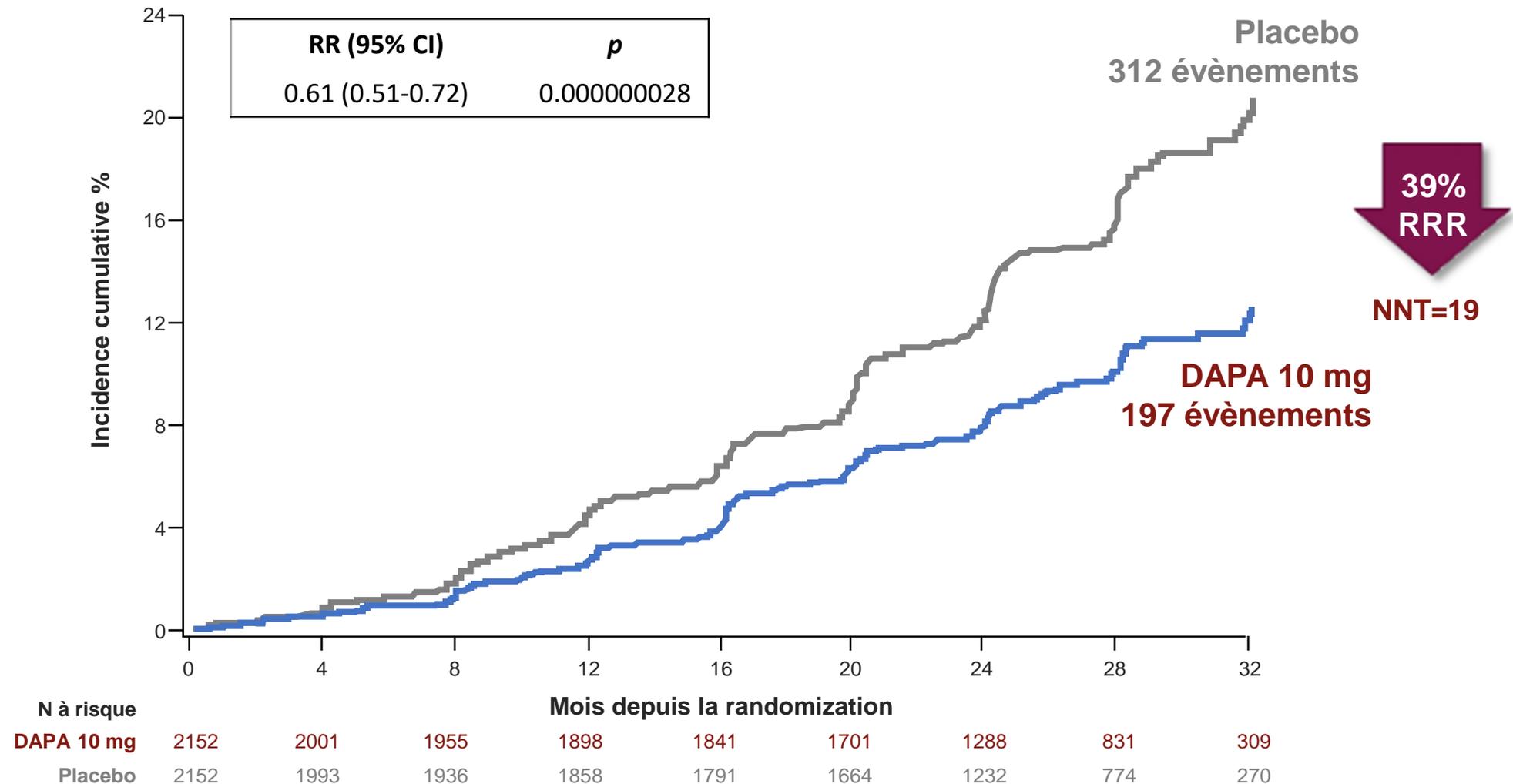
Les projections reposent sur les pentes du DFGe entre la semaine 3 et la fin du traitement (phase à long terme) et s'appuient sur une progression linéaire du déclin du DFGe

• Calculées comme suit : [(DFGe au début de la phase à long terme : 10 mL/min/1,73 m²)/pente du DFGe à long terme]

DFGe au début de la phase à long terme (à la 3^e semaine) : 51,9 mL/min/1,73 m² avec la canagliflozine à 100 mg/Tx de réf., et 55,5 mL/min/1,73 m² avec le placebo/Tx de réf.

D'après : Perkovic *et al.* *N Engl J Med.* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

DAPA CKD: Issue primaire Composée est Déclin soutenu de DFGe $\geq 50\%$, MRT, décès de cause rénale ou CV

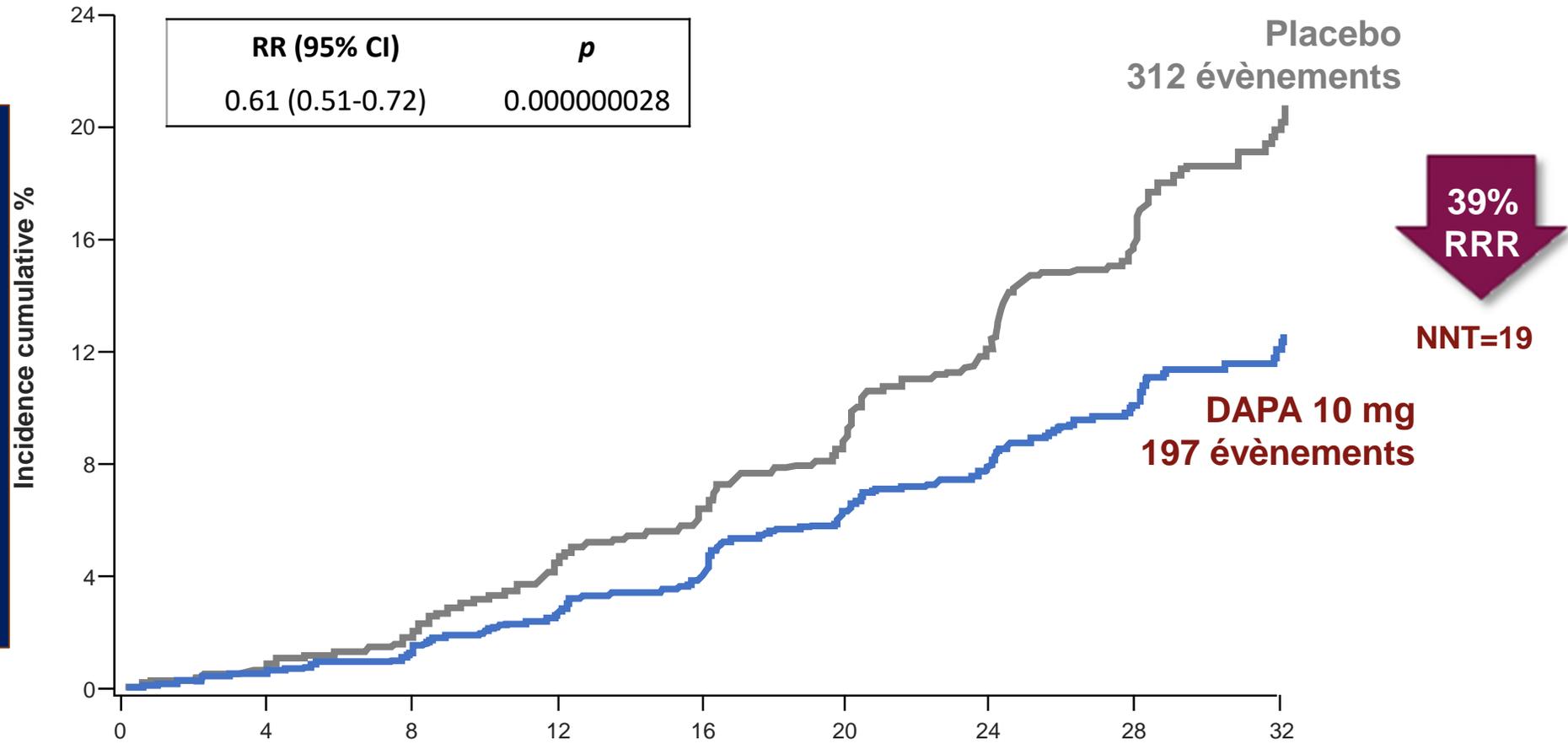


^aMRT définie comme un besoin pour dialyse de maintenance (péritonéale ou hémodialyse) four au moins 28 jours et transplantation rénale ou un DFGe soutenu $<15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ pour au moins 28 jours. Le décès de cause rénale est défini comme un décès du à la MRT lorsque la dialyse était suspendue pour quelconque raison.² DAPA = dapagliflozine; DFGe = Débit de filtration glomérulaire estimé; MRT = Maladie rénale terminale; RR = Rapport de risque; NNT = Nombre nécessaire pour traiter; RRR = réduction du risque relatif

1. Heerspink HJL. Présenté à: ESC Congress – The Digital Experience; 29 août – 1 septembre 2020. 2. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274–282.

