

# Updates de médecine interne générale

## Le diabète

02 mai 2022

Dre Olivia Braillard  
Dr Karim Gariani

Hôpitaux Universitaires de Genève



### Vignette clinique 1

- Mme S, 53 ans
- CM :
  - HTA
  - Insuffisance rénale sur néphropathie HTA (clearance créat 50 ml/min)
  - Obésité classe 1 (BMI 33 kg/m<sup>2</sup>)
- Diagnostiquée pour un diabète de type 2 en 2020 dans le cadre d'un bilan de santé avec glyquée à 7,8%
- Introduction Metformine, augmenté à 2x1000 mg/j

## Vignette clinique 1 (suite)

- Dernière HbA1C en septembre 2021 : 7.2%,
  - pas de changement de traitement
  - cs dietétique pour perte de poids
- Avril 2022 :
  - HbA1C : 7.9%
  - Suivi diet débuté en janvier 2022, pas encore de perte de poids mesurée
- Que proposez-vous à votre patiente ?

## Questions au spécialiste

Faut-il absolument introduire un analogue SGLT-2, ou reste-t-il de la place pour les traitements type sulfonylurée et antag. DPP4 ?

Quelle place pour les analogues GLP-1 dans un contexte de diabète chez une personne souffrant d'obésité ?

## Questions au spécialiste

- Lors d'un diabète inaugural, comment choisir le meilleur traitement ?
  - Critères pour proposer l'insuline d'emblée ?
  - En l'absence de capacité d'enseignement aux injections au cabinet, est-ce possible de commencer avec des ADO avec une HbA1C à 9,5% ? Si oui, comment, avec quels critères de sécurité ?

## **Les inhibiteurs SGLT-2**

## Les inhibiteurs du SGLT-2

- Canagliflozine (Invokana) : 100 mg ou 300 mg 1x/j
- Dapagliflozine (Forxiga) : 5 mg ou 10 mg 1x/j
- Empagliflozine (Jardiance) : 10 mg 1x/j
- Ertugliflozine (Steglatro) : 5 mg 1x/j

Formes combinées avec metformine, metformine XR ou inhibiteur DPP4 disponibles.



### Les inhibiteurs de SGLT2 diminuent le seuil d'élimination du glucose et entraînent une baisse du taux sanguin de glucose

>180 g de glucose filtrés par jour

Les inhibiteurs de SGLT2 réduisent la réabsorption du glucose dans les tubules proximaux ce qui entraîne l'élimination du glucose en excès dans les urines et une diurèse osmotique.


Inhibiteurs de SGLT2

SGLT1

Élimination de  
~ 65 g de glucose par j\*  
△ ~ 250 kcal/j

SGLT (Sodium-GLucose co-Transporter) = co-transporteur sodium-glucose

## Etudes de sécurités CV avec les iSGLT-2

Réduction du risque (IC à 95%) NNT					Durée d'étude (années)
	MACE	Décès CV	Insuffisance cardiaque	Mortalité globale	
<b>EMPA-REG</b> Empagliflozine	0.86 (0.74, 0.99) NNT 63	0.62 (0.49, 0.77) NNT 45	0.65 (0.50, 0.85) NNT 71	0.68 (0.57, 0.82) NNT 38	3.1
<b>CANVAS/R</b> Canagliflozine	0.86 (0.75, 0.97) NNT 94	0.87 (0.72, 1.06)	0.67 (0.52, 0.87) NNT 86	0.87 (0.74, 1.01)	3.4
<b>DECLARE-TIMI</b> Dapagliflozine	0.93 (0.84, 1.03)	0.98 (0.82, 1.17)	0.73 (0.61, 0.88) NNT 125	0.93 (0.82, 1.04)	4.2
<b>VERTIS CV</b> Ertugliflozine	0.97 (0.85, 1.11)	0.92 (0.77, 1.11)	0.70 (0.54, 0.90) NNT 91	0.93 (0.80, 1.08)	3.5

Schneider et al FMS 2021

### Acidocétose euglycémique

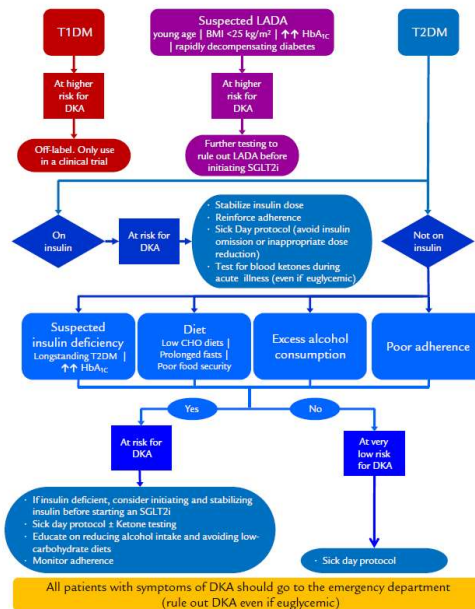


Figure 2. Prescribing sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2) and prevention of diabetic ketoacidosis (DKA). CHO = carbohydrate; HbA<sub>1c</sub> = glycosylated hemoglobin; BMI = body mass index; LADA = latent autoimmune diabetes in adulthood; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

Clinical Therapeutics/Volume 38, Number 12, 2016

## Acidocétose euglycémique : recommandations

Table. Precipitants for sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor-associated diabetic ketoacidosis and actions to prevent its occurrence.

The insulin dose should be maintained, and supplemental insulin may be necessary

Precipitant	Action(s) Regarding SGLT2 Inhibitor
Acute illness (eg, infection, gastroenteritis, myocardial infarction/stroke)	Hold at onset Restart when feeling well and able to eat and drink
Bariatric surgery	Hold while on preoperative low-carbohydrate diet Reevaluate postoperatively
Major surgical procedures	Hold 3 days* before surgery Restart when feeling well and able to eat and drink
Risk of dehydration (eg, extensive exercise, preparing for colonoscopy)	Hold until able to maintain hydration
Low-carbohydrate diet	Hold until normal diet resumes
Excessive alcohol intake	Stop immediately Reassess at a later date

\*Empirical based on 5 half-lives.

Clinical Therapeutics/Volume 38, Number 12, 2016

## Les inhibiteurs SGLT2 (résumé)

- **Les inhibiteurs SGLT2** devraient être considérés chez tout patient avec diabète de type 2 indépendamment de la présence d'un **maladie cardiovasculaire ou d'une insuffisance cardiaque** puisqu'ils présentent un effet de classe sur la réduction des hospitalisation pour **insuffisance cardiaque et sur la progression de l'atteinte rénale (eGFR)**.
- La réduction des **événements cardiovasculaires majeurs (MACE)** peut être attendue chez les patients avec maladie cardiovasculaire avérée.

## Les inhibiteurs SGLT2 (résumé)

---

- **Avantages :**

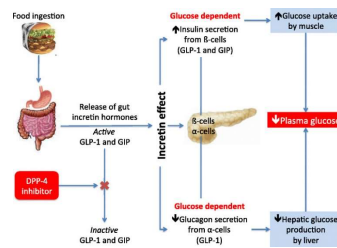
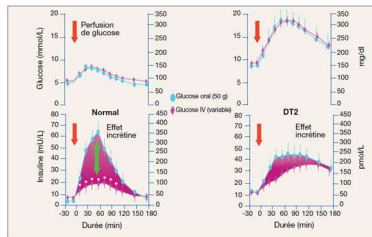
- Réduction de l'HbA1c (environ -0.50 à -1.00%).
- Faible risque d'hypoglycémie.
- Perte pondérale (jusqu'à -2-3 kg comparé au placebo; effet plateau).
- Diminution (faible) de la pression artérielle

