

Mise à jour sur la pharmacologie du diabète de type 2

Preetha Krishnamoorthy



Dre P. Krishnamoorthy – Divulgations

Relations financières directes / honoraires	Pfizer, Dexcom, Abbott, Novo Nordisk
Conseils consultatifs ou bureau des conférenciers	Pfizer, Dexcom, Abbott, Novo Nordisk
Subventions / soutien à la recherche	Aucun
Autre	Aucun

Objectifs d'apprentissage

Au terme de cette conférence, le participant sera en mesure de:

- Nommer les classes d'antihyperglycémiants pour le traitement du diabète de type 2
- Se familiariser avec les lignes directrices de la pharmacothérapie du diabète de type 2
- Reconnaître les indications de traitement dans la population pédiatrique

Question

Chez les adultes avec un diabète de type 2, quelle valeur d'hémoglobine glyquée vise-t-on?

1

< 6

2

≤ 6.5

3

≤ 7



Mise à jour 2022 des recommandations de Diabète Canada

2022

**DIABÈTE
CANADA**



% HbA _{1c}	Objectifs de régulation de la glycémie
< 6,0	Adultes sélectionnés atteints de DT2 avec un potentiel de rémission à la normoglycémie
≤ 6,5*	Adultes atteints de DT2 pour réduire le risque de MRC et de rétinopathie si le risque d'hypoglycémie est faible.
≤ 7,0	LA PLUPART DES ADULTES ATTEINTS DE DT1 OU DT2
7,1	Dépendance fonctionnelle* : 7,1 à 8,0% Hypoglycémie sévère récurrente ou non ressentie : 7,1 à 8,5% Espérance de vie limitée : 7,1 à 8,5%
8,5	Personnes âgées fragiles ou atteintes de démence : 7,1 à 8,5%

*Ciblez 6 à < 6,5 pour les adultes atteints de DT2 avec potentiel de rémission au prédiabète.

DT1 : diabète de type 1; DT2 : diabète de type 2; MRC : maladie rénale chronique.

MacKay D, et al. Remission of Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2022;46(8):753-761.e8.

Nombre d'événements microvasculaires réduit par la maîtrise de la glycémie

	Diabète de type 1		Diabète de type 2							
	DCCT/EDIC ^{1,2} (DCCT n = 1441) (EDIC n = 1375)		UKPDS ^{3,4} (n = 3867)		ADVANCE ^{5,6} (n = 11 140)		VADT ^{7,8} (n = 1791)		ACCORD ⁹⁻¹² (n = 10 251)	
	Étude 6,5 ans	Prolonga- tion 17 ans	Étude 10 ans	Prolonga- tion 20 ans	Étude 4,5 ans	Prolonga- tion 10 ans	Étude 5,6 ans	Prolonga- tion 9,8 ans	Étude 4-5 ans	Prolonga- tion 8 ans
Cible d'HbA_{1c} atteinte (%)*	7,4 vs 9,1		7,0 vs 7,9		6,5 vs 7,3		6,9 vs 8,4		6,4 vs 7,5	
Tous les événements microvasculaires (RRI)	↓	↓	↓	↓	↓	NS			NS	
Maladie rénale (RRI)	↓	↓	NS		↓	↓	NS**		↓	
Neuropathie (RRI)	↓	↓	NS		NS		NS		↓	
Rétinopathie (RRI)	↓	↓	↓ 0,79		NS	NS	NS		↓	↓

* Taux moyen d'HbA_{1c} atteint, maîtrise intensive vs standard | ** Aucun effet significatif, maîtrise intensive vs standard, à l'exception de l'augmentation d'excrétion d'albumine (p = 0,01) et de l'évolution vers la macroalbuminurie (p = 0,04).

HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; IRT : insuffisance rénale terminale; N.S. : non significatif; RRI : rapport des risques instantanés

1. DCCT Research Group. N Engl J Med 1993; 329:977-86; 2. DCCT/EDIC Study Research Group. N Engl J Med 2005; 353:2643-53; 3. UKPDS Group. Lancet 1998;352:837-53; 4. Holman R, et al. N Engl J Med 2008;359(15):1577-89; 5. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008;358:2560-72; 6. ADVANCE-ON Collaborative Group. N Engl J Med 2014; 371:1392-406. 7. Duckworth W, et al. N Engl J Med 2009;360:129-39; 8. VADT Investigators. N Engl J Med 2015; 372:2197-206; 9. ACCORD Study Group. N Engl J Med 2008;358:2545-59; 10. Ismail-Beigi F, et al. Lancet 2010; 376:419-30. 11. ACCORD Study Group. N Engl J Med 2010; 363(3):233-44; 12. IDF 2015; abrégés 277 et 278.

ACTIONSS de la gestion du diabète

- ✓ **A** • A1C – contrôle glycémique optimal (habituellement $\leq 7\%$)
- ✓ **C** • Cholestérol – LDL $< 2,0$ mmol/L ou réduction $> 50\%$
- ✓ **T** • Tension artérielle – optimisation du contrôle de la tension artérielle ($< 130/80$)
- ✓ **I** • Interventions sur le mode de vie (activité physique/alimentation saine)
- ✓ **O** • Ordonnances – médication de protection cardiaque
 - A – inhibiteur de l'ECA ou ARA | S – Statine | A – AAS si indiquée | iSGLT-2/aGLP-1 ayant démontré des bénéfices CV si DM type 2 avec MCV et A1C pas à la cible
- ✓ **N** • Non-fumeur – sevrage du tabac
- ✓ **S** • S'occuper du dépistage des complications
- ✓ **S** • Santé psychologique du patient

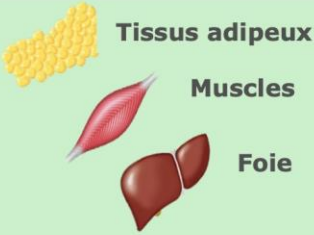
iECA, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; *ARA*, antagoniste du récepteur de l'angiotensine; *CV*, cardiovasculaire; *MCV*, maladie cardiovasculaire; *DM*, diabetes mellitus

Cibler l'hyperglycémie : Comparaison des approches insulino-dépendantes et insulino-indépendantes

Mécanismes insulino-dépendants

Action de l'insuline

- TZD
- Metformine



Tissus adipeux
Muscles
Foie

Libération d'insuline

- Sulfonylurées
- Agonistes du récepteur GLP-1
- Inhibiteurs de la DPP-4
- Méglitinides