DAPA CKD: Issue primaire Composée est Déclin soutenu de DFGe $\geq 50\%$, MRT, décès de cause rénale ou CV

NB: Dans l'analyse de sous-groupe, aucune différence significative dans l'effet du traitement n'a été observée chez les personnes atteintes ou non de diabète au départ.

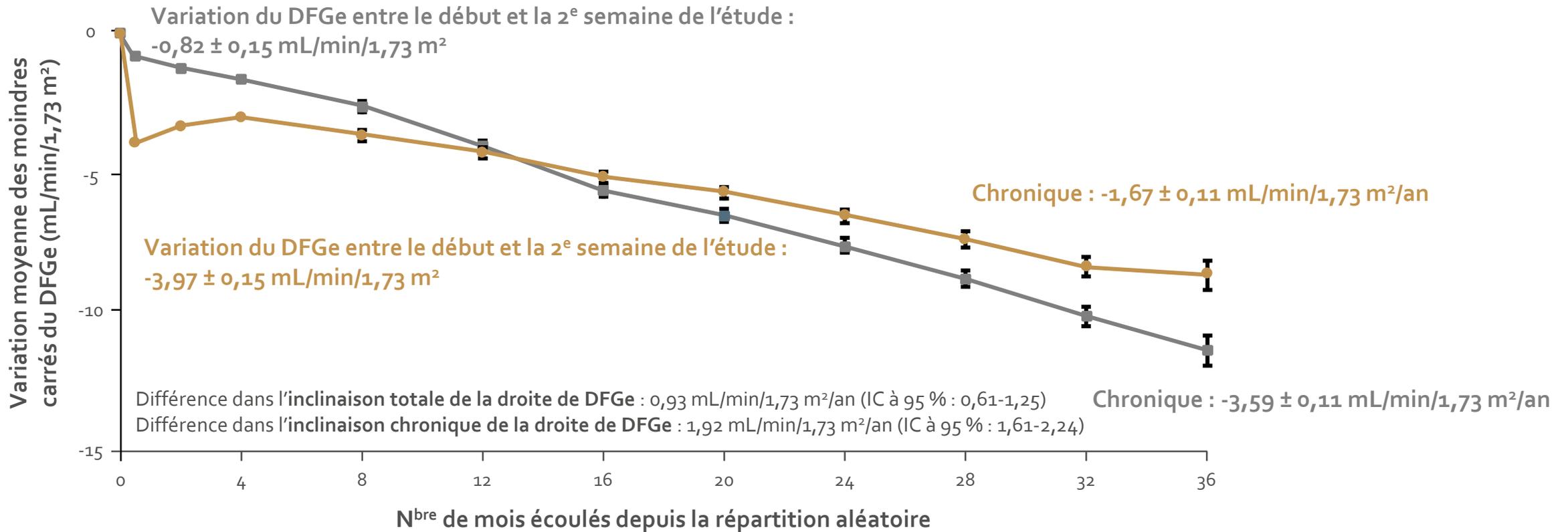


N à risque	Mois depuis la randomization									
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	
DAPA 10 mg	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	
Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	

^aMRT définie comme un besoin pour dialyse de maintenance (péritonéale ou hémodyalyse) four au moins 28 jours et transplantation rénale ou un DFGe soutenu $<15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ pour au moins 28 jours. Le décès de cause rénale est défini comme un décès du à la MRT lorsque la dialyse était suspendue pour quelconque raison.² DAPA = dapagliflozine; DFGe = Débit de filtration glomérulaire estimé; MRT = Maladie rénale terminale; RR = Rapport de risque; NNT = Nombre nécessaire pour traiter; RRR = réduction du risque relatif

1. Heerspink HJL. Présenté à: ESC Congress – The Digital Experience; 29 août – 1 septembre 2020. 2. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274–282.

Étude DAPA-CKD : variation du DFGe par rapport au début de l'étude



N^{bre} à risque

Dapagliflozine	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157
Placebo	2152	2029	1981	1866	1795	1753	1672	1443	935	447	157



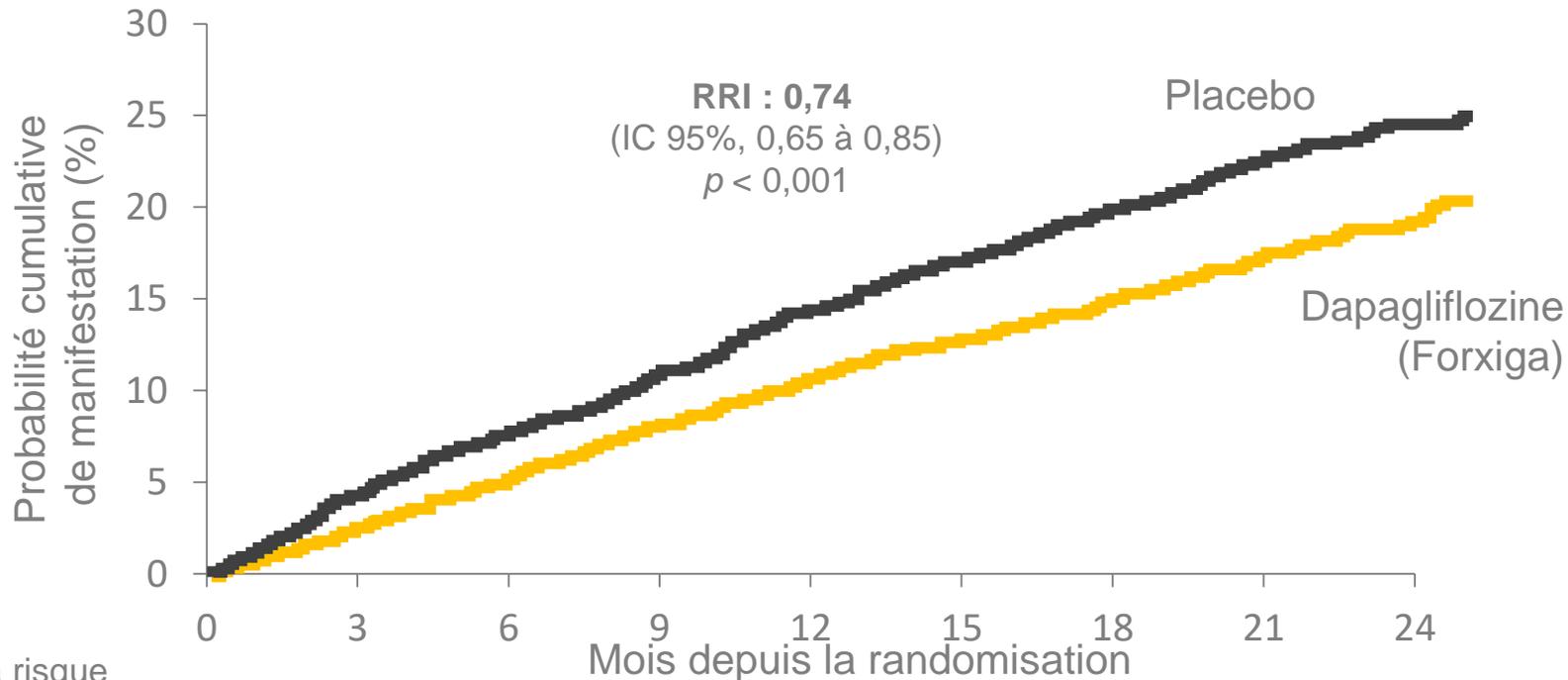
Etudes sur
l'insuffisance
cardiaque
des iSGLT2

The image features a light gray circle on a white background. Inside the circle, the text "Etudes sur l'insuffisance cardiaque des iSGLT2" is written in a black, sans-serif font, arranged in four lines. To the right of the text, there is a decorative graphic consisting of a small gray dot at the top, a thick green curved line below it, and a larger gray dot at the bottom right, resembling a stylized letter 'i' or a drop.