- **Désavantages :**

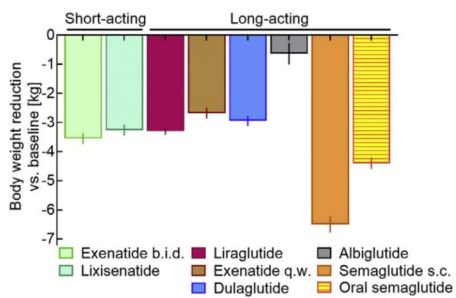
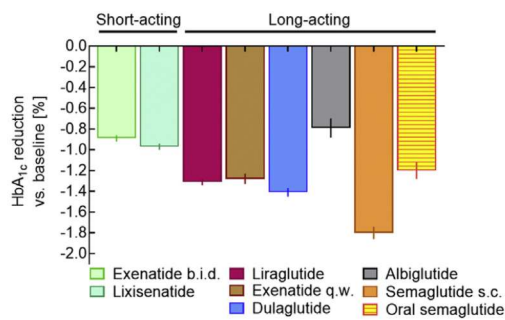
- Risque d'infection mycotique>urinaire (surtout chez femmes; moins chez hommes, surtout si circoncis). Souvent peu sévère et faible risque de récurrence. Ttt simple de la vulvo-vaginite ou balanite à Candida (fluconazole 150 mg en 2x à 3 jours d'intervalle ♀, ou dose unique de 150 mg ♂ ± antifongiques topiques)
- Risque d'acidocétose euglycémique

## Les analogues du GLP-1

## Effet incrétine




Nauck et al. Diabetologia 1986  
 Hinnen et al. Diabetes spectrum ADA 2017



Nauck M et al. Molecular Metabolism 2020



## Etudes de sécurités CV avec les GLP-1 RA

Uniquement AR GLP-1 humain					Durée d'étude (années)
	MACE	Décès CV	Apoplexie	Mortalité globale	
<b>LEADER</b> Liraglutide	0.87 (0.78, 0.99) NNT 53	0.78 (0.66, 0.93) NNT 77	0.86 (0.71, 1.06)	0.85 (0.74, 0.97) NNT 71	3.8
<b>SUSTAIN</b> Sémaglutide	0.74 (0.58, 0.95) NNT 30	0.98 (0.65, 1.48)	0.61 (0.38, 0.99) NNT 91	1.05 (0.74, 1.50)	2.1
<b>REWIND</b> Dulaglutide	0.88 (0.79, 0.99) NNT 71	0.91 (0.78, 1.06)	0.76 (0.62, 0.94) NNT 111	0.90 (0.80, 1.01)	5.4
<b>PIONEER</b> Sémaglutide <b>oral</b>	0.79 (0.57, 1.11)	0.49 (0.27, 0.92) NNT 100	0.74 (0.35, 1.57)	0.51 (0.31, 0.84) NNT 71	1.3

Schneider et al FMS 2021

## Proportion arrêt GLP-1 RA

GLP-1 RA	Proportion of patients discontinuing the study drug because of adverse events [%]	Trial/reference
Lixisenatide	11.4	ELIXA [95]
Liraglutide	9.5	LEADER [96]
Once-weekly exenatide	4.5 <sup>c</sup>	EXSCEL [97]
Dulaglutide	9.1	REWIND [98]
Albiglutide	8.6	HARMONY Outcomes [99]
Semaglutide s.c.	13.2	SUSTAIN-6 [100]
Oral semaglutide	11.6	PIONEER-6 [101]

Nauck M et al. Molecular Metabolism 2020

## Les GLP-1 RA injectables à disposition



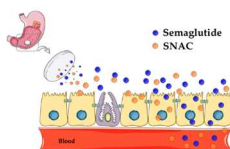
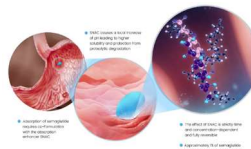
## Dosage GLP-1

Molécule	Nom commercial	Fréquence d'administration	Dosage	Forme combinée avec l'insuline disponible
Exénatide	Byetta	60 minutes avant chaque repas	5 µg avant chaque repas puis augmenter éventuellement à 10 µg	Non
Lixisénatide	Lyxumia	1x/jour	10 µg/jour puis après 14 jours augmenter à 20 µg par jour	Oui Suliqua Lixisénatide et insuline glargine Suliqua 100/50 et 100/33
Liraglutide	Victoza	1x/jour	0,6 mg par jour puis augmenter après 1 semaine à 1,2 mg par jour puis à 1,8 mg par jour si bonne tolérance et objectif glycémique non atteint	Oui Xultophy Liraglutide et insuline Degludec (Tresiba)
Dulaglutide	Trulicity	1x/semaine	0,75 mg par semaine, puis augmenter à 1,5 mg/semaine si bonne tolérance et objectif glycémique non atteint	Non
Semaglutide	Ozempic	1x/semaine	0,25 mg 1x/semaine pdt 4 semaines puis augmenter à 0,5 mg pendant 4 semaines, puis augmenter à 1 mg si bonne tolérance et objectif glycémique non atteint	Non
Exénatide LAR	Bydureon	1x/semaine	2 mg 1x/semaine	Non

REVMED 2019




## Les GLP-1 RA sous forme orale


- SNAC : Acide gras à chaîne courte
- Neutralise le pH gastrique
- Neutralise la pepsine
- Augmente la fluidité des membranes épithéliales sans affecter les jonctions serrées et permet donc le passage trans-cellulaire



Buckley et al. *Sci Transl Med* 2018.

2272 Diabetes Care Volume 42, December 2019



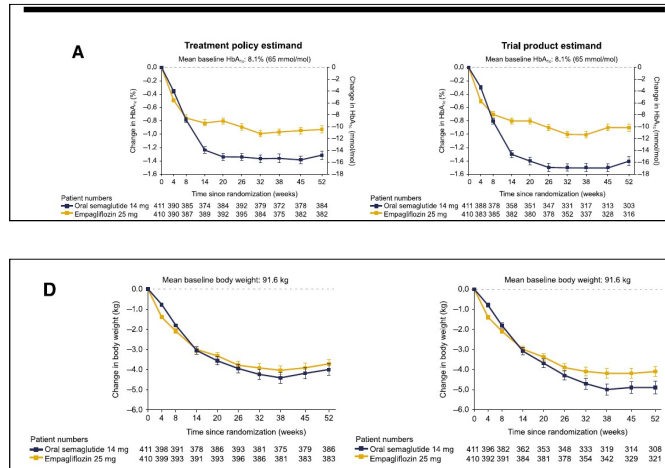
### Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial

*Diabetes Care* 2019;42:2272–2281 | <https://doi.org/10.2337/dc19-0883>

Helena W. Rodbard,<sup>1</sup> Julio Rosenstock,<sup>2</sup>  
Luis H. Canani,<sup>3</sup>  
Chaicharn Deerochanawong,<sup>4</sup>  
Janusz Gumprecht,<sup>5</sup>  
Søren Østergaard Lindberg,<sup>6</sup>  
Ildiko Lingvay,<sup>7</sup>  
Anette Luther Søndergaard,<sup>6</sup>  
Marianne Bach Treppendahl,<sup>6</sup> and  
Eduard Montanya,<sup>8</sup> for the PIONEER  
2 Investigators\*

\* Investigators for the PIONEER 2 trial

## Effet sur Hb1A et poids



Rodbard Diabetes Care 2019

## Instructions pour la prise orale de semaglutide

- 1** Au réveil à jeun prendre le comprimé de semaglutide avec ½ verre d'eau (120 ml)
- 2** Attendre au moins 30 minutes, avant de manger ou boire ou prise ttt oral
- 3** Prendre premier repas et/ou boissons et autre traitement

## Les analogues du GLP-1

---

- **Les analogues du GLP-1** ont montré au travers de nombreuses études leurs effets bénéfiques dans la prise en charge du diabète de type 2
- Ils présentent l'avantage d'une amélioration du contrôle glycémique associé à **une perte de poids, une potentielle protection CV et l'absence de risque d'hypoglycémie**

## Les analogues du GLP-1

---

- Ils sont à considérer rapidement au même titre que les inhibiteurs du SGLT-2 en cas d'absence de contrôle glycémique sous metformine et mesures hygiéno-diététiques
- Les analogues du GLP-1 nécessitent une administration sous-cutanée mais une forme orale est également disponible