Pancréas

Remplacement de l'insuline


- Insuline



Mécanisme insulino-indépendant

Augmentation de la glycosurie

- iSGLT2



Reins

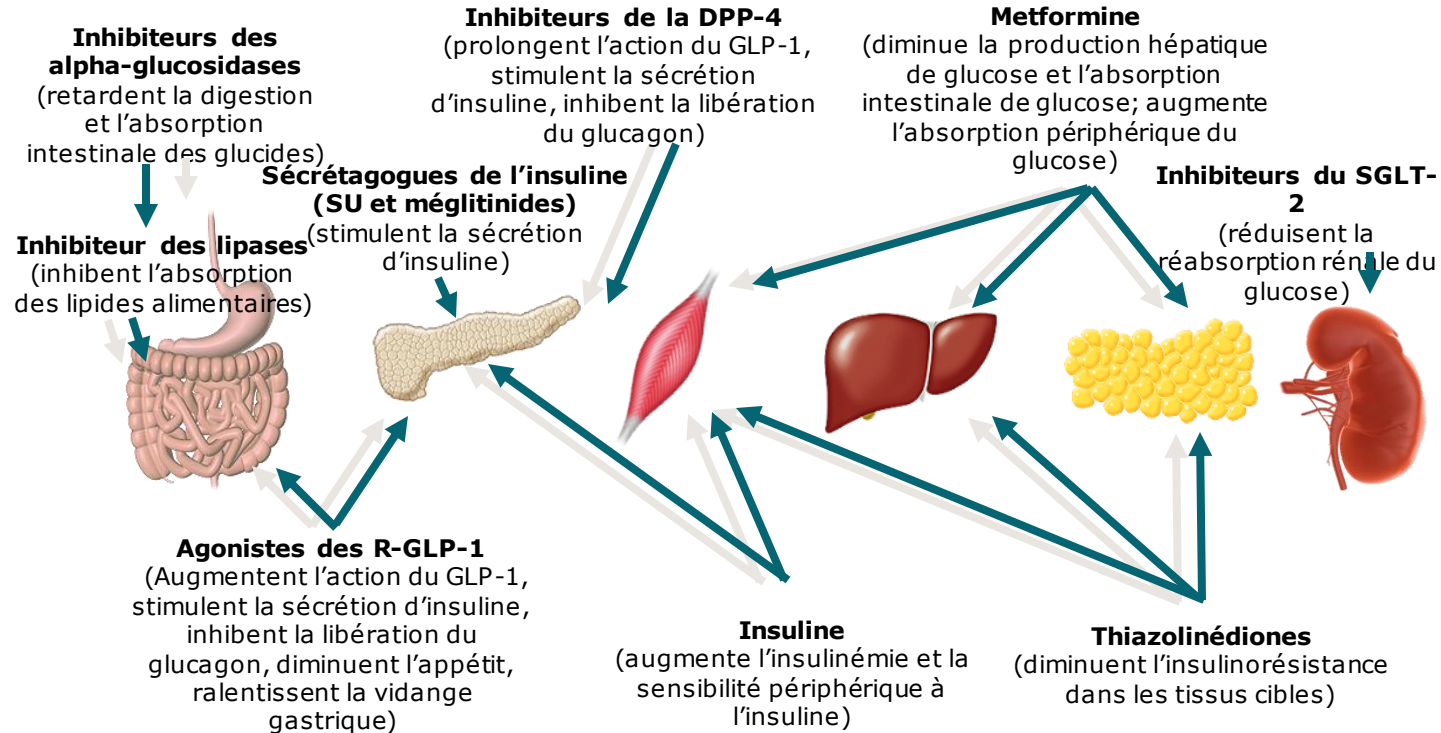
Retarde l'absorption intestinale des sucres

- Acarbose








Intestin

Principales classes d'antihyperglycémiant



Options de traitements pharmacologiques aux antihyperglycémiantes courantes

	 Biguanide	 Sulfonylurée	 Inhibiteurs de la DPP-4	 Inhibiteurs du SGLT2	 arGLP-1
Baisse de l'hémoglobine glyquée (%)	1,0	0,7 à 1,3	0,5 à 0,7	0,7-1	1-1.5
Risque d'hypoglycémie	Faible	Faible/modéré	Faible	Faible	Faible
Changement de poids	Neutre	Gain	Neutre	Perte	Perte

- Metformine
- Metformine à libération prolongée

- Glizolazide
- Glizolazide à libération modifiée
- Glomépiride
- Glyburide

- Alogliptine
- Linagliptine
- Saxagliptine
- Sitagliptine

- Canagliflozine
- Dapagliflozine
- Empagliflozine

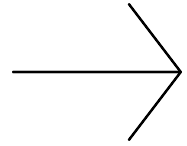
Quotidiennement

- Exénatide
- Liraglutide
- Lixisénatide
- Sémaglutide

• Hebdomadairement oral

- Dulaglutide
- Exénatide à libération prolongée
- Injection sous-cutanée de sémaglutide

Avantages et inconconvénients des anciens agents



Metformine

Avantages

- En première intention dans les lignes directrices
- A1C réduit de 1,0 à 1,5 %
- Amélioration des résultats CV lors de l'étude UKPDS (analyse de sous-groupe)
- Effet pondéral neutre
- Hypoglycémie rare
- Peu coûteuse
- Longue expérience
- Prévention du DT2 lors du programme de prévention du diabète

Inconvénients

- Effets gastro-intestinaux
- Contre-indiquée si DFG < 30 ml/min; prudence si DFG entre 30 et 60 ml/min
- Carence en vitamine B12

Inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose)

Avantages

- Diminution de la glycémie postprandiale
- Baisse de l'A1C de 0,66 % comme traitement d'appoint à la MET
- Efficacité indépendante de l'action ou de la sécrétion de l'insuline
- Prévention du DT2 lors de l'étude STOP-NIDDM

Inconvénients

- Effets gastro-intestinaux
- Contre-indiqués en présence de maladie inflammatoire de l'intestin
- Non recommandé en présence d'insuffisance rénale grave (ClCr < 25 ml/min)

En cas d'hypoglycémie, le lait ou le miel sont préférables au saccharose (jus, sucre blanc, etc.), car l'acarbose en ralentit l'absorption.

Insuline (basale, prémélangée, prandiale)

Avantages

- Potentiel maximal de réduction de l'A1C
- A1C réduit de 0,9 % (insuline basale) et de 1,1 % (insuline prémélangée) comme traitement d'appoint à la MET
- Grand nombre de préparations et de dispositifs d'injection
- Schéma thérapeutique polyvalent
- Rareté des allergies, des réactions localisées ou des intolérances de toutes sortes
- Grande innocuité – sans dose maximale pour les personnes insulino-résistantes
- Effet CV neutre (glargine)

Inconvénients

- Gain pondéral associé
- Injection obligatoire
- Fréquence des hypoglycémies
- Ajustements nécessaires

MET : metformine.

Sécrétagogues de l'insuline

(sulfonyles : gliclazide, glimépiride, glyburide)
(méglinides : natéglinide, repaglinide)

Avantages

- A1C réduite de 0,7 % à 0,8 % comme traitement d'appoint à la MET
- Action rapide
- GPP réduite par les méglinides
- Peu coûteux
- Longue expérience

Inconvénients

- Un certain risque d'hypoglycémie (moindre avec les méglinides; le gliclazide)
- Insuffisance rénale : les SU nécessitent un ajustement posologique ou ne sont pas recommandés, dépendant de l'agent et du DFG
- Gain pondéral
- Faible durabilité
- Possibilité d'un effet néfaste CV?

DFG : débit de filtration glomérulaire; GPP : glucose postprandiale; MET : metformine; SU : sulfonyles; CV : cardiovasculaire.