Dapagliflozine chez les patients atteints IC +/- diabète (étude DAPA-HF) : paramètre primaire

1^{er} épisode d'aggravation de l'IC ou décès d'une cause CV



Nombre à risque

Placebo	2,371	2,258	2,163	2,075	1,917	1,478	1,096	593	210
Dapagliflozine	2,373	2,305	2,221	2,147	2,002	1,560	1,146	612	210

NB: Dans l'analyse de sous-groupe, aucune différence significative dans l'effet du traitement n'a été observée chez les personnes atteintes ou non de diabète au départ.

CV : cardiovasculaire; RRI : rapport des risques instantanés.

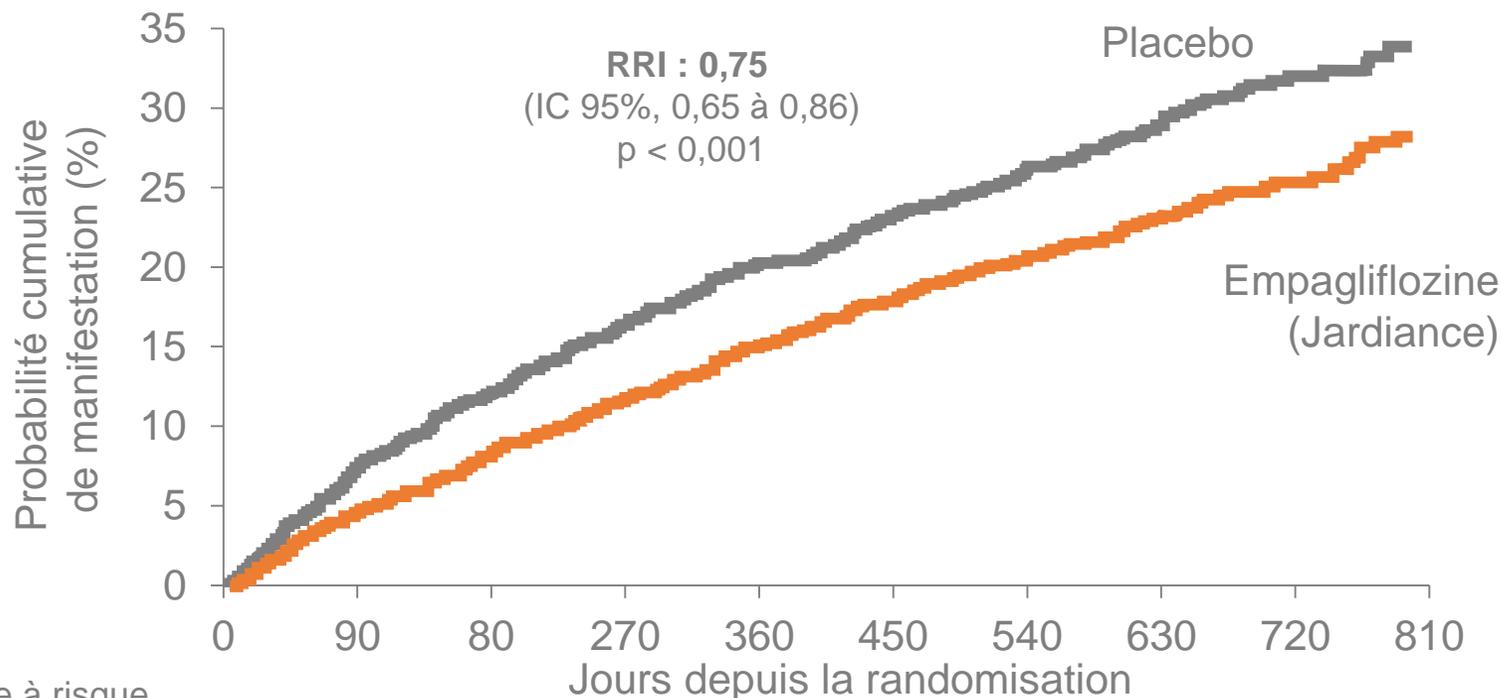
*Hospitalisation ou une visite à l'urgence entraînant un traitement intraveineux pour l'insuffisance cardiaque

McMurray JJ, et al. *N Engl J Med* 2019; 381(21):1995-2008.



Empagliflozine chez les patients atteints IC +/- diabète (étude EMPEROR-Reduced) : paramètre primaire

Hospitalisation pour IC ou décès d'une cause CV



Nombre à risque

Placebo	1,867	1,715	1,612	1,345	1,108	854	611	410	224	109
Empagliflozine	1,863	1,763	1,677	1,424	1,172	909	645	423	231	101

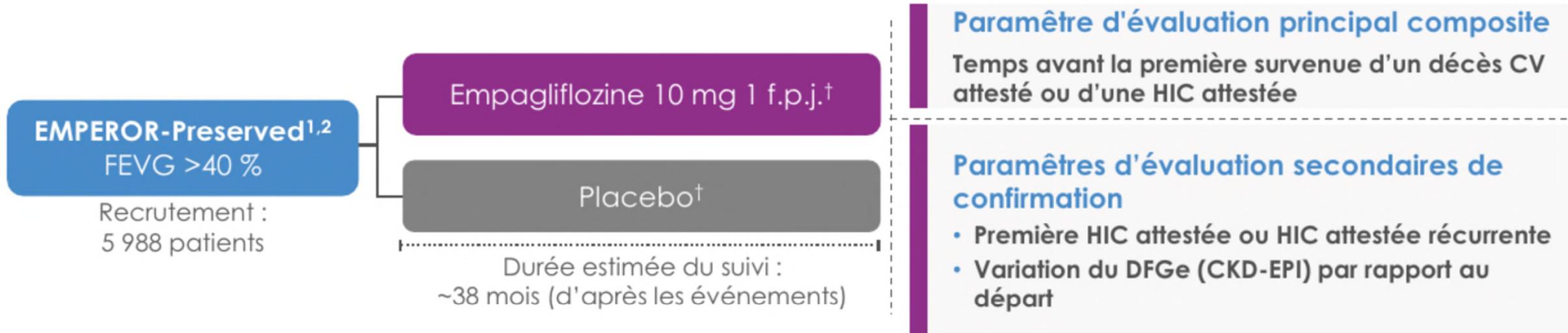
NB: Dans l'analyse de sous-groupe, aucune différence significative dans l'effet du traitement n'a été observée chez les personnes atteintes ou non de diabète au départ.

EMPEROR-Preserved

Essai de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo

But : Examiner l'innocuité et l'efficacité de l'empagliflozine par rapport au placebo en appoint à un traitement standard chez des patients atteints d'IC avec **fraction d'éjection préservée**

Population : Avec et sans DT2, âgés de ≥ 18 ans, IC chronique (catégorie NYHA II-IV)