# Les inhibiteurs DPP-4

## Les inhibiteurs DPP-IV

---

- Les iDPP-4 sont des ADO faciles d'utilisation et associés à relativement peu d'effets secondaires
- L'impact des iDPP-4 sur la glycémie reste modeste avec une réduction de l'Hb1Ac autour de 0,5 à 1,0 % en moyenne
- Ils sont à considérer après les mesures hygiéno-diététiques et la metformine chez les patients indemnes d'atteinte cardiaque ou rénale
- En cas de maladie cardiorénale, il faut privilégier un traitement de seconde ligne par iSGLT2 ou AR GLP-1

## Les inhibiteurs DPP-IV

TABLEAU 1 Gliptines commercialisées en Suisse					
Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	Nom commercial	Dosages disponibles	Adaptation fonction rénale	Combinaison avec la metformine	Combinaison avec un inhibiteur du SGLT2 (gliflozines)
Sitagliptine	Januvia	25,50 et 100 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DFGe &gt; 60: 50-100 mg/j</li> <li>• DFGe 30-45: 50</li> <li>• DFGe &lt; 30: 25 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• + metformine (Janumet)</li> <li>• + metformine retard (Janumet XR)</li> </ul>	+ ertugliflozine (Steglujan)
Saxagliptine	Onglyza	2,5 et 5 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DFGe &gt; 60: 5 mg/j</li> <li>• DFGe &lt; 45: 2,5 mg/j</li> <li>• non indiqué si dialyse</li> </ul>	+ metformine retard (Kombiglyze XR)	+ dapagliflozine (Qtern)
Linagliptine	Trajenta	5 mg	Pas d'ajustement nécessaire	+ metformine (Jentaduetto)	+ empagliflozine (Glyxambi)
Alogliptine	Vipidia	6,5, 12,5 et 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DFGe &gt; 60: 25 mg/j</li> <li>• DFGe 60-30: 12, 5 mg/j</li> <li>• DFGe &lt; 30: 6,25 mg</li> </ul>	+ metformine (Vipdomet)	
Vildagliptine	Galvus	50 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DFGe ≥ 50: 50 mg 2x/j</li> <li>• DFGe &lt; 50: 50 mg 1x/j</li> </ul>	+ metformine (Galvumet)	

## Effet comparatif des antidiabétiques sur l'Hb1Ac

General Class	↓ Fasting Plasma Glucose (mg/dl) (mmol/l)		↓ HbA1c (%)	Insulin	Lipids	Body Weight	Major Side Effects
Sulfonylureas	60-70	3.3-3.9	0.8-2.0	Increase	No effect	Increase	Hypoglycemia
Meglitinides	65-75	3.6-4.2	0.5-2.0	Increase	No effect	Increase	Hypoglycemia
Biguanide (Metformin)	50-70	2.8-3.9	1.5-2.0	Decrease	↓TG ↓LDL ↑HDL	Decrease	GI disturbances, Lactic acidosis (rare)
Thiazolidinediones Pioglitazone Rosiglitazone	60-80	3.3-4.3	1.4 -2.6	Decrease	↓ TG, -LDL ↑ HDL -TG ↓LDL ↑HDL	Increase	Fluid retention, Decreased Hb, Congestive heart failure, Fractures
α-Glucosidase inhibitors	25-30	1.9-2.2	0.5-0.7	No effect	No effect	No effect	GI disturbances
DDP-4 inhibitors	12-28	0.6 -1.5	0.5-0.8	Increase	No effect	No effect	Risk of pancreatitis (not proven)
SGLT2 Inhibitors	19-35	1.1-1.9	0.7-1.0	No effect	-TG ↑LDL -HDL	Decrease	Hypotension, Ketoacidosis, Genital Mycotic Infections, Hyperkalemia, Others (see package insert)

**GLP-1 RA : 0.5-1%**

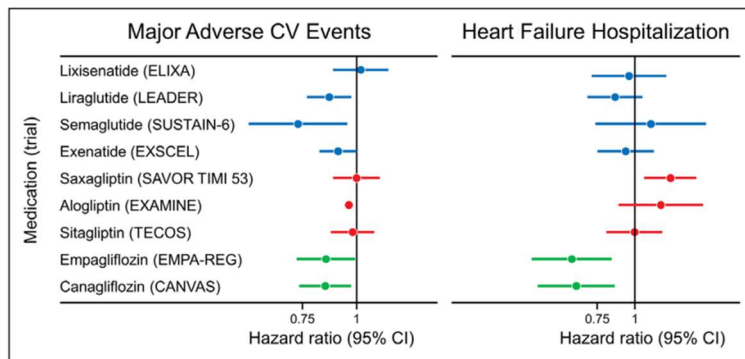
[www.endotext.org](http://www.endotext.org)

## Antidiabétiques et insuffisance rénale

**Figure 2**

CKD STAGE	1-2 (eGFR > 60 mL/min)	3a (eGFR 45-60 mL/min 50mL/min)	3b (eGFR 30-45mL/min)	4 (eGFR 15-30 mL/min)	5 Hemodialyse
Insulin		↓ dose			
Novonorm® Repaglinide	0.5-12 mg/j				
Januvia® Sitagliptin	50-100mg/j	50 mg/j		25 mg/j	
Trajenta® Linagliptin	5 mg/j				
Galvus® Vildagliptin	2x50 mg/j	1x50 mg/j			
Vipidia® Alogliptin	25 mg/j	12.5 mg/j		6.25 mg/j	
Onglyza® Saxagliptin	5 mg/j	2.5 mg/j			
Actos® Pioglitazone <sup>1</sup>	15-45 mg/j				
Starlix® Nateglinide	40-340 mg/j (120 mg/prise)		40mg/prise		
Bydureon® Exenatide <sup>2</sup>	2 mg/sem				
Victoza® Liraglutide <sup>2</sup>	0.4-18 mg/j				
Lyxumia® Lixisenatide <sup>2</sup>	10-20 mcg/j				
Trulicity® dulaglutide <sup>2</sup>	0.75-1.5 mg/sem				
Ozempic® Semaglutide <sup>2</sup>	0.25 à 1 mg/sem				
Glucophage® Metformin <sup>3</sup>	500-2550 mg/j	↓ Posologie max 1000 mg/j			
Invokana® Canagliflozin <sup>4</sup>	100-300 mg/j	100 mg/j			
Jardiance® Empagliflozin <sup>4</sup>	10 mg/j				
Forxiga® Dapagliflozin <sup>4</sup>	5-10 mg/j				
Diamicron® Gliclazide	30-120 mg/j				
Daonil® Glibenclamide	2.5-10 mg/j				
Amaryl® Glimepiride	1-8 mg/j				
Glucobay® Acarbose	50-300 mg/j				

<sup>1</sup> - Surveillance clinique du risque de rétention hydro-sodée  
<sup>2</sup> - Précaution: risque d'insuffisance rénale aiguë en cas d'effets indésirables digestifs (vomissements, diarrhée)  
<sup>3</sup> - Ne pas introduire la metformine si eGFR<60. Si eGFR<60, interrompre la metformine en cas de diarrhées, vomissements, déshydratation. Lors d'injection de produit de contraste interrompre 48h avant et jusqu'à 48h après. Contrôle de la créatinine x 3-6 mois si eGFR 45-60 et chaque 3 mois si eGFR 30-45.  
<sup>4</sup> - Sous traitement de SGLT2 inhibiteur (Jardiance, Invokana, Forxiga), contrôler la créatinine et la kaliémie 2 semaines après l'introduction ou la majoration de la dose si CKD G3a. Eviter la co-administration d'AINS (risque d'I, rénale et glc).



