

2^{ème} Journée régionale sur les produits de santé
Bon usage et bonnes pratiques d'utilisation
organisée par l'OMéDIT et
le Centre Régional de Pharmacovigilance
de la région Centre Val de Loire

VERS UNE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
OPTIMALE DU DIABETE

Mardi 2 Octobre 2018
de 9h00 à 17h30 à TOURS



Aucun conflit d'intérêt

Effets indésirables des nouveaux antidiabétiques

Dr. Dominique Hillaire-Buys MD, PhD
CRPV Occitanie-Est (Montpellier)

Département de Pharmacologie Médicale et toxicologie

Quelques « mises au point!! »

- Titre: « Nouveaux antidiabétiques »
- *Plutôt « anti-hyperglycémiants non insuliniques »*
- Que sont les « **nouveaux** » par rapport aux *anciens* ?
- Comprendre leur *interdépendance* par rapport :
- **A la chronologie:**
 - *des AMM, des découvertes des cibles et de leurs associations variables au cours du « temps »*
- *Aux poly thérapies*
- *Par rapport aux facteurs de risque du patient*

Rappel des différents incrétinomimétiques (en France)

		Analogues GLP-1				Inhibiteurs DPP4 (Gliptines)					
Mol.	Nom commercial	Byetta	Bydureon	Victoza	Trulicity	Onglyza	Komboglyze	Galvus	Eucreas	Januvia Xelevia	Janumet Velmetia
	DCI	<i>Exenatide LI</i>	<i>Exenatide LP</i>	<i>Liraglutide</i>	<i>Dulaglutide</i>	<i>SAXA</i>	<i>SAXA + MET</i>	<i>VILDA</i>	<i>VILDA + MET</i>	<i>SITA</i>	<i>SITA + MET</i>
	Dosage	5 ou 10 µg	0,75 ou 1,5 mg	6 mg/ml	0,75-1,5	5 mg	2,5 mg 1 g	50 mg	50 mg 0,85-1 g	25, 50 ou 100 mg	50 mg 0,85-1g
Posologie usuelle		5 µg -10µg x 2/j	0,75 - 1,5 mg /semaine	1,2 mg/j	0,75-1,5 /semaine	5mg x 1/j	2,5mg x 1/j 2,5mg x 2/j	100 mg/j	50 mg x 2/j	100 mg/j	50 mg x 2/j
Date de l'AMM (EMA)		09/2006	06/ 2011	07/2009	11/2014	10/2009	11/2011	09/ 2007	11/2007	03/2007	07/2009
Date Commercialisation France		04/2008	06/ 2015	03/2010	01/2016	09/2010	11/2012	08/ 2008	09/ 2009	03/ 2008	09/ 2009
Indications	Monoth	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Bith.	+ MET + SU + INS (NR)	+ MET + SU	+MET +SU + INS bas	+MET +SU + INS bas	+ MET + SU + INS	+ SU + INS	+ MET + SU + INS	+ SU + INS	+ MET + SU + INS	+ SU + INS
	Trith.	+ MET + SU + MET + INS	+ MET + SU	+MET + SU +MET + INS	non	+ MET + SU ou + MET + INS	non	+ MET + SU + MET + INS	non	+ MET + SU + MET + INS	non

- XULTOPHY (liraglutide 3,6mg/mL+ insuline degludec 100UI/mL
- Saxenda® (liraglutide 3 mg/j indication obésité EMA)

Principaux effets indésirables « documentés »

		EXE Li	EXE LP	LIRA	DULA	SAXA	SAXA + MET	VILDA	VILDA+ MET	SITA	SITA+ MET
Effets « classes »	Hypersensibilité	+/-	point d'injection	+/-	+	Angio-Oédèmes					
	Hypoglycémie	Risque majoré avec les SU et glinides									
	Troubles GI	Dyspepsie, nausées, vomissements Obstruction digestive, Iléus									
	Pancréatites	Risque difficile à différencier « du terrain » pour certains médicaments, diminution vi									
	Hépatites (cholestase)	Modification clairance biliaire, multiplication des cholangiocytes									
	Acidose lactique						X		X		X
	IRA	Effet dose-dépendant, pré Plausibilité pharmacologique +++									
Effets « sous-classes »?	Infections	Moins documenté pour les analogues GLP-				X	X	X	X	X	X
	Pemphigoides Bulleuses	Moins documenté pour les analogues GLP-				X	X	X	X	X	X
	Troubles musculo-squelettiques					x	x	x	x	X	X
	Anticorps	X	X	X	X						
	Néoplasies thyroïdiennes	x	x	x	x						
	Cancer pancréatique	x	x	x	x			x	x	x	x