1. Inzucchi SE. JAMA. 2002; 287:360-72; 2. ACD. Can J Diabetes. 2013;37(suppl. 1):S61-8.

Thiazolidinédiones (pioglitazone, rosiglitazone)

Avantages

- A1C réduite de 0,8 % comme traitement d'appoint à la MET
- Meilleure durabilité que les SU ou la MET
- Rares hypoglycémies
- Diminution de la TA
- Prévention du DT2 lors des études DREAM & ACT NOW
- Effet CV neutre

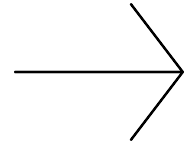
Inconvénients

- Action lente
- Gain pondéral
- Œdème et ICC (fréquence accrue en association avec l'insuline : non indiquée au Canada)
- Précautions ou diminution de la dose si DFG < 30 ml/min
- Rares cas d'œdème maculaire
- Fractures
- Rares cas de cancer de la vessie (PIO)
- Controverse des IM (ROSI)
- Contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque
- Légère hausse du C-LDL

C-LDL: cholestérol – low density lipoprotein; DFG : débit de filtration glomérulaire; DT2 : diabète de type 2; ICC : insuffisance cardiaque chronique; IM : infarctus du myocarde; MET : metformine; SU : sulfonylurées; TA : tension artérielle.

1. DeFronzo R et al. N Engl J Med. 2011;364:1104-1115; 2. DREAM Investigators. Lancet . 2006;368:1096-105; 3. ACD. Can J Diabetes. 2013;37(suppl. 1):S1-212. 4. Home et al. Lancet. 2009;373:2125-35; 5. Dormandy et al. Lancet. 2005;366:1279-89.

Avantages et
inconconvénients des
nouveaux agents



Inhibiteurs de la DPP-4

(alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)

Avantages

- Baisse de la glycémie postprandiale
- A1C réduite de 0,7 % comme traitement d'appoint à la MET
- Effet pondéral neutre
- Rares hypoglycémies
- Effet CV neutre (alogliptine, saxagliptine, sitagliptine)

Inconvénients

- Rare cas signalés de pancréatite (causalité non prouvée)
- L'alogliptine, la saxagliptine, et la sitagliptine nécessitent un ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale modérée à grave
- Prudence dans l'emploi de la saxagliptine en cas d'insuffisance cardiaque

MET : metformine.

1. ACD. Can J Diabetes. 2013;37(suppl. 1):S61-8; 2. Scirica et al. N Engl J Med. 2013;369:1317-26;

3. White WB et al. N Engl J Med. 2013;369:1327-35; 4. Green JB et al. N Engl J Med. 2015;373:232-42.

Agonistes des récepteurs du GLP-1

(albiglutide, exénatide, exénatide hebdomadaire, dulaglutide, liraglutide)

Avantages

- Baisse de la glycémie postprandiale
- A1C réduite de 1,0 % comme traitement d'appoint à la MET
- Perte de poids importante
- Baisse de la TAS
- Rares hypoglycémies
- Offerts en préparation hebdomadaire (albiglutide, dulaglutide, exénatide hebdomadaire)
- Option orale maintenant disponible
- Protection cardiovasculaire
- Protection rénale (étude FLOW)

Inconvénients

- Nausées et vomissement
- Administration par injection
- L'utilisation pour les insuffisants rénaux limité :
 - Exénatide : prudence si DFG 30-50 ml/min, contre-indiqué si DGF < 30 ml/min
 - Liraglutide : prudence si DFG 30-50 ml/min, non recommandé si DGF < 30 ml/min
- Rare cas signalés de pancréatite (causalité non prouvée)
- Hyperplasie des cellules parafolliculaire des rats et des souris
- Contre-indiqué s'il y a antécédents familiaux ou personnels de cancer médullaire de la thyroïde ou en cas de NEM2

DFG : débit de filtration glomérulaire; MET : metformine; NEM2 : neoplasie endocrinienne multiple de type 2; TAS : tension artérielle systolique.

ACD. Can J Diabetes. 2013;37(suppl. 1):S61-8.

Monographie de Saxenda. Novo Nordisk Canada Inc.

Inhibiteurs du SGLT2

(canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine)

Avantages

- A1C réduite de 0,5 % à 1,0 % comme traitement d'appoint à la MET
- Perte de poids importante
- Baisse de la TAS
- Rares hypoglycémies
- Efficacité indépendante de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline
- Supériorité CV (EMPA dans les cas de MCV avérée)
- Protection rénale
- Effet sur insuffisance cardiaque

Inconvénients

- Infections urinaires et génitales
- Diurèse osmotique et effets liés à la volémie
- Précautions ou non recommandés avec les diurétiques de l'anse
- Légère hausse du C-LDL
- Ne pas administrer en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave
- Acidocétose diabétique (même sans hyperglycémie)
- Agents nouveaux dont l'innocuité à long terme est inconnue

C-LDL : cholestérol – *low density lipoprotein*; MCV : maladie cardiovasculaire; MET : metformine; DFG : débit de filtration glomérulaire;

EMPA : empagliflozine; TAS : tension artérielle systolique.

1. Tahrani A *et al.* Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:140-151. 2. Zinman *et al.* N Engl J Med. Le 17 septembre 2015 [publication électronique avant impression]