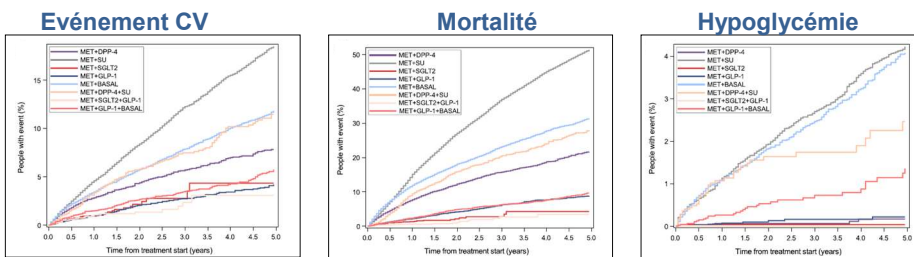
Dunlay et al.  
Circulation 2019



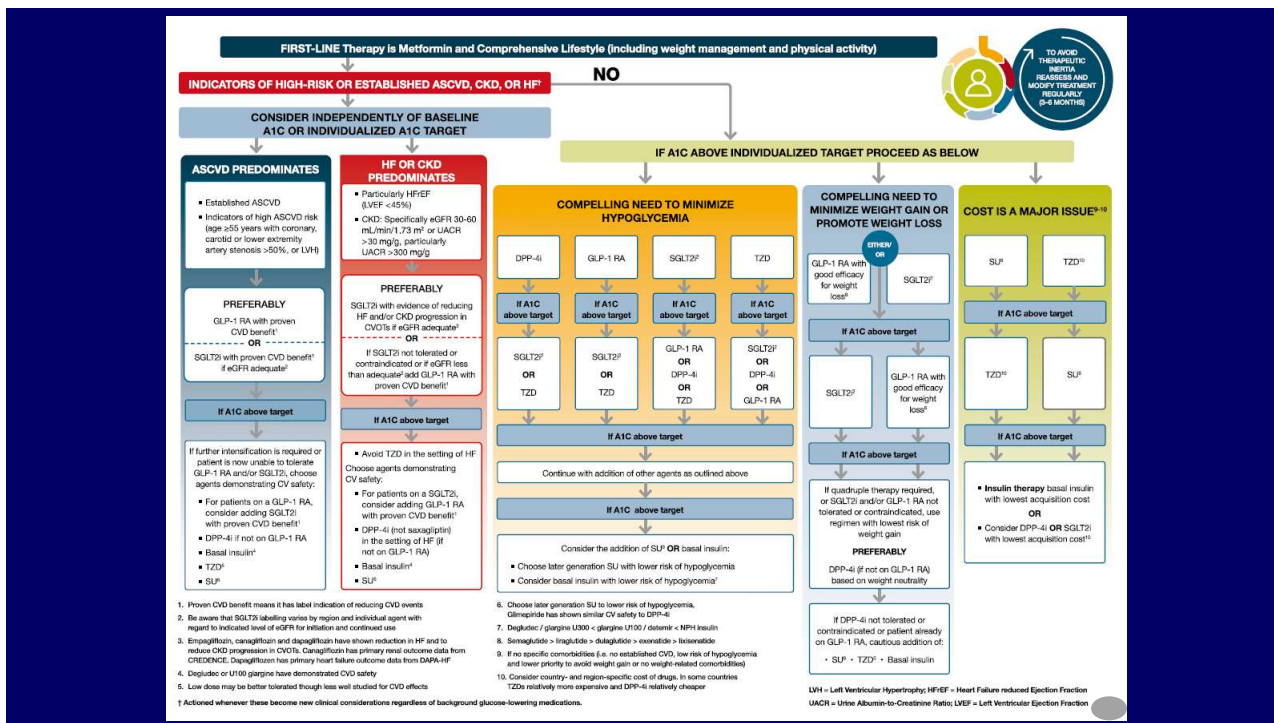
Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and All-Cause Mortality for Widely Used Antihyperglycemic Dual and Triple Therapies for Type 2 Diabetes Management: A Cohort Study of All Danish Users

Diabetes Care 2020

Analyses de données de 66 807 patients avec DT2 au Danemark

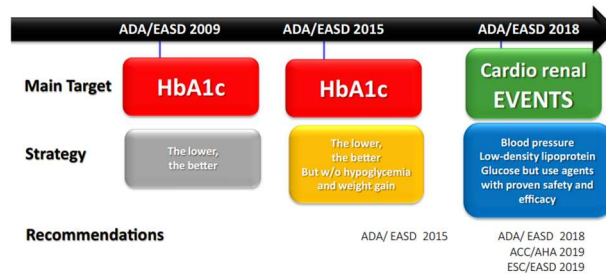


### Réduction événements CV, mortalité et hypoglycémie avec Metformine en association avec iSGLT-2 et/ou GLP-1 RA



## Changement de paradigme

- Changement de concept de la traditionnelle approche glucocentrique vers une approche centrée sur les aspects cardio-rénaux

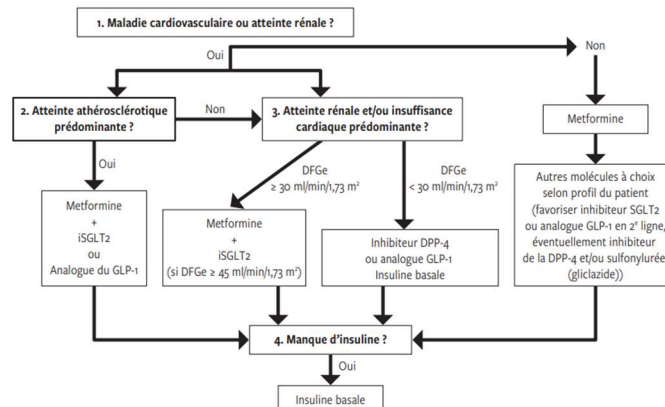


Drugs (2021)

Jacobos et al. Drugs 2021

**FIG 1** Les quatre questions importantes

DFGe: débit de filtration glomérulaire; DPP-4: dipeptidyl-peptidase 4; GLP-1: glucagon-like peptide-1; iSGLT2: inhibiteur du SGLT2; SGLT2: cotransporteur sodium-glucose de type 2.



Gariani et Jornayvaz. RMS 2022

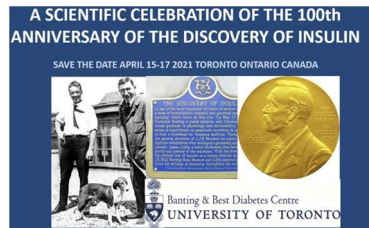
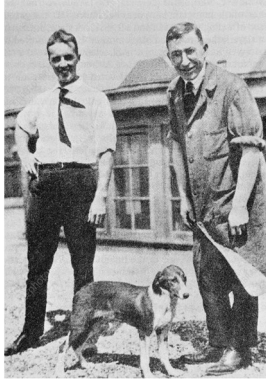
## Vignette clinique 2

- Patient de 50 ans
  - Diabète diagnostiqué en 2012
  - Adhérence difficile au traitement en raison d'effets secondaires multiples
  - A arrêté Metformine, Jardiance et Janumet XR
  - Crainte des aiguilles ++ : ne réalise pas de glycémie
  - BMI 27kg/m<sup>2</sup>
- Sous Onglyza (Saxagliptine) 5mg 1x/j et MHD
- Augmentation progressive de son HbA1C actuellement à 9%
- Se plaint de fatigue et de trouble érectile

## Question au spécialiste

- Quels sont les éléments qui doivent déclencher une proposition d'insuline ?
- Quels choix d'insuline sont pertinents en 2022 et pourquoi ?
  - Faut-il proposer des combinaisons avec des GLP-1 ?
- De quoi faut-il prendre soin au moment d'introduire de l'insuline, en particulier chez des personnes réticentes aux traitements injectables ?

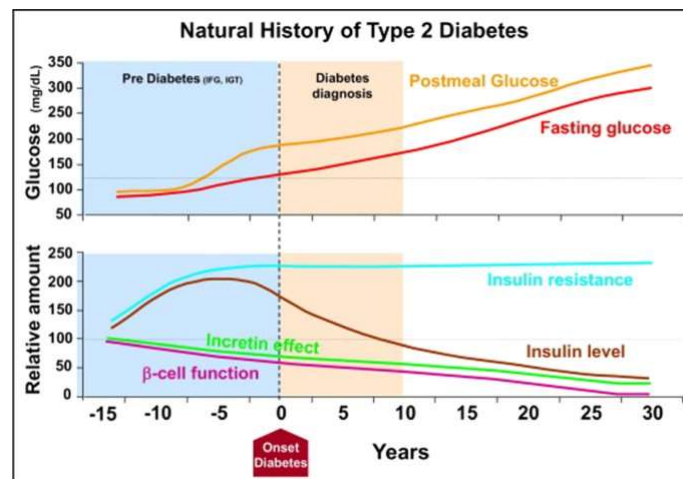
# Découverte insuline 1921



John Macleod in 1923.