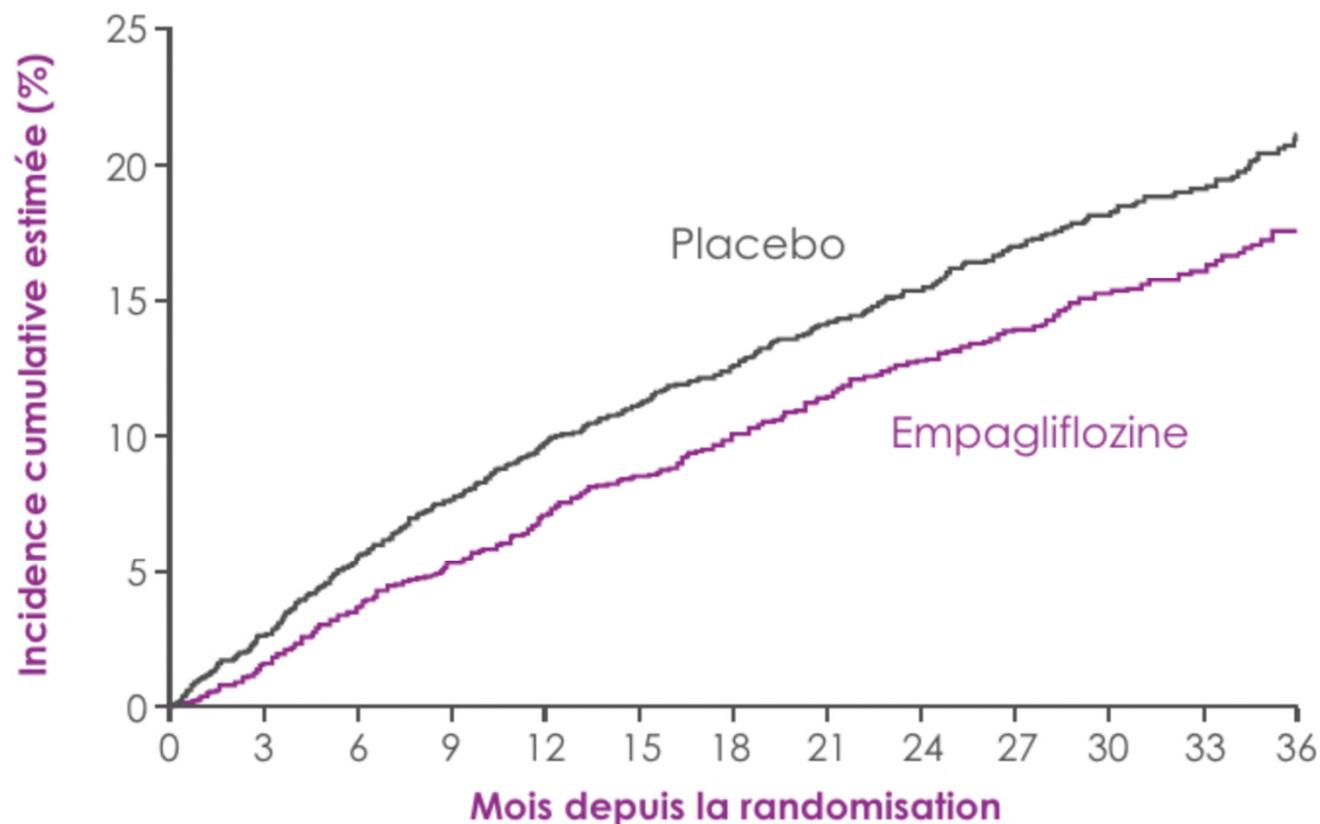


[†]Traitement médical basé sur les lignes directrices

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; HIC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche; NYHA, New York Heart Association; f.p.j., fois par jour; DT2, diabète de type 2

1. ClinicalTrials.gov. NCT03057951 (consulté en nov. 2020); 2. Butler J *et al.* ESC-HF 2018; poster P972

L'empagliflozine a été associée à une RRR significative de 21 % du paramètre d'évaluation principal composé de décès CV ou d'HIC



RRR
21 %

RRA
3,3 %

NNT*=31

RRI : 0,79
(IC à 95 % : 0,69, 0,90)
 $p < 0,001$

Empagliflozine :
415 (13,8 %) patients avec événement
Incidence : 6,9/100 patients-années

Placebo :
511 (17,1 %) patients avec événement
Incidence : 8,7/100 patients-années

Patients à risque

Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozine	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

*Durant une période d'étude médiane de 26 mois.

RRA, réduction du risque absolu; IC, intervalle de confiance; RRI, rapport des risques instantanés; NNT, nombre nécessaire pour traiter; RRR, réduction du risque relatif.

¹Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

Prévention d'événements cardiovasculaires et innocuité des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 en contexte réel chez les personnes atteintes de diabète de type 2

Méthodologie

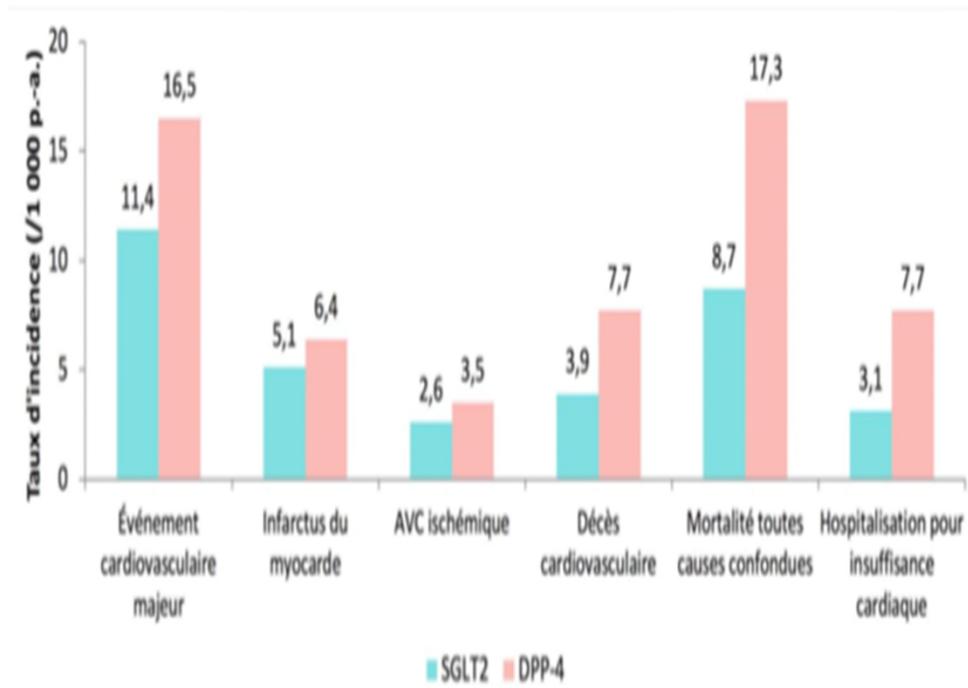
- Étude rétrospective (160,000 iSGLT2 vs 194,00 iDPP4) entre 2016-2018
- Nouveaux utilisateurs arGLP1, iDPP4, iSGLT2
- Données de vraie vie
- Alberta, Saskatchewan, Manitoba, Ontario, Québec, Nouvelle-Écosse, Royaume-Uni
- Banque données régime Public d'Assurance du médicament
- Med Echo et BDCU (banques de données communes des urgences)

Objectifs :

- Déterminer les caractéristiques des patients (nouveaux utilisateurs) des incrétines et les iSGLT2
- Risque d'événements CV associé aux inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4
- Innocuité des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4

Risque d'événements cardiovasculaires majeurs associé aux inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de DPP-4