Ajout d'un médicament convenant à votre patient

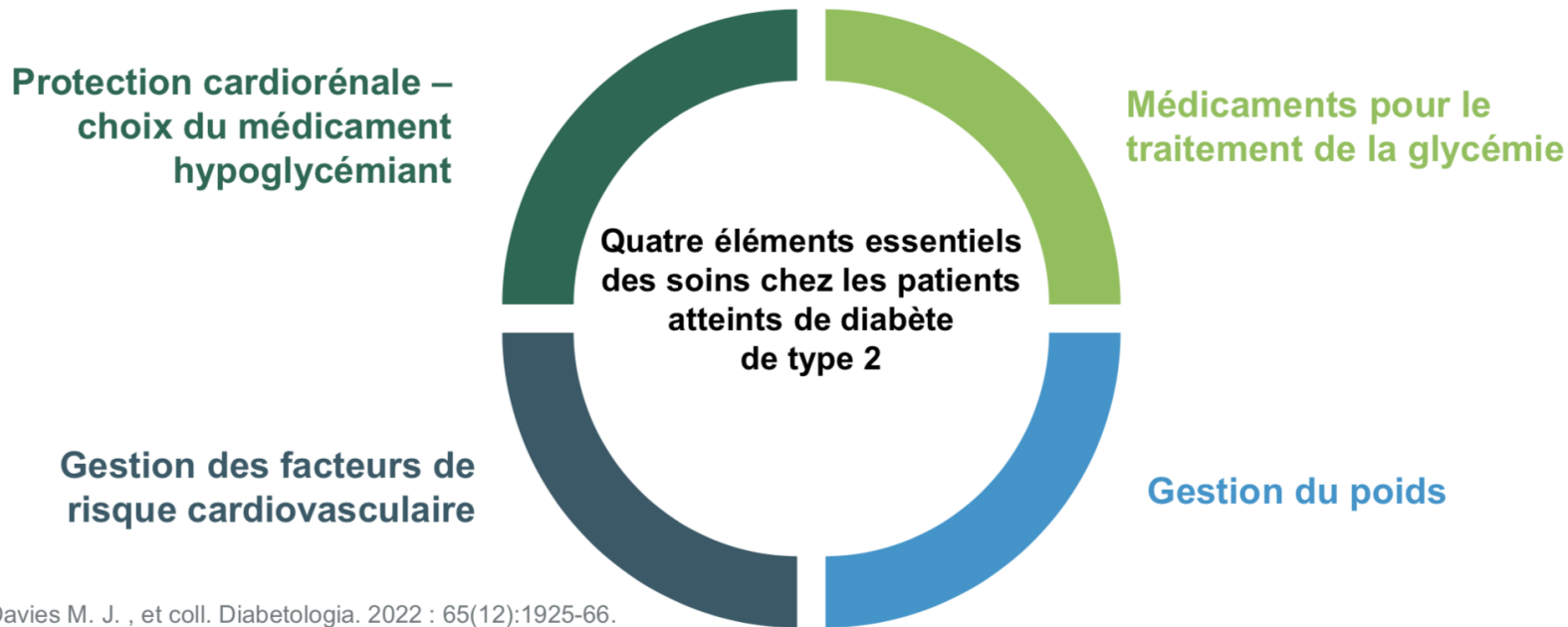


2016

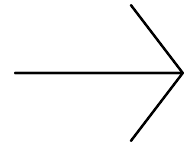
Classe	Réduction relative du taux d'HbA _{1c}	Hypoglycémie	Poids	Coût	Résultats des études CV	Autres considérations thérapeutiques
Inhibiteur de l'alpha-glucosidase (acarbose)	↓	Rare	De stable à ↓	\$\$		Amélioration de la maîtrise de la glycémie postprandiale, effets secondaires GI
Inhibiteurs de la DPP-4	↓↓	Rare	De stable à ↓	\$\$\$	Neutre (alo, saxa, sita)	Saxagliptine: précaution avec présence d'insuffisance cardiaque
Agonistes du récepteur GLP-1	↓↓ à ↓↓↓	Rare	↓↓	\$\$\$\$	Supériorité (liraglutide patients DT2 maladie CV clinique, prévention secondaire) Neutre (lixi)	Effets secondaires GI
Insuline	↓↓↓	Oui	↑↑	\$-\$\$\$\$	Neutre (glar)	Aucune dose maximale, schémas souples
Méglitinide	↓↓	Oui	↑	\$\$		Plus faible fréquence d'hypoglycémie à la suite d'un repas manqué; par contre, une administration 3 f.p.j ou 4 f.p.j. est habituellement nécessaire
Sulfonylurée	↓↓	Oui	↑	\$		Le gliclazide et le glimépiride sont associés à un plus faible risque d'hypoglycémie que le glyburide
Inhibiteurs du SGLT2	↓↓ à ↓↓↓	Rare	↓↓	\$\$\$	Supériorité (empa patients DT2 maladie CV clinique, prévention secondaire)	Infections urinaires, infections génitales, hypotension, hyperlipidémie, prudence 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)
TZD	↓↓	Rare	↑↑	\$\$	Neutre	Insuffisance cardiaque congestive, œdème, fractures, cancer rare de la vessie (pioglitazone), controverse cardiovasculaire (rosiglitazone), délai de 6 à 12 semaines avant l'obtention de l'effet maximal

Gestion du poids : Reconnue par les experts comme un élément fondamental des soins dans le cas du diabète

Selon un rapport consensuel sur le traitement de l'hyperglycémie publié par l'American Diabetes Association (ADA) et la European Association for the Study of Diabetes (EASD) en 2022 :



Bénéfices
cardiovasculaires



Études cardiovasculaires

- Depuis 2008, nous avons besoin de faire des études cardiovasculaires pour tous les médicaments de type 2
- MACE-3
 - Infarctus du myocarde non fatal
 - Accident vasculaire cérébral non fatal
 - Décès d'origine CV

iDPP4

- Toutes les études ont démontré une neutralité
- Même A1C

Inhibiteurs du SGLT2

- CANVAS (canaglifozin)
- EMPA-REG (empaglifozin)
- DECLARE (dapaglifozin)

- Réduction de MACE (prévention 2aire)

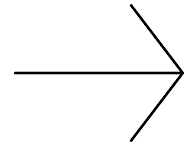
Agonistes des récepteurs du GLP-1

- **LEADER (liraglutide)**
 - Réduction de MACE (prévention 2aire)

- **SUSTAIN (sémaglutide)**
 - Réduction de MACE (prévention 2aire)

- **REWIND (dulaglutide)**
 - Réduction de MACE
 - 2/3 de patients n'ont jamais d'historique CV (prévention 1aire)

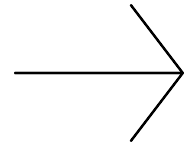
Bénéfices rénaux



Inhibiteurs du SGLT2

- **CREDESCENCE (canaglifozin)**
 - Diabète et macroalbuminurie
- **DAPA-CKD (dapaglifozin)**
 - Macroalbuminurie +/- diabète
- **EMPA KIDNEY (empaglifozin)**
 - DFG réduit, +/- diabète, +/- macroalbuminurie
- TOUTES les études ont démontré une protection rénale

Insuffisance
cardiaque



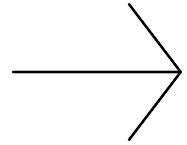
Inhibiteurs du SGLT2

- **EMPEROR (empaglifozin)**
 - Preserved
 - Reduced

- **DAPA-HF (dapaglifozin)**
 - Preserved
 - Reduced

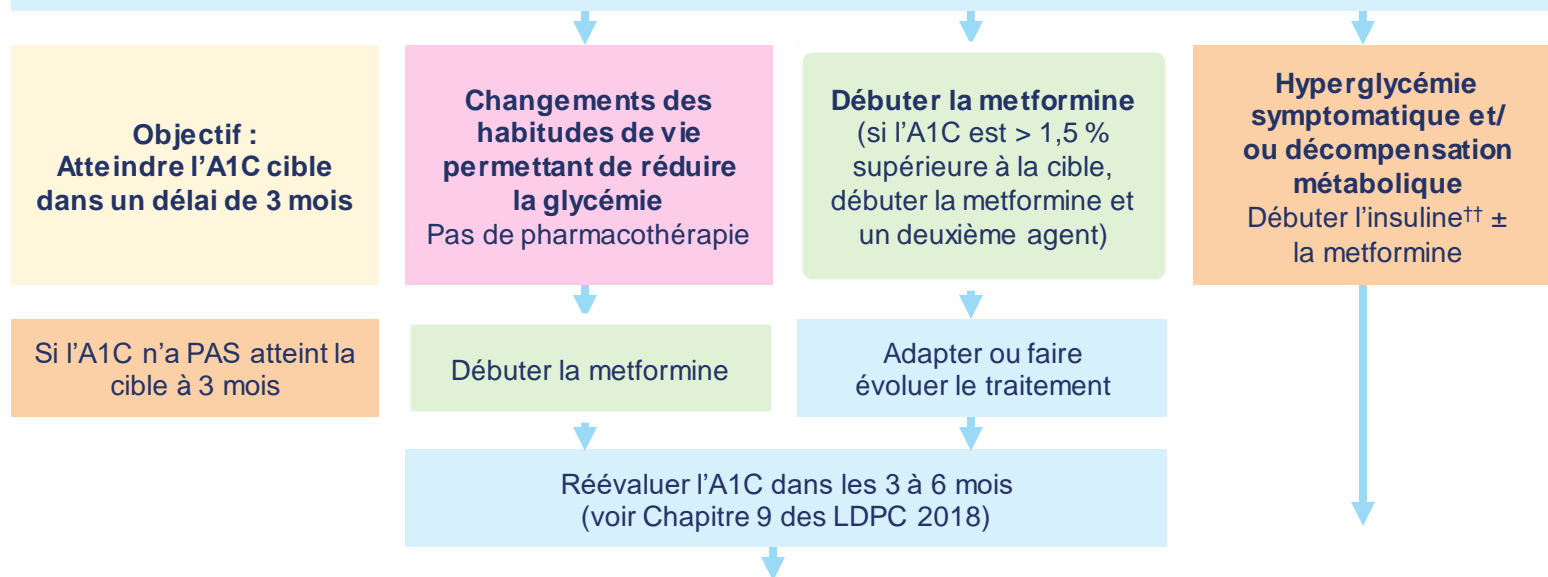
- Réduction d'hospitalisations pour IC (avec ou sans diabète)