James Collip as a graduate student, ca. 1914.  
© J. B. Collip Papers, Thomas Fisher Rare Book Library, University of Toronto



Ohishi et al. Hyper Res 2018

## Barrières perçues par les médecins/patients pour débiter une insulinothérapie

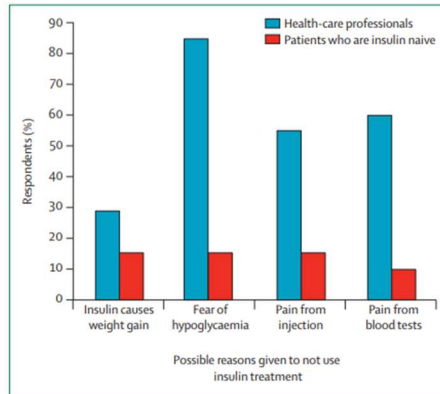
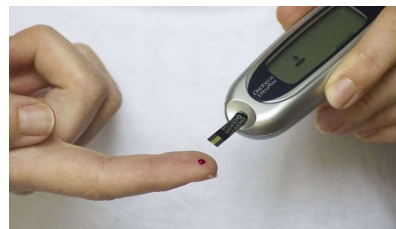


Figure 1: Reasons why health-care professionals and patients might refrain from starting insulin treatment

→ Inertie thérapeutique à l'introduction et à la majoration de l'insulinothérapie

Cahn et al. Lancet Endo Diab 2015



### Les signes de l'hypoglycémie



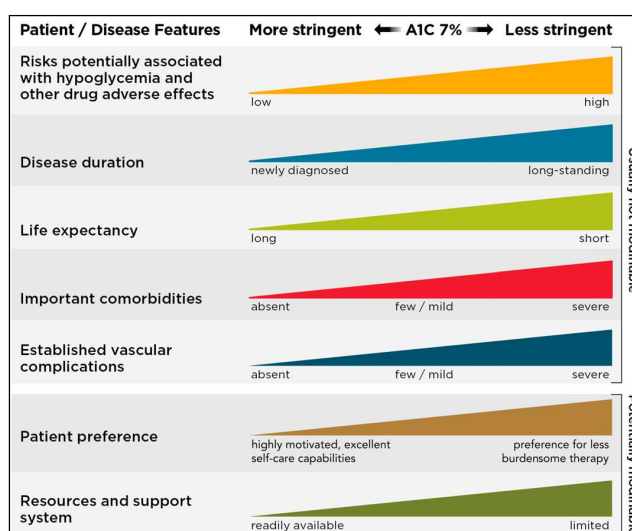
NOVEMBRE		NOVEMBRE	
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
13	14	15	16
17	18	19	20
21	22	23	24
25	26	27	28
29	30	31	

## Quand introduire une insulinothérapie



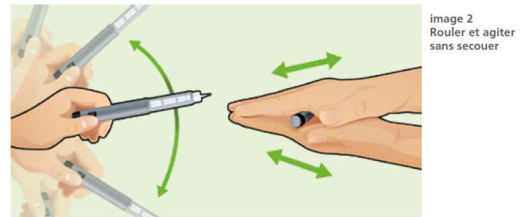
- Symptômes d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, nycturie, asthénie)
- Signes de catabolisme (perte de poids, cétose)
- Hb1Ac > 10% ou pics hyperglycémique  $\geq 16$  mmol/l
- l'insuline n'est jamais un mauvais choix
- Après stabilisation de la situation métabolique, décision du médecin de poursuivre ou non l'insuline

## Approche individualisée pour la cible glycémique



## Injection d'insuline en pratique

- Mettre le stylo d'insuline au réfrigérateur avant la 1<sup>e</sup> utilisation puis après utilisation le garder à T° ambiante à l'abri soleil ou chaleur
- Aiguille de 4 à 6 mm
- Uniquement Insulatard (NPH) doit être agitée avant l'injection car laiteuse



Vuignier et al. RMS 2021  
Recommandations suisses injection 2015

## Injection d'insuline en pratique (suite)

- Désinfecter la peau
- Piquer perpendiculairement et attendre 10 secondes
- Changer d'aiguille à chaque injection

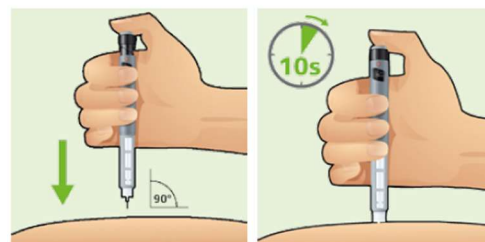


Image 3  
Injection verticale sans pli cutané.  
L'angle d'injection par rapport au corps est toujours de 90°  
(Lors de l'utilisation d'aiguilles de 8 mm, il peut être possible de former un pli cutané ou un angle d'injection de 45°)

Recommandations suisses injection 2015

## Rotation des sites d'injections

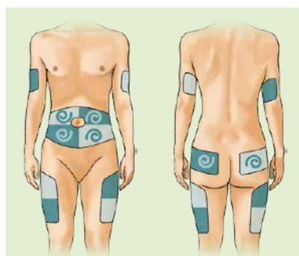
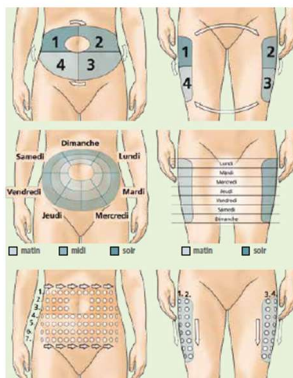


Image 11: Schéma de rotation abdominale avec des quadrants

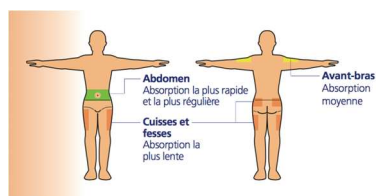
Varié les sites d'injection (risque de lipodystrophie) :

- paroi abdominale
- cuisses
- partie supérieure du bras
- fesses

Image 12  
Autres schéma de rotation sur l'abdomen et les cuisses [Cureu 2011]

Un schéma ayant fait ses preuves consiste à diviser les sites en quadrants (ou en moitiés pour les cuisses ou les fesses) et à utiliser un quadrant par semaine en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre

Chaque injection au sein d'un quadrant ou d'une moitié doit être espacée d'au moins 2-3 cm de façon à éviter de répéter le traumatisme de la piqûre au même site.



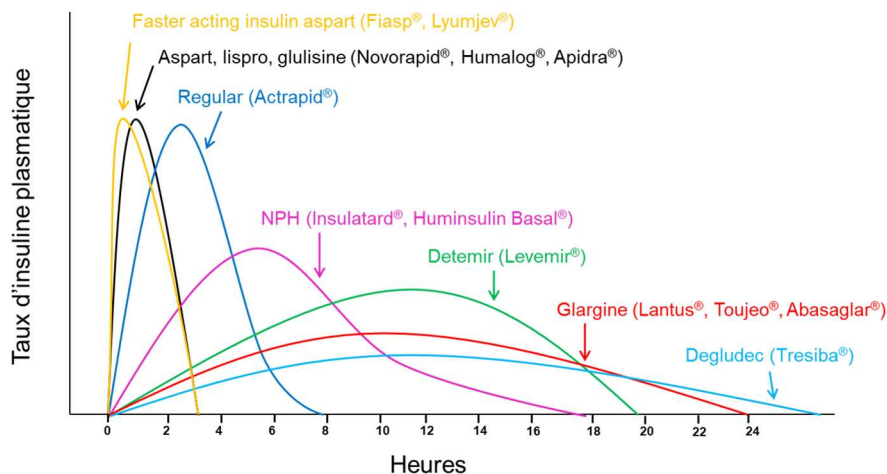
Recommandations suisses injection 2015

## Caractéristiques de l'insuline longue durée idéale

- Action > 24h
- Profil plat sans pic
- Taux d'absorption stable et reproductible
- Absence de variabilité intra- et inter-individuelle
- Faible risque hypoglycémie notamment nocturne
- Minimiser la prise de poids



## Est-ce que je prescris de l'insuline?



Dans les **phases aiguës** (décompensation) ou en cas de **doute sur le type de diabète**, on ne fait jamais faux avec l'insuline, quitte à changer ensuite.