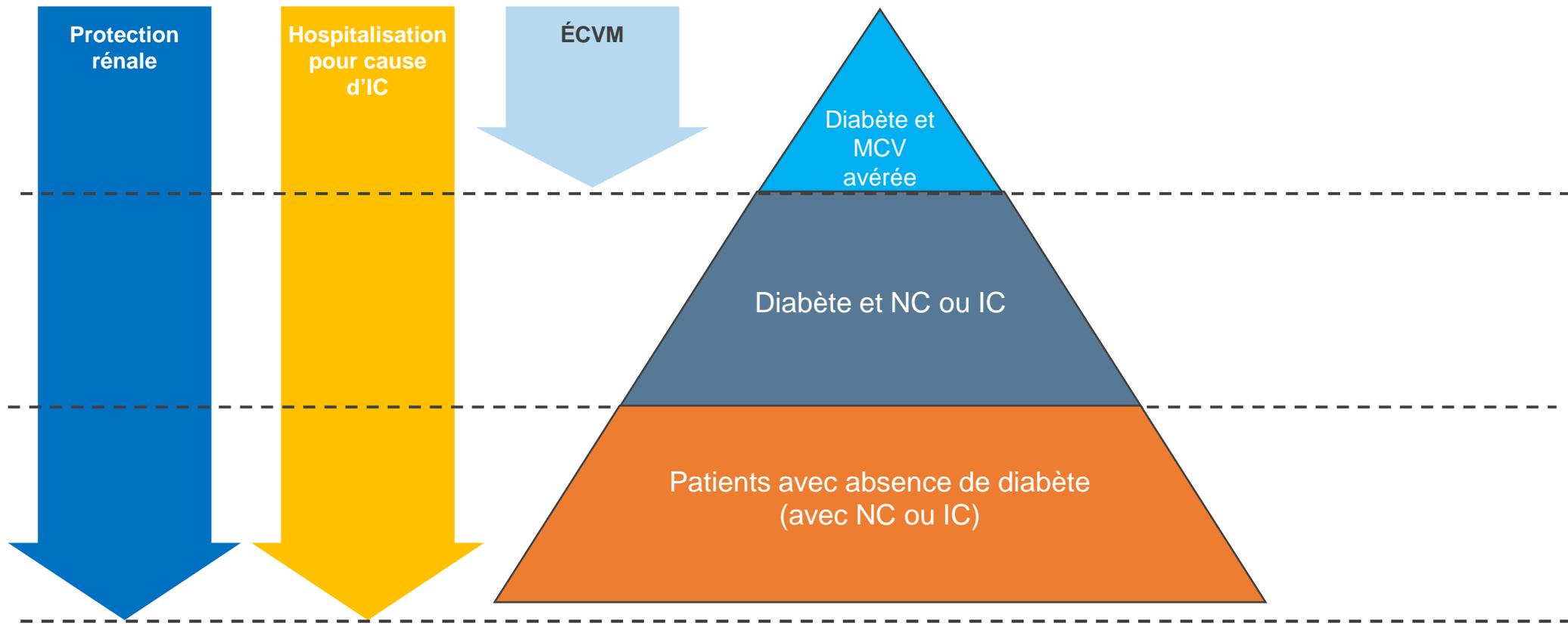
■ iSGLT2
■ DPP-4



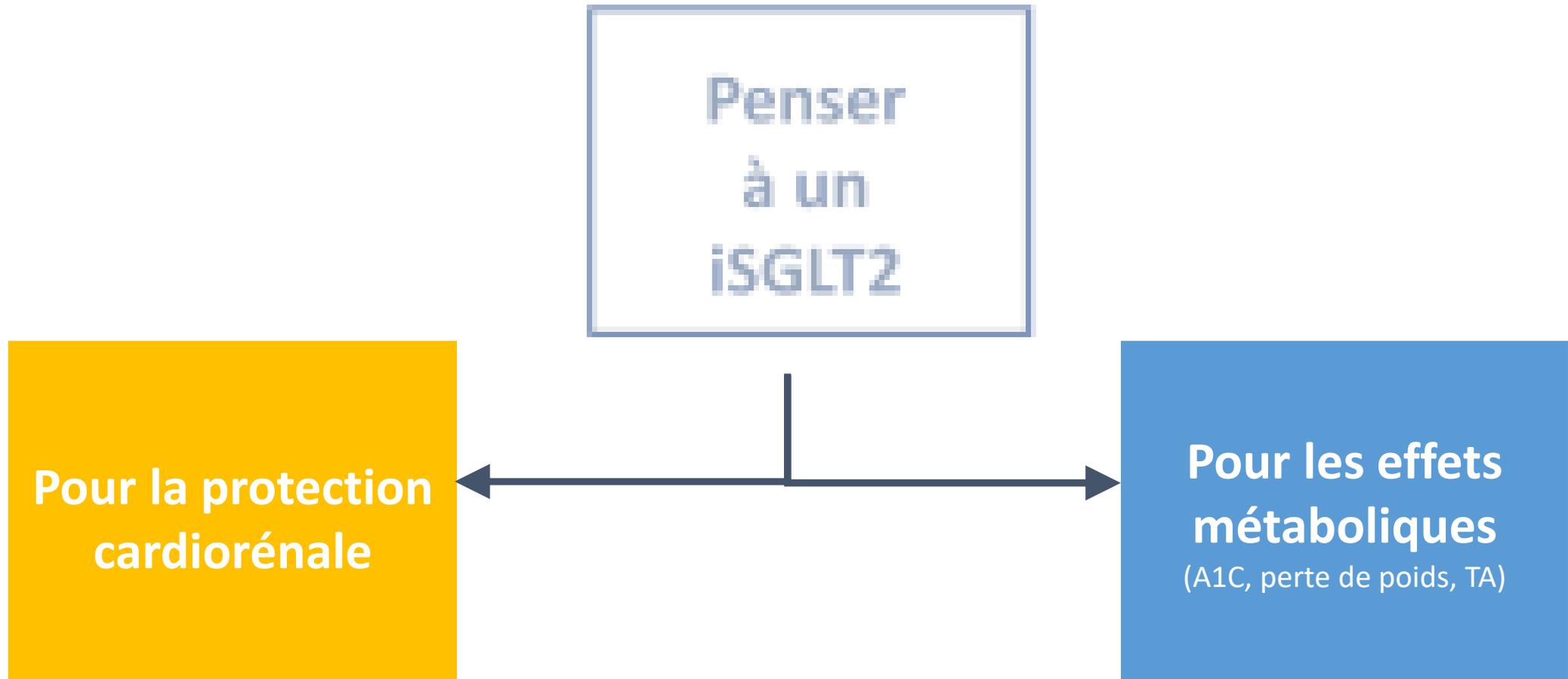
- Pour chacun des critères d'évaluation, l'exposition à un iDPP4 s'associe à un taux d'incidence plus élevé comparativement à une exposition à un iSGLT2
- **diminution significative du risque d'ECM** (RRI : 0,76; IC à 95 %: 0,69 – 0,84) chez les personnes atteintes de diabète de type 2.
- Les résultats pour le Québec étaient semblables aux résultats des méta-analyses présentés

Bienfaits cardiorénaux des iSGLT-2 chez différents types de patients

Efficacité cardiorénaux des iSGLT-2



Pourquoi donc initier un iSGLT2?



Lignes Directrices Diabète Canada (Mise à jour 2020)

Regular Review

- Assess glycemic control, cardiovascular and renal status
- Screen for complications (eyes, feet, kidneys)
- Review efficacy, side effects, safety and ability to take current medications
- Reinforce and support healthy behaviour interventions

If A1C NOT at Target and/or Change in Clinical Status

Adjust or advance therapy*

ASCVD, CKD or HF OR Age >60 with 2 CV risk factors†

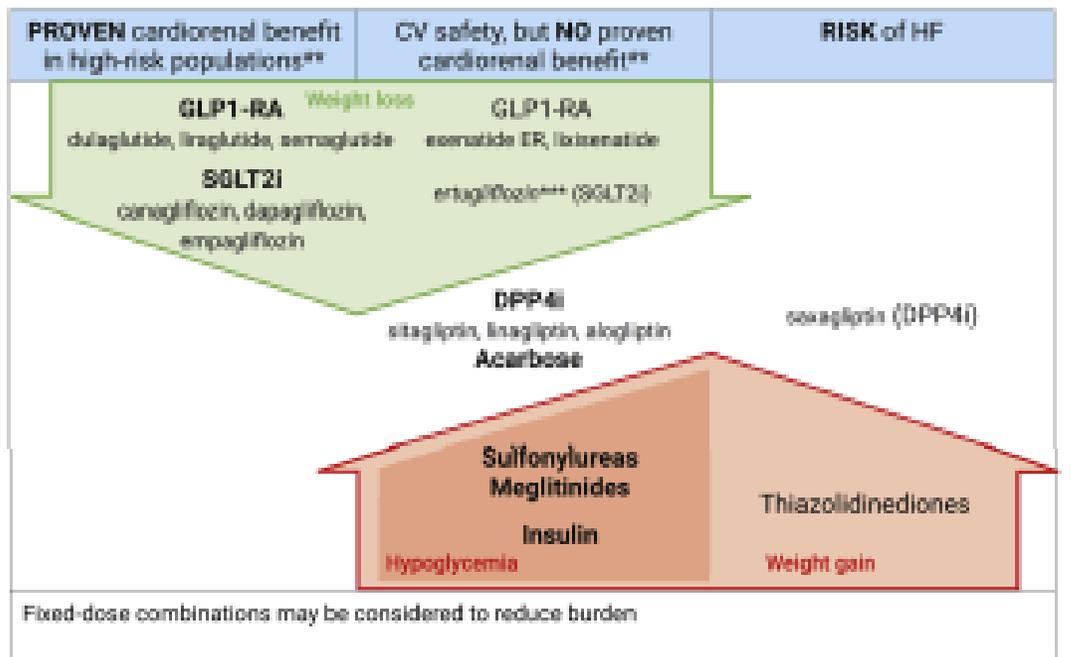
ADD or SUBSTITUTE AHA with demonstrated cardiorenal benefits (see Figure 2B)

		Established Cardiovascular or Renal Disease			Risk Factors
		ASCVD	CKD	HF	>60 yrs with CV risk factors†
Lower Risks Observed in Outcome Trials	MACE	GLP1-RA or SGLT2*	SGLT2* or GLP1-RA		GLP1-RA
	HHF	SGLT2*	SGLT2*	SGLT2* (and lower CV mortality)	SGLT2*
	Progression of Nephropathy	SGLT2*	SGLT2*		SGLT2*