Les recommandations



Au moment du diagnostic d'un diabète de type 2 :

- Évaluer le contrôle glycémique, l'état des fonctions cardiovasculaires et rénales*, les habitudes alimentaires récentes et la variation du poids†
- Définir un taux cible d'A1C personnalisé (voir Chapitre 8 des LDPC 2018)
- Fournir et/ou orienter vers des séances d'éducation sur le diabète (voir Chapitre 7 des LDPC 2018)
- Débuter les interventions axées sur des habitudes de vie saines (voir Chapitres 10, 11, 17 des LDPC 2018)



Les interventions non pharmacologiques demeurent importantes



Examen régulier

- Évaluer le contrôle glycémiq, l'état des fonctions cardiovasculaires et rénales
- Poursuivre le dépistage de complications (yeux, pieds, reins, cœur)
- Examiner l'efficacité, les effets secondaires, l'innocuité et la capacité à suivre le traitement actuel
- Renforcer et appuyer les interventions axées sur des habitudes de vie saines

Si l'A1C n'a PAS atteint la cible et/ou Modification de l'état clinique

Adapter ou faire évoluer le traitement¹

MCVAS, IRC ou IC, OU âge > 60 ans avec 2 facteurs de risque CV²

A1C supérieure à la cible et diminution nécessaire du taux de glucose

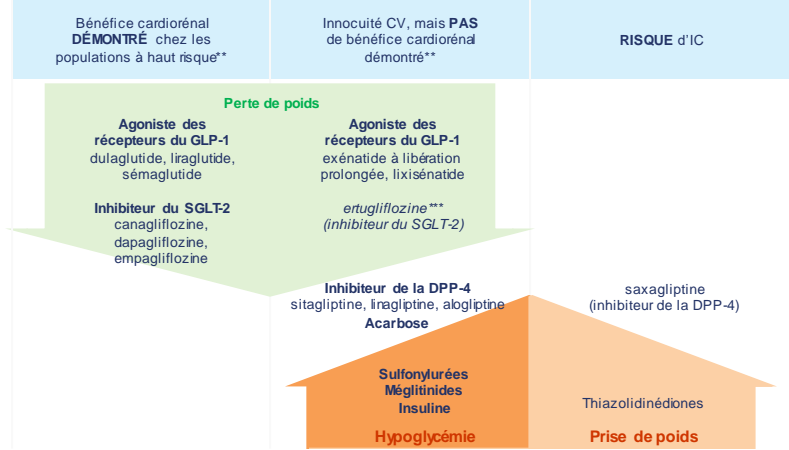
AJOUTER ou REMPLACER antihyperglycémiant en choisissant un agent ayant des bienfaits cardioprotecteurs démontrés

AJOUTER ou REMPLACER antihyperglycémiant³ en fonction des priorités cliniques⁴
Débuter l'insuline pour l'hyperglycémie symptomatique et/ou la décompensation métabolique

		Maladie cardiovasculaire ou rénale établie			Facteurs de risque
		MCVAS	IRC	IC	
Risques inférieurs observés dans les études sur les événements	Événements CV majeurs	Agoniste des récepteurs du GLP-1 ^{††} ou inhibiteur du SGLT-2*	Inhibiteur du SGLT-2* ou agoniste des récepteurs du GLP-1 ^{††}		Agoniste des récepteurs du GLP-1 ^{††}
	Hospitalisations pour IC	Inhibiteur du SGLT-2*	Inhibiteur du SGLT-2*	Inhibiteur du SGLT-2* (et taux de mortalité CV inférieur)	Inhibiteur du SGLT-2*
	Progression de la néphropathie	Inhibiteur du SGLT-2*	Inhibiteur du SGLT-2*		Inhibiteur du SGLT-2*