49

## Insulines longue durée disponibles

- Insuline Glargine-100 Lantus ©



- Insuline Glargine Abasaglar ©

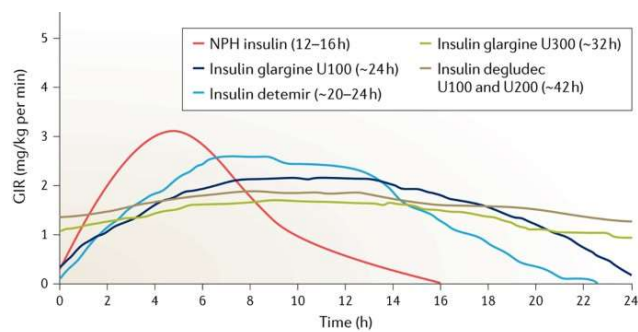


- Insuline Glargine-300 Toujeo ©



- Insuline Degludec Tresiba ©



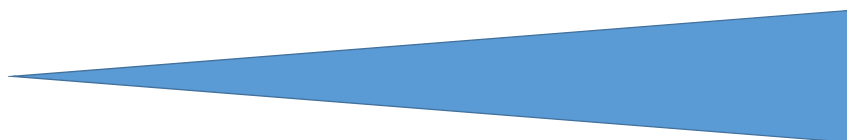


Nature Reviews | Endocrinology

- **Glargine-300** et **Degludec** ont un profil plus plat que **Glargine-100**
- **Degludec** présente moins de variabilité jour à jour que **Glargine-100** et **Glargine-300**

Mathieu et al. Nature Reviews Endocrinology 2017

## QUELQUES DONNEES COMPARATIVES



## NPH vs detemir ou glargine 100

---

- 8 études avec 2293 patients (**NPH vs detemir ou glargine 100**)

Pas de différences dans le contrôle glycémique (Hb1Ac)

Réduction hypoglycémies diurnes et nocturnes en faveur detemir et glargine 100

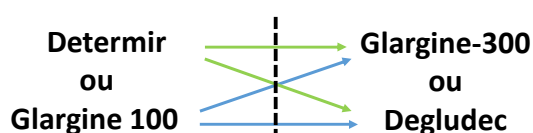
Pas de différence en terme de mortalité et morbidité (durée 48 semaines)

*Horvarth et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007*

## Glargine ou detemir vs glargine 300 ou Degludec

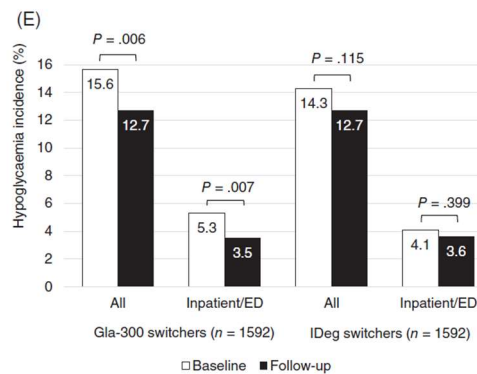
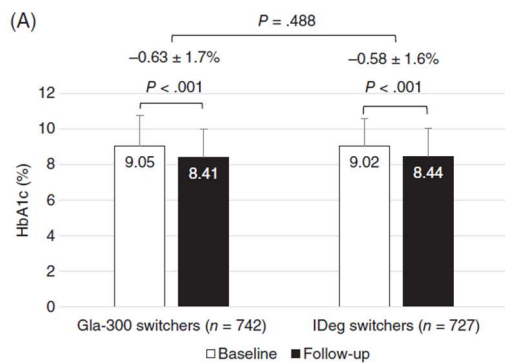
---

- Etude rétrospective observationnelle
- Dossier électronique USA
- 3184 patients DT2



- Matché pour âge, Hb1Ac, ttt, complications, durée du diabète, poids
- Critères de jugement Hb1Ac et hypoglycémie

Diabetes Obes Metab. 2018;20:2148–2158.



Sullivan et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2018

## Glagine 300 vs Degludec

- **Bright study (Gla-300 vs IDeg-100) :**

Contrôle glycémique similaire avec avec taux d'hypoglycémie similaire. durant l'étude mais légèrement moins avec Gla-300 durant la titration.

- **Conclude study (Gla-300 vs degludec U200)**

Pas de différence dans le taux global d'hypoglycémie.

Taux d'hypoglycémie symptomatique nocturne et hypoglycémie sévère plus faible dans groupe delgudec U200 dans la période de maintenance

Rosenstock et al. Diabetes Care 2018  
Phillis-Tsimikas et al. Diabetologia 2020

## Mélanges insuline basale/agoniste GLP-1

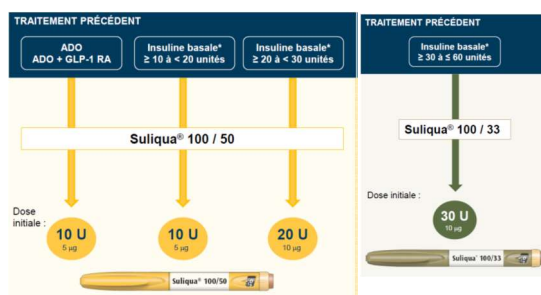
### Xultophy (insuline degludec/liraglutide) :

- Il s'agit d'un mélange à ratio fixe. 1 U du mélange correspond à 1 U d'insuline degludec et à 0.036 mg de liraglutide. Le stylo peut administrer jusqu'à 50 U.
- **En pratique, comment l'introduire :**
  - Si switch depuis une insuline basale, débiter avec 16 U.
  - Si ajout à un/des ADO, débiter avec 10 U.
  - Titrer les doses au maximum 2x/semaine.



### Suliqua (insuline glargine/lixisénatide) :

- Il s'agit d'un mélange à ratio fixe. 1 U du mélange correspond à 1 U d'insuline glargine et à 0.33 ug de lixisénatide (Suliqua 100/33, max 60U) ou à 0.5 ug de lixisénatide (Suliqua 100/50, max 40U).



57

## Association insuline basale et GLP-RAs



Degludec (Tresiba ©) + Liraglutide (Victoza ©)



Glargine-100 (Lantus ©) + Lixisénatide (Lyxumia ©)



Réduction prise de poids et épisodes d'hypoglycémies

Lingvay et al. Diabetes Care. 2018  
Simpson et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015

## Ryzodeg

---

- Mixte ultra lente et rapide
- 70% Degludec 30% Aspart
- 1 à 2 x/jour au repas

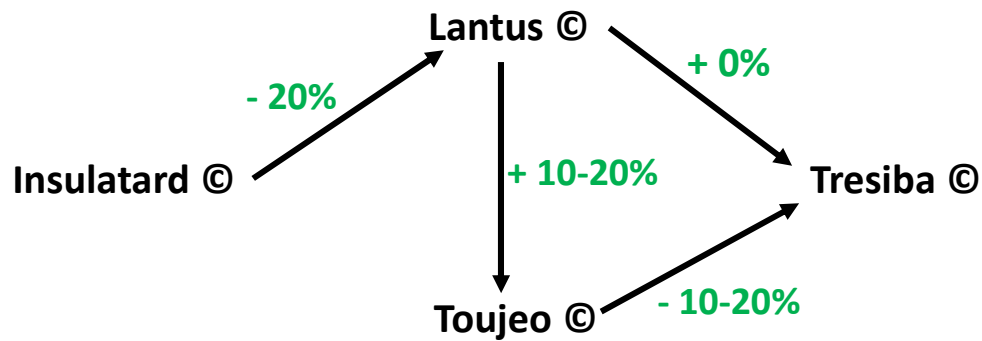


## ASPECTS PRATIQUES

---

## Switch Insuline

---



## Introduction et titration insulinothérapie

---

- 0.1 à 0.2 UI/kg/24h
- Augmentation de 2 à 4 U tous les 3 jours (Tresiba 3 jours minimum)
- Idéalement suivi du patient rapproché durant la phase de titration
- Avec cible glycémie à jeun entre 5 et 7 mmol/l
- Avec dose en moyenne dans le DT2 autour de 0.6 UI/kg/24h
- Réduction de 20% en cas d'hypoglycémie sévère