Highest level of evidence: Grade A Grade B Grade C or D *Initiate only if eGFR >30 ml/min/1.73m²

A1C above target and glucose lowering required

ADD or SUBSTITUTE AHA according to clinical priorities*** start insulin for symptomatic hyperglycemia and/or metabolic decompensation (Figure 3)**



ASCVD, CKD or HF OR Age >60 with 2 CV risk factors†

ADD or SUBSTITUTE AHA with demonstrated cardiorenal benefits (see Figure 2B)

		Established Cardiovascular or Renal Disease			Risk Factors
		ASCVD	CKD	HF	>60 yrs with CV risk factors†
Lower Risks Observed in Outcome Trials	MACE	GLP1-RA or SGLT2i*	SGLT2i* or GLP1-RA		GLP1-RA
	HHF	SGLT2i*	SGLT2i*	SGLT2i* (and lower CV mortality)	SGLT2i*
	Progression of Nephropathy	SGLT2i*	SGLT2i*		SGLT2i*

Highest level of evidence: Grade A Grade B Grade C or D *Initiate only if eGFR >30 mL/min/1.73m²

Facteurs de risque CV

- Tabagisme
- HTN
- Dyslipidémie
 - Traitée Ou
 - LDL >3.4 mmol/L Ou
 - TG >2.3 mmol/L Ou
 - HDL <1.3 (F) or <1.0 (M)
- Obésité viscérale



Considérations
cliniques des
iSGLT2



iSGLT2 Medications: Considérations cliniques

iSGLT2	eDFG (mL/min/1.73 m ²)	
	Canagliflozin	
Dapagliflozin		
Empagliflozine ³	Contraindiqué	10-25 mg/day

Les iSGLT2 ont une capacité antihyperglycémiant réduite quand le DFG diminue <45 mais la protection cardiorénale est maintenue.

Innocuité des iSGLT2

Effets secondaires fréquents

Infections génitales

Effets secondaires moins fréquents

Hypoglycémie

Diurèse osmotique, hypovolémie, hypotension

Légère augmentation du C-LDL

Effets secondaires rare

Acidocétose diabétique*

Amputations†

*, effet associé à tous les inhibiteurs du SGLT2; †, éviter d'utiliser la canagliflozine chez les patients qui ont déjà subi une amputation d'un membre inférieur; ‡, effet associé à la canagliflozine; §, effet associé à la dapagliflozine.

D'après le Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. Can J Diabetes. Avril 2018;42 (Suppl 1):S88-103.

Inhibiteurs du SGLT2 et acidocétose diabétique

- Rare : de 1 patient/1000 à 1/10 000
- Parfois atypique – la glycémie peut n'être que légèrement élevée (p. ex. < 14 mmol/L)
- Facteurs précipitants courants de l'acidocétose diabétique (réduction inappropriée de la dose d'insuline ou omission de l'insuline, infection, IM, maladie aiguë, chirurgie bariatrique ou autre, consommation excessive d'alcool, effort ou exercice physique excessif et restrictions alimentaires [diète faible en glucides])
- Les inhibiteurs du SGLT2 sont contre-indiqués chez les patients atteints de DT1
- Il faut conseiller les patients au sujet de l'ajustement de leurs médicaments durant les journées de maladie, un jeûne et la prise en charge préopératoire

Il faut **interrompre temporairement** la prise d'inhibiteurs du SGLT2 **avant une intervention chirurgicale majeure** ainsi que durant une **infection aiguë** ou une **maladie grave** afin de réduire le risque d'acidocétose (grade D, consensus).

Liste de médicaments pour les journées de maladie

Diabète Canada Liste de médicaments pour les journées de maladie²

La liste de médicaments pour les journées de maladie de Diabète Canada vise à aider les patients à éviter certains EI comme l'acidocétose diabétique et les lésions rénales aiguës¹.

S	Sulfonylurées
I	IECA
D	Diurétiques, inhibiteurs directs de la rénine
M	Metformine
A	ARA
A	AINS
I	Inhibiteurs du SGLT ₂

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

1. Goldenberg RM, et al. *Clin Ther*. 2016;38(12):2654-2664.e1.

2. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. Lignes directrices de pratique clinique 2018. Quick Reference Guide. 2018. En ligne au : <https://guidelines.diabetes.ca/docs/cpg/Appendix-8.pdf>. Consulté le 29 janvier 2020.

Comment gérer votre diabète de type 2 LORSQUE VOUS ÊTES MALADE ?

POURQUOI LA MALADIE AFFECTE-T-ELLE LA GESTION DU DIABÈTE ?

Face au stress occasionné par une infection ou une maladie, votre corps réagit en augmentant certaines hormones (cortisol, adrénaline) qui ont pour conséquence de faire monter le taux de sucre dans le sang. En plus d'avoir une glycémie élevée, la personne diabétique est plus à risque de souffrir de déshydratation. En effet, en contexte de maladie, il peut être difficile de tolérer les liquides, et certains médicaments peuvent diminuer le fonctionnement de vos reins et faire baisser votre pression artérielle, ce qui peut vous mettre plus à risque de déshydratation. Par conséquent, il est recommandé de cesser certains médicaments de 48 à 72 heures lorsque vous êtes malade. **(S.V.P. VOUS RÉFÉREZ-VOUS)**



Signes de DÉSHYDRATATION LÉGÈRE

- Bouche sèche et pâteuse
- Fatigue et somnolence inhabituelles
- Peau sèche et froide
- Mal de tête
- Étourdissement et vertige léger

Déshydratation SÉVÈRE

- Soif intense
- Modifications du comportement (agitation, irritabilité, désorientation, grande faiblesse...)
- Regard terne et yeux enfoncés
- Apparition d'un pli cutané (lorsque pincée, la peau tarde à retrouver son aspect initial)
- Pression artérielle basse
- Puls rapide
- Respiration plus rapide
- Urine en plus petite quantité et foncée

Les causes de DÉSHYDRATATION ?

Une gastro-entérite: inflammation du tube digestif qui cause de la diarrhée, des crampes abdominales et des vomissements. Cela peut provoquer une perte importante d'eau et d'électrolytes.

Des symptômes grippaux avec des épisodes de fièvre. Une transpiration plus importante peut vous mettre à plus grand risque de déshydratation.



Jessie Haggai, pharmacienne
Éducatrice agréée en diabète

Révisé par : Dr Stavroula Christopoulos, endocrinologue,
Hôpital Général Juf de Montréal et Julie St-Jean, nutritionniste,
éducatrice agréée en diabète, Diabète Québec

Cet outil a été produit grâce à une subvention à l'éducation sans restriction de Janssen Inc.

Que faire en cas de GASTRO-ENTÉRITE ?

- Si diarrhée, prenez une solution de réhydratation (Gastrolyte®) ou recette maison:



- Buvez de petites gorgées de liquides à intervalles réguliers (250 ml/heure)
- Consommez 15 g de glucides sous forme liquide/heure
- Si votre glycémie est > 10 mmol/L, alternez avec des boissons sans sucre
- Consommez les produits laitiers faibles en lactose (ex.: yogourt) selon votre tolérance
- Mesurez votre glycémie toutes les 2 à 4 heures

Quand consulter UN MÉDECIN ?

- Présence de signes de déshydratation sévère
- Aucune urine pendant plus de 12 heures
- Glycémie > 25 mmol/L et somnolence excessive
- Incapacité de tolérer les aliments solides et les liquides
- Diarrhées persistantes (depuis plus de 24 h ou plus de 5 fois/jour)
- Température > 38,5°C depuis plus de 48 h

Quand recommencer VOS MÉDICAMENTS ?

Lorsque vous vous sentez mieux, généralement 48 h après un épisode de grippe ou de gastro-entérite, et que vous pouvez reprendre une alimentation et une hydratation normales. Si votre état ne s'améliore pas d'ici 48 h, consulter un professionnel de la santé.



Quels médicaments devriez-vous cesser en cas de DÉSHYDRATATION ?

ANTHYPERGLYCÉMIANTS

BIQUANIDES

Glimezir® 500mg, Glimezir® 1000mg, Metformine 500mg, Metformine 850mg, Autre...

INHIBITEURS DES SOLT2:

Fordaga® 5mg, Fordaga® 10mg, Invokana® 100mg, Invokana® 300mg, Jardiance® 10mg, Jardiance® 25mg, Xigduo® 5,950mg, Xigduo® 5,7000mg, Invokamet® 5,500mg, Invokamet® 15,500mg, Invokamet® 5,7100mg, Invokamet® 15,1000mg, Syjardy® 5,500mg, Syjardy® 5,1050mg, Syjardy® 5,1000mg, Syjardy® 12,5,500mg, Syjardy® 12,5,1000mg, Autre...