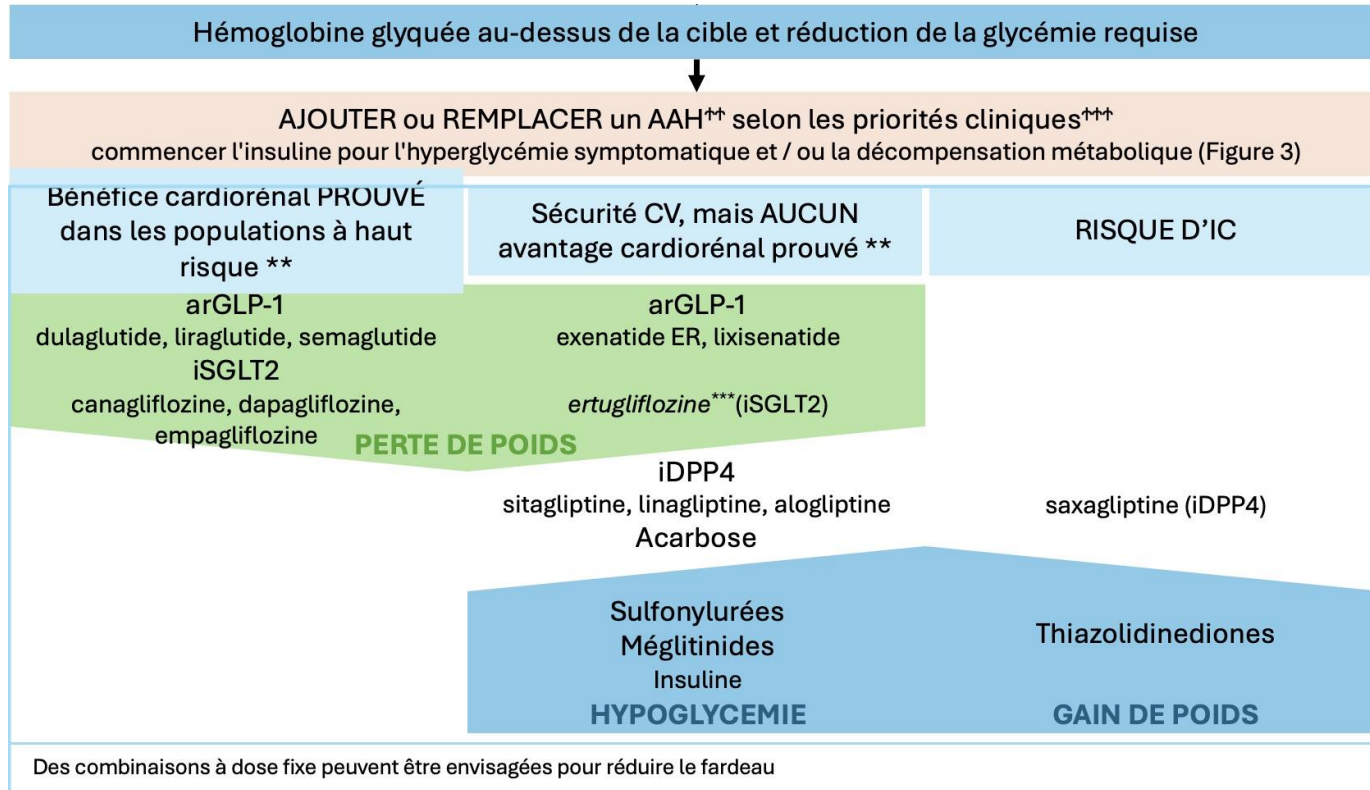
Plus haut niveau de preuve

Niveau A Niveau B Niveau C ou D



CV, cardiovasculaire; IC, insuffisance cardiaque; IRC, insuffisance rénale chronique; MCVAS, maladie CV athéroscléreuse. Consultez le Guide de référence sur les Lignes directrices de pratique clinique – mise à jour 2020 pour les remarques. Disponible au : http://guidelines.diabetes.ca/CDACPG/media/documents/CPG/CPG_Quick_Reference_Guide_PRINT_FR_2021.pdf Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. Canadian Journal of Diabetes 2020; vol. 44, p. 575-591.

Revoir, ajuster ou avancer le traitement du DT2



Examiner, adapter ou faire évoluer le traitement du diabète de type 2 :

Examen régulier

- Évaluer le contrôle glycémiqme, l'état des fonctions cardiovasculaires et rénales
- Poursuivre le dépistage de complications (yeux, pieds, reins, coeur)
- Examiner l'efficacité, les effets secondaires, l'innocuité et la capacité à suivre le traitement
- Renforcer é

Si l'A1C n'a PAS atteint la cible
et/ou
Modification de l'état clinique

Adapter ou faire évoluer le traitement¹

		Maladie cardiovasculaire ou rénale établie			Facteurs de risque
		MCVAS	IRC	IC	
Risques inférieurs observés dans les études sur les événements	Événements CV majeurs	Agoniste des récepteurs du GLP-1 ^{††} ou inhibiteur du SGLT-2*	Inhibiteur du SGLT-2* ou agoniste des récepteurs du GLP-1 ^{††}		Agoniste des récepteurs du GLP-1 ^{††}
	Hospitalisations pour IC	Inhibiteur du SGLT-2*	Inhibiteur du SGLT-2*	Inhibiteur du SGLT-2* (et taux de mortalité CV inférieur)	Inhibiteur du SGLT-2*
	Progression de la néphropathie	Inhibiteur du SGLT-2*	Inhibiteur du SGLT-2*		Inhibiteur du SGLT-2*
Plus haut niveau de preuve		Niveau A	Niveau B	Niveau C ou D	

Risques inférieurs observés dans les études sur les événements

- Événements CV majeurs
- Hospitalisations pour IC
- Progression de la néphropathie

Plus haut niveau de preuve

priorités cliniques⁴
due

RISQUE d'IC

saxagliptine
inhibiteur de la DPP-4)

azolidinédones
prise de poids

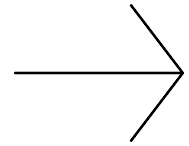
CV, cardiovasculaire; IC, insuffisance cardiaque; IRC, insuffisance rénale chronique; MCVAS, maladie cardiovasculaire.

Consultez le Guide de référence sur les Lignes directrices de pratique clinique – mise à jour 2020 pour les remarques. Disponible au :

http://guidelines.diabetes.ca/CDACPG/media/documents/CPG/CPG_Quick_Reference_Guide_PRINT_FR_2021.pdf

Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2020; vol. 44, p. 575-591.

Pédiatrie



Question

Pensez-vous savoir comment gérer un enfant atteint du diabète de type 2?

1

Oui

2

Non



Question

Avez-vous déjà prescrit de la metformine chez les enfants?

1

Oui

2

Non



Question

Avez-vous déjà prescrit des agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les enfants?

1

Oui

2

Non



Question

Avez-vous déjà prescrit des inhibiteurs du SGLT2 chez les enfants?

1

Oui

2

Non

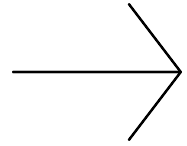


Principes du traitement

- Équipe multidisciplinaire
- Collaboration de la famille

- Contrôle glycémique
- Amélioration de la sensibilité à l'insuline
- Traitement des comorbidités
- Prévention de complications vasculaires
- Prévention de grossesses imprévues

Aucun médicament oral
est approuvé en
pédiatrie par
Santé Canada



Metformine

- Médicament de première intention
- Asymptomatique
- A1C < 8.5%
- BG < 13.9 mmol/L

- Si symptomatique, A1C > 8.5%, BG > 14 mmol/L, sans acidose →
Metformine + insuline basale

Auteur	Type	Population	Intervention	Durée	Paramètre	Résultats
Jones 2002	ECR	10-16 ans 7.0-13.3 A1C >7 n = 82	Met 1000 bid vs placebo	16 semaines	FPG A1C	-2.4 vs +1.2 8.2 → 7.5% 8.9 → 8.6%
Gottschalk 2007	Randomisé Single blind	8-17 ans 7.2-11.9% n = 263	Met 500-1000 bid Glimepiride (SU) 1-8 die	26 semaines	A1C	-0.85 Met -0.70 Glim
TODAY	ECR	10-17 ans IMC > 85%ile n = 699	Met + rosi Met + lifestyle Met	2 ans min 3.8 moyen	Délai avant échec du traitement	À suivre
Marcus 2017	Subanalysis from TODAY	n = 595	Idem	24 mois	Changement en % surplus	Met → favorable
Matsura 2019	Non randomisé	6-17 ans	Naïve Déjà traité	52 semaines	A1C	-0.81% à 24 sem -0.46% à 52 sem

TODAY

- Metformine comme monothérapie n'a pas atteint les objectifs escomptés
- A 2 mois
 - ❖ 91% A1C < 8%
 - ❖ 78% A1C < 7%
 - ❖ 46% A1C < 6%
- Près de 50% des patients → échec après 11 mois
- Légèrement mieux avec rosiglitazone → trop d'effets secondaires
- Résultat faible quant au contrôle du poids

Agonistes des récepteurs du GLP-1

- Liraglutide, exenatide, dulaglutide - approuvés par FDA ≥ 10 ans
- Semaglutide – approuvé pour perte de poids ≥ 12 ans

Agonistes des récepteurs du GLP-1

- ELLIPSE (liraglutide)
- 134 patients 10-17 ans avec diabète type 2
- Met + liraglutide vs Met
- 26 semaines → Δ A1C -0.64 vs +0.42
- 86% pas besoin d'insuline vs 67%
- Extension – perte de poids -1.9 kg vs +0.87 kg