## Mise à jeun

---

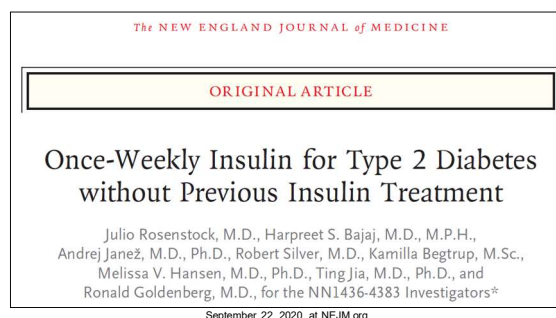
**Glargine 100 et 300, détémir** : même dosage, ou réduction de 10-20% (dès le matin même ou la veille si injection le soir)

**Degludec** : réduction de 25% (48h-) 72h avant l'opération

**ET LE FUTUR ?**

---



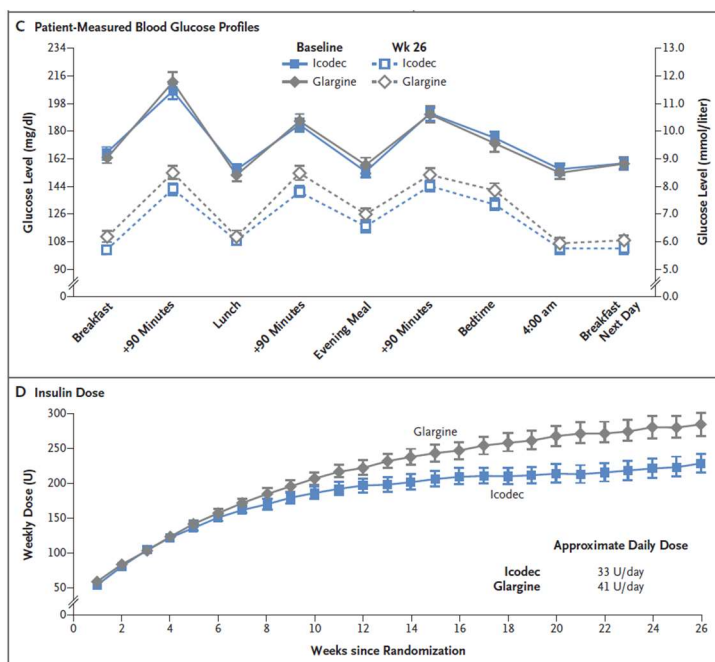
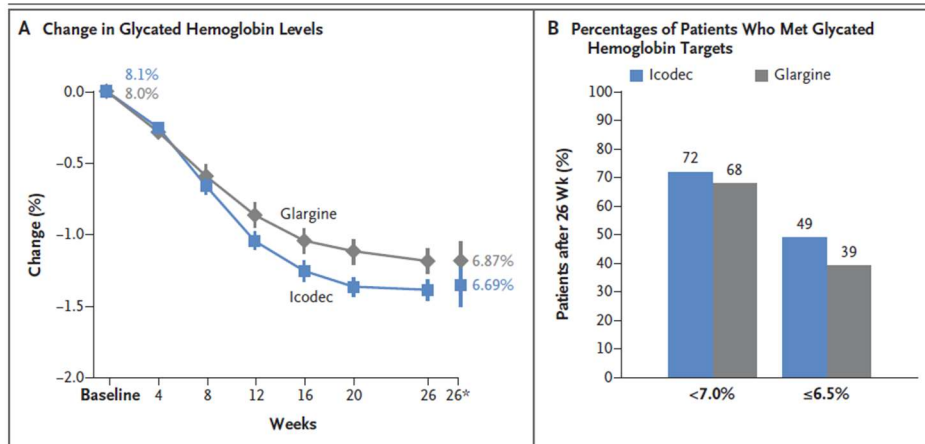


**Design :**

- Etude contrôlée double aveugle 26 semaines
- DT2 avec Hb1Ac 7.0-9.5% sous metformine ( $\pm$ iDPPIV), naïf insuline longue-durée
- Insuline icodec hebdomadaire vs Insuline glargine U100 quotidienne

**Table 1. Demographic and Baseline Characteristics (Full Analysis Set).\***

Characteristic	Icodec (N = 125)	Glargine (N = 122)	Total (N = 247)
Male sex — no. (%)	70 (56.0)	69 (56.6)	139 (56.3)
Age — yr	59.7 $\pm$ 8.2	59.4 $\pm$ 9.5	59.6 $\pm$ 8.9
Diabetes duration — yr	10.5 $\pm$ 8.4	8.8 $\pm$ 6.1	9.7 $\pm$ 7.4
Body weight — kg	89.7 $\pm$ 16.5	91.3 $\pm$ 15.7	90.5 $\pm$ 16.1
Body-mass index <sup>†</sup>	31.1 $\pm$ 4.9	31.4 $\pm$ 4.4	31.3 $\pm$ 4.6
Glycated hemoglobin level — %	8.09 $\pm$ 0.70	7.96 $\pm$ 0.65	8.02 $\pm$ 0.68
Fasting plasma glucose level — mg/dl	182 $\pm$ 42	180 $\pm$ 42	181 $\pm$ 42
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor use — no. (%)	59 (47.2)	56 (45.9)	115 (46.6)
Diabetes complications — no. (%)			
Any complication	27 (21.6)	22 (18.0)	49 (19.8)
Microvascular complication	22 (17.6)	15 (12.3)	37 (15.0)
Diabetic neuropathy	15 (12.0)	8 (6.6)	23 (9.3)
Diabetic retinopathy	4 (3.2)	5 (4.1)	9 (3.6)
Diabetic nephropathy	3 (2.4)	4 (3.3)	7 (2.8)
Other	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
Atherosclerotic cardiovascular disease	8 (6.4)	5 (4.1)	13 (5.3)
Other	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.6)



**Prise de poids**  
 Icodec +1.49kg  
 Glargine 100 + 1.56 kg

## Conclusions

---

- **Glargine-300** et **Degludec** sont associées à moins de risque d'hypoglycémie à contrôle glycémique égal par rapport à **Glargine-100**, **Detemir** ou **NPH**
- Prise de poids d'environ 2 à 3 kg en moyenne quelque soit choix insuline
- Bénéfice ajout GLP-1 RAs
- Eviter de retarder l'initiation de l'insulinothérapie

**Merci de votre attention**

## Hypoglycémie chez le patient diabétique

- Définie par une **glycémie < 3.9 mmol/l**
- Correction 15 g de sucre = 4 morceaux de sucre ou 1.5 dl de jus de fruit ou boisson sucrée (non light)
- ! Glucagon : ½ vie courte !!!  
→ donner du sucre dès le réveil!!!
- Si hypoglycémies à répétition, ressenti ↓ car disparition des symptômes adrénergiques (restent les signes neuroglucopéniques)
  - Autoriser des contrôles glycémiques plus élevés pendant quelques semaines pour permettre au seuil de sensibilité de s'élever à nouveau et réverser cette « **hypoglycemia unawareness** »

Tableau 1. Symptômes de l'hypoglycémie

<b>Symptômes adrénergiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudations</li> <li>• Palpitations</li> <li>• Anxiété</li> <li>• Faim</li> <li>• Nausées</li> </ul>
<b>Symptômes neuroglucopéniques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confusion</li> <li>• Difficultés de concentration</li> <li>• Faiblesse</li> <li>• Vision trouble</li> <li>• Troubles du langage</li> <li>• Somnolence</li> </ul>

Jornayvaz et al, Rev Med Suisse

## Facteurs de risque hypoglycémie

- Longue durée du diabète
- Traitement concomitant par sulfonylurées (penser à les stopper surtout chez patients âgées)
- Age
- Insuffisance rénale chronique
- Variabilité glycémique élevée
- Antécédent d'hypoglycémie sévère
- Dose > 0.5 U/kg/j

Vuignier et al. RMS 2021

## Quelques considérations

- **Type d'insuline** : l'absorption peut varier de jour en jour (de 25 à 50%!), surtout avec les insulines type NPH.
- **Taille du tissu sous-cutané** : plus il y en a, plus l'absorption est lente et inversement.
- **Débit sanguin local** : absorption augmentée par exercice musculaire, chaleur (bains, saunas), massage.