INHIBITEURS DE L'ALCA:

Accupril® 5mg, Accupril® 10mg, Accupril® 20mg, Accupril® 40mg, Accurate® 10-12,5mg, Accurate® 20-12,5mg, Accurate® 20-25mg, Alaca® 1,25mg, Alaca® 2,5mg, Alaca® 5mg, Alaca® 10mg, Alaca® HCT 2,5-12,5mg, Alaca® HCT 5-12,5mg, Alaca® HCT 10-12,5mg, Alaca® HCT 10-25mg, Covaryl® 3mg, Covaryl® 4mg, Covaryl® 6mg, Covaryl Plus® 4-12,5mg, Covaryl® Plus LD 2,0,25mg, Covaryl® Plus HD 5-25mg, Marvik® 1mg, Marvik® 3mg, Marvik® 4mg, Moncept® 10mg, Moncept® 20mg, Vasotec® 5mg, Vasotec® 10mg, Vasotec® 20mg, Vasotec® 10-25mg, Zestril® 5mg, Zestril® 10mg, Zestril® 20mg, Zestril® 10-12,5mg, Zestril® 20-12,5mg, Zestril® 30-25mg, Autre...

ANTIHYPERTENSEURS

DIURÉTIQUES

Hydrochlorothiazide® 25mg, Lasix® 25mg*, Lasix® 40mg*, Lasix® 80mg*, Lasix® 1,25mg, Lasix® 2,5mg, Autre...

ANTI-INFLAMMATOIRES

Arthrocal® 50mg, Arthrocal® 75mg, Calabrax® 100mg, Calabrax® 200mg, Diclofenac® SR 75mg, Ibuprofen® 400mg, Naproxen® 500mg, Autre...

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II:

Atacand® 4mg, Atacand® 8mg, Atacand® 16mg, Atacand® 32mg, Atacand® Plus® 6-12,5mg, Avasar® 5mg, Avasar® 15mg, Avasar® 30mg, Avasar® 150-12,5mg, Avasar® 200-12,5mg, Cezar® 25mg, Cezar® 50mg, Cezar® 100mg, Hyozar® 50-12,5mg, Hyozar® 100-12,5mg, Diovan® 40mg, Diovan® 80mg, Diovan® 160mg, Diovan® 100-25mg, Diovan® HCT 80-12,5mg, Diovan® HCT 160-12,5mg, Diovan® HCT 160-25mg, Micardis® 40mg, Micardis® 80mg, Micardis® Plus® 80-12,5mg, Micardis® Plus® 80-25mg, Olmetec® 20mg, Olmetec® 40mg, Olmetec® Plus® 40-25mg, Autre...

SULFONYLURÉES ET SÉRÉTAGOGUES DE L'INSULINE:

Amaryl® 1mg, Amaryl® 2mg, Amaryl® 4mg, Diabeta® 2,5mg, Diabeta® 5mg, Diamicon® 80mg, Diamicon MR® 20mg, Diamicon MR® 80mg, GlucoNorm® 0,5mg, GlucoNorm® 1mg, GlucoNorm® 2mg, Autre...

Révisé mars 2019
Ces images de médicaments sont fournies à titre indicatif seulement et peuvent ne pas représenter la classe de médicaments en entier. La couleur et la forme peuvent différer légèrement des médicaments génériques.

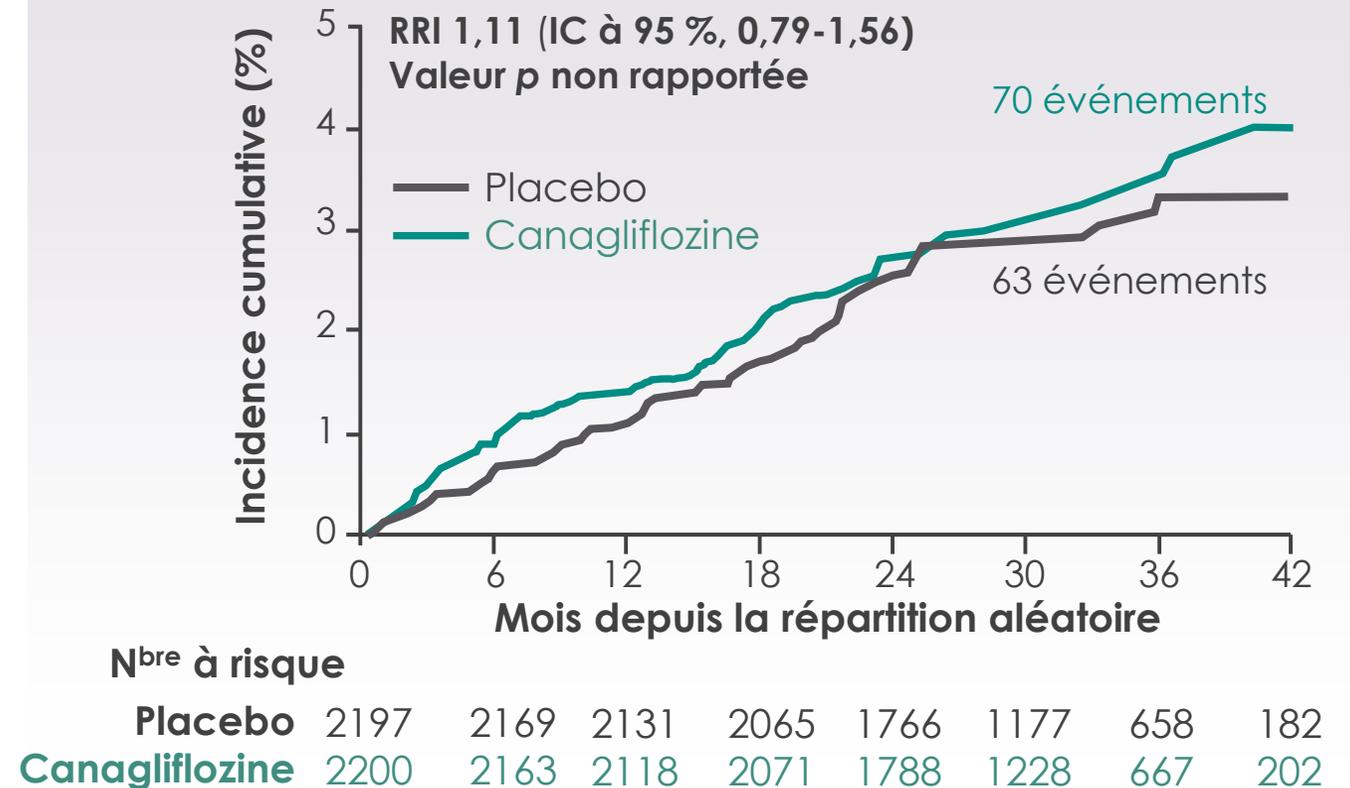
Cet outil a été produit grâce à une subvention à l'éducation sans restriction de Janssen Inc.

Le taux d'amputation des membres inférieurs n'a pas augmenté avec la canagliflozine dans l'étude CREDENCE

- Un risque accru d'amputation des membres inférieurs a été observé avec la canagliflozine dans le programme CANVAS^{1,2}
- **Les patients atteints de ND** dans l'étude CREDENCE (canagliflozine 100 mg) **ne présentaient pas un taux plus élevé d'amputation des membres inférieurs**^{3,4}

La mise en garde encadrée relative aux amputations avec la canagliflozine a été supprimée des renseignements thérapeutiques aux États-Unis⁵

Amputations des membres inférieurs dans l'étude CREDENCE⁴



IC : intervalle de confiance; Nbre : nombre; ND : néphropathie diabétique; RRI : rapport des risques instantanés.

1. Zelniker et al. Lancet. 2019;393:31-9; 2. Neal et al. N Engl J Med. 2017;377:644-57; 3. Perkovic et al. N Engl J Med. 2019;380:2295-306; 4. Mahaffey. Présenté au Congrès mondial de néphrologie de l'International Society of Nephrology; 12-15 avril 2019. [Session O-361]; 5. INVOKANA, Renseignements thérapeutiques. Janssen Inc.