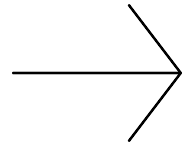
Agonistes des récepteurs du GLP-1

- Exenatide
- Randomisé
- 83 patients 10-17 ans
- Randomisé 5:2 exenatide 2 mg vs placebo
- Amélioration en A1C -0.36 vs +0.49 (p=0.012)
- Amélioration en glycémie à jeun, poids, TA (pas significative)

Agonistes des récepteurs du GLP-1

- Dulaglutide 0.75 mg ou 1.5 mg
- Randomisé
- 154 patients 10-17 ans
- Δ A1C -0.6% et -0.75% vs +0.6% (placebo)

À part l'insuline, Liraglutide
est le seul médicament
approuvé par Santé Canada
chez les enfants



Inhibiteurs du SGLT2

- Dapagliflozin
- 24 semaines, ECR, 72 patients 10-24 ans (74% < 18 ans)
- Analyse ITT → pas de différence significative
- Prespecified per protocol analysis → Δ A1C -0.51% vs +0.62

Inhibiteurs du SGLT2

- DINAMO (empa)
- Randomisé
- 158 patients 10-17 ans
- Δ A1C -0.84%
- Augmentation d'hypoglycémie

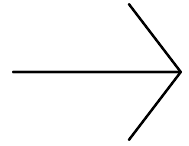
- 2023 approuvé par FDA pour > 10 ans

Inhibiteurs de la DPP-4

- Sitagliptin
- Linagliptin
- Saxagliptin

- Aucun bénéfice en études pédiatriques

Les recommandations



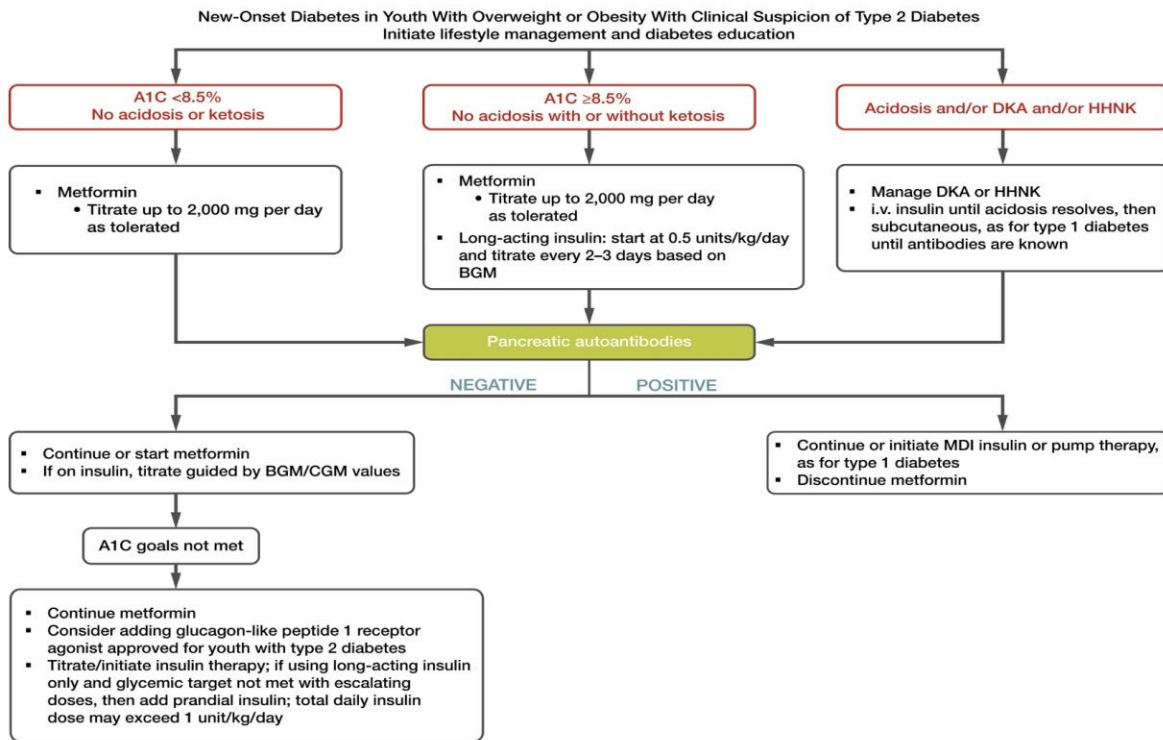
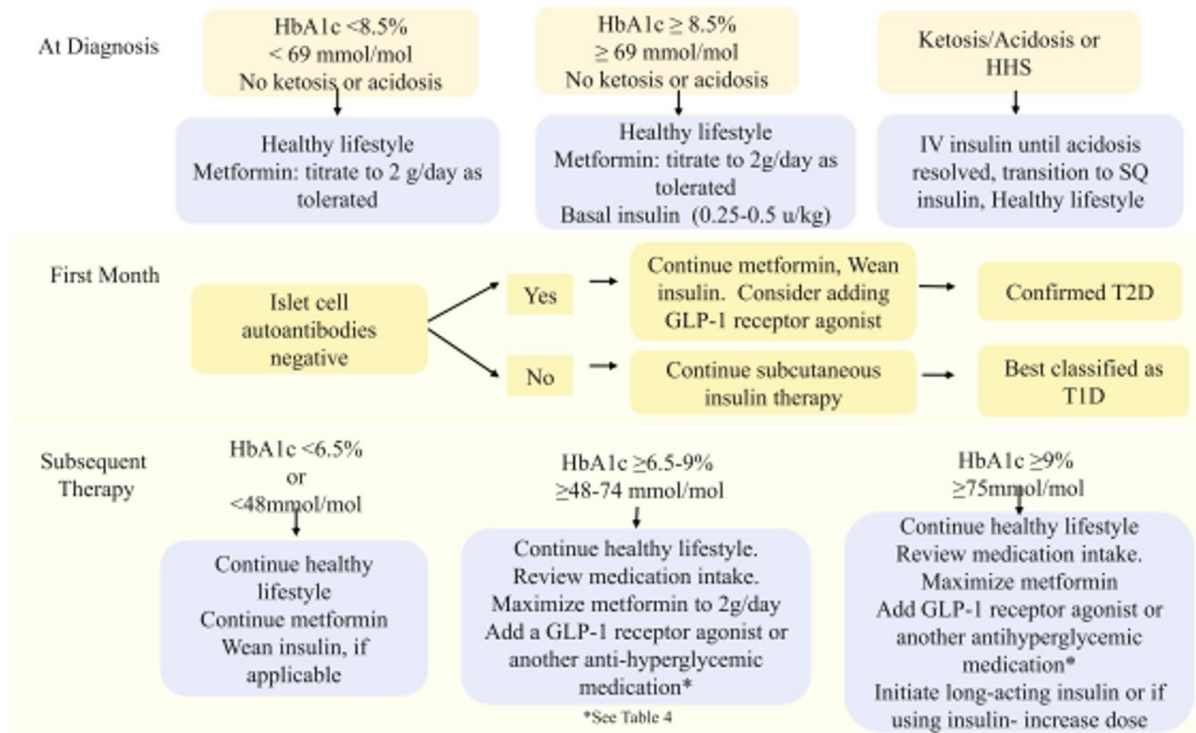


Figure Legend: Management of new-onset diabetes in youth with overweight or obesity with clinical suspicion of type 2 diabetes. A1C 8.5% = 69 mmol/mol. Adapted from the ADA position statement “Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes” (3). BGM, blood glucose monitoring; CGM, continuous glucose monitoring; DKA, diabetic ketoacidosis; HHNK, hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome; i.v., intravenous; MDI, multiple daily injections.