## Diabète et conduite automobile

Aucun risque	Pas de traitement par insuline, sulfonylurées ou glinides.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune mesure nécessaire de la glycémie avant le départ ou pendant le trajet</li> </ul>
Risque faible	Traitement par insuline analogue lente seule une fois par jour, ou par gliclazide ou glinides (aucune association de ces traitements)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de mesure nécessaire de la glycémie avant chaque départ</li> <li>• Avoir à disposition dans le véhicule des moyens de prévention de l'hypoglycémie (glucides) et un appareil de mesure de la glycémie</li> </ul>
Risque modéré	Traitement par insuline (autre qu'une insuline analogue lente, ou insuline analogue lente 1 x par jour combinée à des sulfonylurées ou des glinides ) et/ou traitement par sulfonylurées à action prolongée (p. ex. glibenclamide, glimépiride ou glibornuride).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesure de la glycémie avant le départ et au cours de trajets prolongés</li> <li>• Ne pas conduire si la glycémie est inférieure à 5 mmol/l</li> <li>• Avoir à disposition dans le véhicule des moyens de prévention de l'hypoglycémie (glucides) et un appareil de mesure de la glycémie</li> </ul>
Risque élevé	Survenue d'une hypoglycémie de degré II ou III au cours des 2 dernières années et/ou défaut de perception des hypoglycémies (score de Clarke de 4 ou plus).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation spécifique par un(e) spécialiste en endocrinologie/diabétologie (ou un autre spécialiste possédant des connaissances en diabétologie)</li> <li>• Après la survenue d'une hypoglycémie de degré II ou III, l'aptitude à conduire ne peut être attestée qu'à condition de procéder à une mesure continue de la glycémie (CGMS) ou à 6-8 mesures de la glycémie par jour pendant les deux années suivantes au moins.</li> </ul>

**Insuline analogue lente**  
= détémir, glargine, dégludec

**Selon directives de la SSED, 2017**

## Traitement anti-diabétiques à disposition

---

- Metformine
- Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)
- Les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1)
- Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4)
- Les sulfonylurées
- Insuline

## Metformine

---

Biguanine, expérience depuis 1957

- DM2 en première intention si pas de contre-indications
- insulinosensibilisateur périphérique et ↓ production hépatique glucose  
diminution de la mortalité CV ( UKPDS)
- non métabolisée par le foie, élimination rénale
- CI :IR (clearance < 45 (év. 30) ml/min, doses ↓ si < 60 ml/min) Insuf. hépatique  
Insuf. cardiaque sévère
- EII : digestifs acidose métabolique (rare)

## Utilisation de la Metformine

### TITRATION OF METFORMIN

1. Begin with low-dose metformin (500 mg) taken once or twice per day with meals (breakfast and/or dinner) or 850 mg once per day.
2. After 5–7 days, if gastrointestinal side effects have not occurred, advance dose to 850, or two 500 mg tablets, twice per day (medication to be taken before breakfast and/or dinner).
3. If gastrointestinal side effects appear as doses advanced, decrease to previous lower dose and try to advance the dose at a later time.
4. The maximum effective dose can be up to 1,000 mg twice per day but is often 850 mg twice per day. Modestly greater effectiveness has been observed with doses up to about 2,500 mg/day. Gastrointestinal side effects may limit the dose that can be used.
5. Based on cost considerations, generic metformin is the first choice of therapy. A longer-acting formulation is available in some countries and can be given once per day.

### Metformine au long cours : risque de déficit en vitamine B12 :

**Le déficit en vitamine B12 peut causer une neuropathie similaire à la neuropathie diabétique. Doser épisodiquement la vitamine B12 (1x/an?) et substituer de manière habituelle en cas de déficit.**

## Metformine et insuffisance rénale

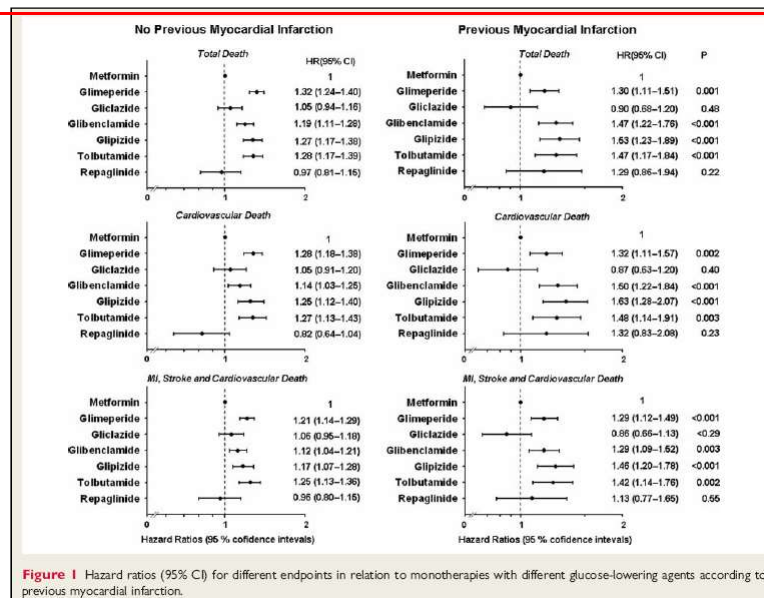
Table 1—Proposed recommendations for use of metformin based on eGFR

eGFR level (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	Action
≥60	No renal contraindication to metformin Monitor renal function annually
<60 and ≥45	Continue use Increase monitoring of renal function (every 3–6 months)
<45 and ≥30	Prescribe metformin with caution Use lower dose (e.g., 50%, or half-maximal dose) Closely monitor renal function (every 3 months) Do not start new patients on metformin
<30	Stop metformin

Additional caution is required in patients at risk for acute kidney injury or with anticipated significant fluctuations in renal status, based on previous history, other comorbidities, or potentially interacting medications.

# Sulfonylurées

## Sulfonylurées et coeur





## Sulfonylurées

Mécanisme action : stimule la sécrétion d'insuline

CI : Insuffisance rénale (clearance < 40 ml/min) Insuffisance hépatique sévère

EII : prise de poids, hypoglycémie

Dosage : Gliclazide (Diamicron MR®) 30 mg/j, à augmenter jusqu'à 120 mg/j Glimépiride (Amaryl®) Glibenclamide (Daonil®)

## Sulfonylurées

**Tableau 2.** Propriétés pharmacocinétiques des principales sulfonylurées de seconde génération disponibles en Suisse  
a Courte : < 12 heures ; Intermédiaire : 12-24 heures ; Longue : > 24 heures  
b Dose quotidienne avec la formule MR : 30-120 mg.

Principe actif	Dose quotidienne (mg)	Durée d'action <sup>a</sup>	Métabolites actifs	Voie d'élimination principale
Glibenclamide	2,5-15	Intermédiaire à longue	Oui	Bile ≈ 50%
Glimépiride	1-6	Intermédiaire	Oui	Urine ≈ 80%
Gliclazide	40-320 <sup>b</sup>	Intermédiaire	Non	Urine ≈ 65%
Glibornuride	12,5-75 mg	Intermédiaire	Non	Urine ≈ 65%

= Daonil, ...

= Amaryl, ...

= Diamicron, ...

= Glutril

Revue Médicale Suisse, 2006