Innocuité (INESS)

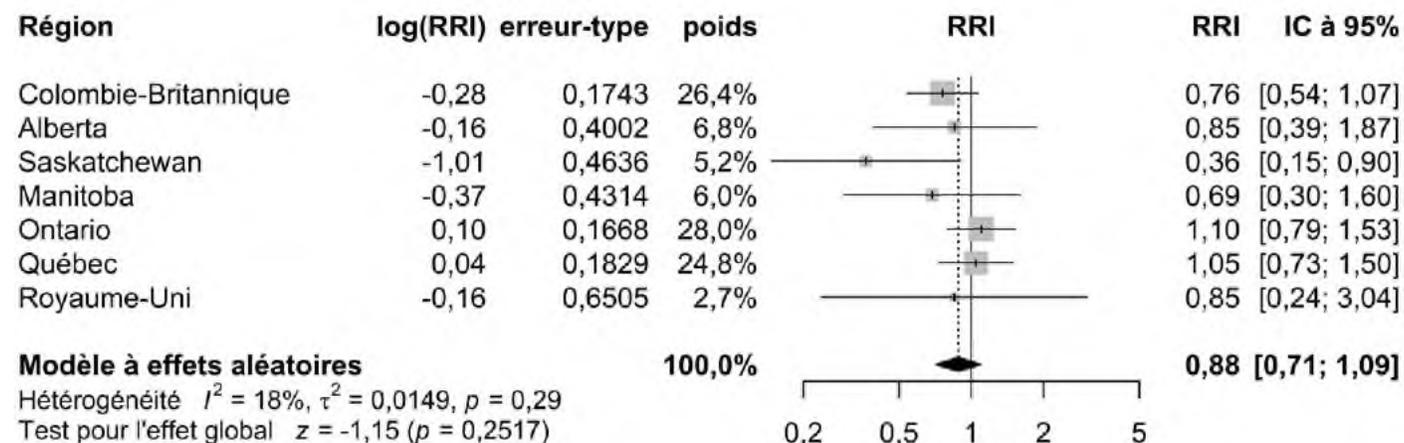


diminution significative du risque d'urosepsie
(RRI : 0,58; IC à 95 % : 0,42 – 0,80)



une augmentation significative du risque d'acidose diabétique
(RRI : 2,85; IC à 95 % : 1,99 – 4,08)

Méta-analyse du risque d'amputation des membres inférieurs associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4



.....De plus, bien que des avis de sécurité aient été émis à l'égard de la canagliflozine et du risque d'amputation, aucune augmentation du risque n'a été observée dans l'étude actuelle, et ce, peu importe la molécule de SGLT2 utilisée.

A surveiller: Hypoglycémie

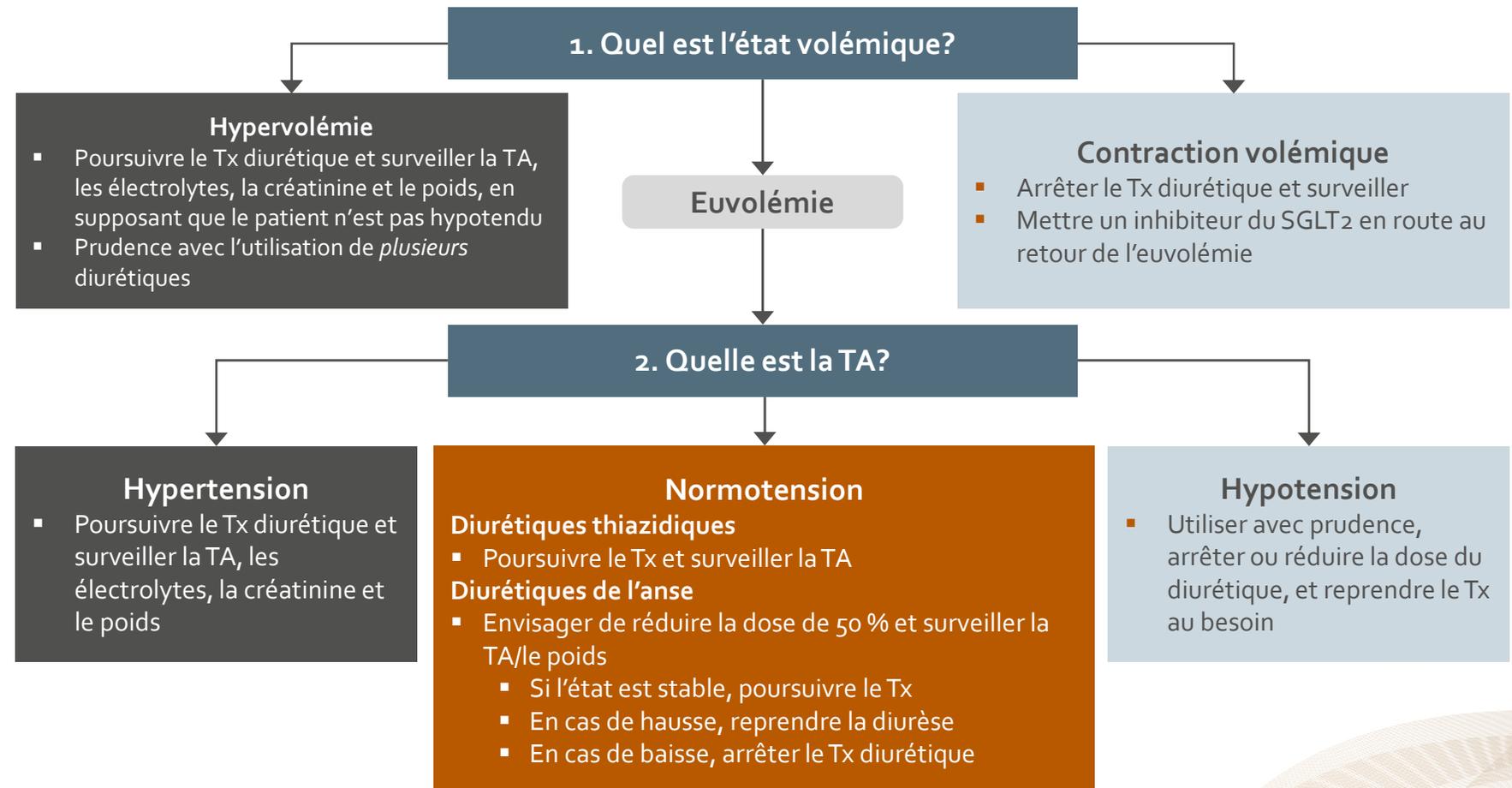


- **Hypoglycémie**
 - Risque si traitement de fond inclut sulfonylurées ou insuline
 - Diminuer la dose de SU et/ou insuline en fonction de l'A1C de départ
 - Augmenter la fréquence de l'autosurveillance de la glycémie pour faciliter l'ajustement de la dose d'insuline avant et pendant le traitement par un inhibiteur du SGLT2.
 - En cas de doute, consulter un endocrinologue ou orienter le patient vers ce spécialiste pour connaître l'ajustement de l'insuline ou des médicaments

Options pour l'ajustement du Tx diurétique en cas d'ajout d'un inhibiteur du SGLT2

Si un inhibiteur du SGLT2 est ajouté à un schéma thérapeutique comprenant des diurétiques, envisager d'ajuster le Tx diurétique.

Options pour l'ajustement du Tx diurétique en raison de l'ajout d'un inhibiteur du SGLT2



Vérifications de routine à l'initiation d'un inhibiteur des SGLT-2



DFGe

- S'assurer que le DFGe est $> 25-30$ ml/min

A1c

- Si glycémies près de la normale et sous insuline ou sécrétagogues:
Considérer une réduction de dose ou cessation

TA/Volémie

- Si TA normale sous anti-hypertenseurs:
Considérer une réduction de dose ou cessation

Conseils aux patients

- Expliquer le mode d'action
 - Fréquence urinaire
- Encourager les patients:
 - Bien s'hydrater
 - Habitudes d'hygiène
 - Traiter les infections mycotiques génitales
- Interrompre en jour de maladie
- Soins des pieds optimaux



- Les iSGLT2 sont des antihyperglycémiantes avec un profil métabolique favorable
- Les études CV et rénales des iSGLT2 démontrent une protection cardiorénale importante
- Les lignes directrices canadiennes incorporent ces agents dans leur algorithme non seulement comme antihyperglycémiant mais comme agent cardio- et rénoprotecteur sans égard à l'A1C



Messages clé



MERCI!