ISPAD



Medication	Mechanism of action	Benefits	Adverse effects	Names and dosing	Special considerations	Percent HbA1c lowering ^a
<i>Medications approved in youth</i>						
Biguanides (Metformin)	Acts through AMP kinase in liver, muscle, and fat Reduces hepatic glucose production by decreasing gluconeogenesis and by stimulating peripheral glucose uptake	Oral, no risk of hypoglycemia An initial anorexic effect and may promote limited weight loss	Transient abdominal pain, diarrhea, nausea. Side effects attenuated by extended-release formulation. Lactic acidosis rarely reported	Begin with 500–1000 mg daily for 7 days. Titrate by 500 mg every 1–2 weeks, depending on tolerability, until the maximum tolerated dose or 1000 mg BID or 850 mg TID of the standard metformin preparation or 2000 mg once a day of extended-release metformin Liquid form available Standard preparations can be crushed Take metformin with food	Avoid in DKA, if eGFR <30 ml/min, cardiac or respiratory insufficiency, or receiving radiographic contrast materials. Caution in gastrointestinal illness with risk for dehydration. ¹¹⁹ Metformin may normalize ovulatory abnormalities in girls with PCOS and increase pregnancy risk. ¹²²	1%–2%
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist	GLP-1 is secreted by L-cells in the small intestine in response to food, increasing insulin secretion proportionate to blood glucose concentrations, suppressing glucagon, prolonging gastric emptying, and promoting satiety.	Subcutaneous Clinical trials in adults have shown reduced fasting and postprandial BG, weight loss, lower HbA1c and reduction in cardiovascular, renal events and mortality. ^{123–125} An oral form approved in adults	Initially nausea, vomiting, diarrhea, and infrequent dizziness, headache, and dyspepsia. C cell hyperplasia and risk for thyroid carcinoma in those with MEN	Current pediatric approved formulations are given as either once daily or weekly subcutaneous injections Liraglutide (Victoza 0.6–1.8 mg daily SC). Start with lower doses and increase to maximum tolerated dose. Extended release Exenatide, 2 mg once-weekly SC injection Dulaglutide once weekly SC, trial in children in progress (NCT02963766)	Discontinue if pancreatitis suspected. Do not use in combination with a DPP-4 inhibitor. Risk of hypoglycemia when used in combination with insulin (see product information)	0.5%–0.8% Ellipse trial showed Liraglutide group had 1% and 1.5% HbA1c lowering at 26 and 52 weeks, respectively. ¹²⁶ Exenatide (Bydureon) 2 mg once a week lowered A1c by 0.85% A1c compared to placebo. ¹²⁷
<i>Medications currently not approved in youth</i>						
Sodium-Glucose Co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitor	Inhibits renal tubular reabsorption of glucose, leading to increased urinary glucose loss, reduction in serum glucose, and weight loss.	Oral Weight loss, BP reduction, improved renal function, and cardiovascular outcomes in adults. ^{128–131}	Increased prevalence of genitourinary infections, particularly among women and uncircumcised men. ¹³² Potential risk of euglycemic diabetic ketoacidosis. ¹³³ caution in youth with prior episode of DKA	Canagliflozin 100–300 mg/day Empagliflozin 10–25 mg/day Dapagliflozin 10 mg/day Ertugliflozin 15 mg/day Synjardy is a combination of empagliflozin and metformin	Consider discontinuing before surgical procedure to avoid potential DKA. Risk of volume depletion. Risk of hypoglycemia when used in combination with insulin (see product information)	1%–2%. Dapagliflozin use in youth with T2D did not show benefit relative to metformin ± insulin; although sub-analysis showed a 1.1% A1c lowering in youth that reported consistent use. ¹³⁴

(Continues)

Medication	Mechanism of action	Benefits	Adverse effects	Names and dosing	Special considerations	Percent HbA1c lowering ^a
				Canagliflozin, trial in progress in children (NCT03170518).		
Thiazolidinedione (TZD)	Binds to nuclear PPAR gamma, ubiquitous orphan steroid receptors abundant in adipocytes. Increases insulin sensitivity in muscle, adipose, and liver tissue, with a greater effect on muscle glucose uptake than biguanides.	Oral Increases insulin sensitivity in muscle, adipose, and liver tissue, muscle glucose.	Weight gain, anemia, fluid retention (including congestive heart failure when used in combination with insulin). ^{135,136} Possible association with bladder cancer and fracture risk women. ¹³⁷	Pioglitazone: 15 mg can increase to 30 mg/day. 45 mg/day dose available, but limited additional benefit and increased side effects.	Can be useful in youth given their severe insulin resistance and normal cardiac function, particularly when metformin is not tolerated. Liver toxicity has not been seen with newer TZDs; instead may be beneficial in NAFLD. ¹³⁸	0.5%-1.3%
Dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-IV) Inhibitor	Inhibit the enzyme that breaks down GLP-1, resulting in higher concentrations of GLP-1.	Oral Reduce fasting and postprandial BG. Unlike GLP-1 agonists no effect on gastric emptying, satiety or weight loss.	Upper respiratory infections, nasopharyngitis	Sitagliptin 100 mg/day Alogliptin 25 mg/day Saxagliptin 5 mg/day Linagliptin 5 mg/day	Should not be used in combination with GLP-1 agonist	0.5% Sitagliptin use in youth with T2D did not show benefit relative to metformin monotherapy. ¹³⁹
α -Glucosidase inhibitor (Acarbose, miglitol)	Reduces the absorption of carbohydrates in the upper small intestine by inhibiting breakdown of oligosaccharides, thereby delaying absorption in the lower small intestine.	Oral Reduce postprandial glucose rise	Flatulence Diarrhea Abdominal cramps	Must be given with meals Acarbose 25-100 mg three times a day. Miglitol 100 mg three times a day.	Particularly successful in countries where carbohydrates make up a substantial part of the diet. ¹⁴⁰	0.5%-1%
Sulfonylurea and Meglitinides	Sulfonylureas bind to receptors on the potassium/ATP channel complex causing potassium channels to close, resulting in insulin secretion. Meglitinides bind to a separate site from sulfonylureas on the potassium/ATP channel complex.	Oral Anti-hyperglycemic	Mild or severe hypoglycemia Weight gain May accelerate the loss of β -cell function. ¹⁴¹	Meglitinides are prescribed for rapid enhancement of insulin secretion before meals ¹³⁵ 1 mg taken once per day with breakfast or the first main meal of the day. -Max dose is 8 mg.		1.5%-2% A single pediatric clinical trial of a sulfonylurea (glimepiride) showed no superior efficacy to metformin and a greater degree of weight gain and hypoglycemia. ¹⁴²

Conclusions

- Cible aggresif (A1C < 6%) pour tous les patients avec diabète de type 2 (non seulement les adultes)
- Metformine + insuline
- Les autres options raisonnables
 - Agonistes des récepteurs du GLP-1
 - Inhibiteurs du SGLT2

MERCI!