CLASSE: INCRETINOMIMETIQUES

Principaux effets indésirables « documentés » « **Associations plus « à risque »** »

					SAXA	SAXA + MET	VILDA	VILDA+ MET	SITA	SITA+ MET	
Attention: risque augmenté avec IEC/Sartans/Inh neuropeptidase					Angio-Oédèmes						
Hypoglycémie		Risque majoré avec les SU et glinides									
Attention: ne pas utiliser les antagonistes dopaminergiques pour traiter les troubles digestifs!!! ↑ Risque d'obstruction digestive					diarrhée, constipation, nausées, vomissements Obstruction digestive, Iléus						
Attention: l'IRA augmente le risque d'acidose lactique					le à différencier « du Plausibilité ph: on clairance biliaire, Plausibilité ph: la cholestase augmente le risque de « pancréatite » Facteur de risque supplémentaire « co-prescription « statines »					X	
Attention: l'IRA augmente le risque d'acidose lactique					Effet dose-dépendant, présence de RC au GLP-1 et diminution de la PG Plausibilité pharmacologique +++						
Effets « sous-classes »?	Infections	Moins documenté pour les analogues GLP-1				X	X	X	X	X	X
	Pempfigoïdes Bulleuses					X	X	X	X	X	X
	Troubles musculo-squelettiques					x	x	x	x	X	X
	Anticorps	X	X	X	X						
	Néoplasies thyroïdiennes	x	x	x	x						
	Cancer pancréatique	x	x	x	x		x	x	x	x	

CLASSE: INCRETINOMIMETIQUES

Principaux effets indésirables « documentés » « Associations plus « à risque »

		EXE Li	EXE LP	LIRA	DULA	SAXA	SAXA + MET	VILDA	VILDA+ MET	SITA	SITA+ MET
Effets « classes »	Hypersensibilité		point d'injection			Angio-Oédèmes					
	Hypoglycémie	Risque majoré avec les SU et glinides									
	Troubles GI	Dyspepsie, nausées, vomissements Obstruction digestive, Iléus									
	Pancréatites	Risque difficile à différencier « du terrain » pour certains médicaments Plausibilité pharmacologique +++									
	Hépatites (cholestase)	Modification clairance biliaire, Multiplication des cholangiocytes Plausibilité pharmacologique +++									
	Acidose lactique						X		X		X
	IRA	Effet dose-dépendant, présence de Rc au GLP-1 et diminution de la FG Plausibilité pharmacologique +++									
Effets « sous-classes »?	Infections	Moins documenté pour les analogues GLP-1				X	X	X	X	X	X
	Pemphigoïdes Bulleuses					X	X	X	X	X	X
	Troubles musculo-squelettiques					Risque augmenté avec « statines »					X
	Anticorps	X	X	X	X	Données manquantes: Evaluation du risque d'inefficacité en cas d'Ac élevés					
	Néoplasies thyroïdiennes	X	X	X	X	Moins documenté avec les iDPP4					
	Cancer pancréatique	X	X	X	X			X	X	X	X

CLASSE: INCRETINOMIMETIQUES

Incrétinomimétiques Effets pancréatiques

Découverte de l'exendine-4

Découverte des iDDP4

AMM aGLP1 (exenatide)

AMM iDPP4 (sitagliptine)

1993

1998

2005

2006

2007

2008

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

Grands EC et méta-analyses d'EC : NS pour Pancréatites A

**Nombreuses études animales contradictoires
11 études observationnelles, 1 positive**

Etude cas-non cas^{Elashoff} : $ROR_{\text{sita-exa}} = 10,0$

Etude animale^{Butler} : Pancréatites A et métaplasies chez le rat diabétique exposés

FDA : 36 cas de Pancréatites A sous exenatide (2 décès) puis 88 cas sous sitagliptine
→ info. dans RCP

Classe « Inhibiteurs des SGLT2 » ou « Gliflozines »

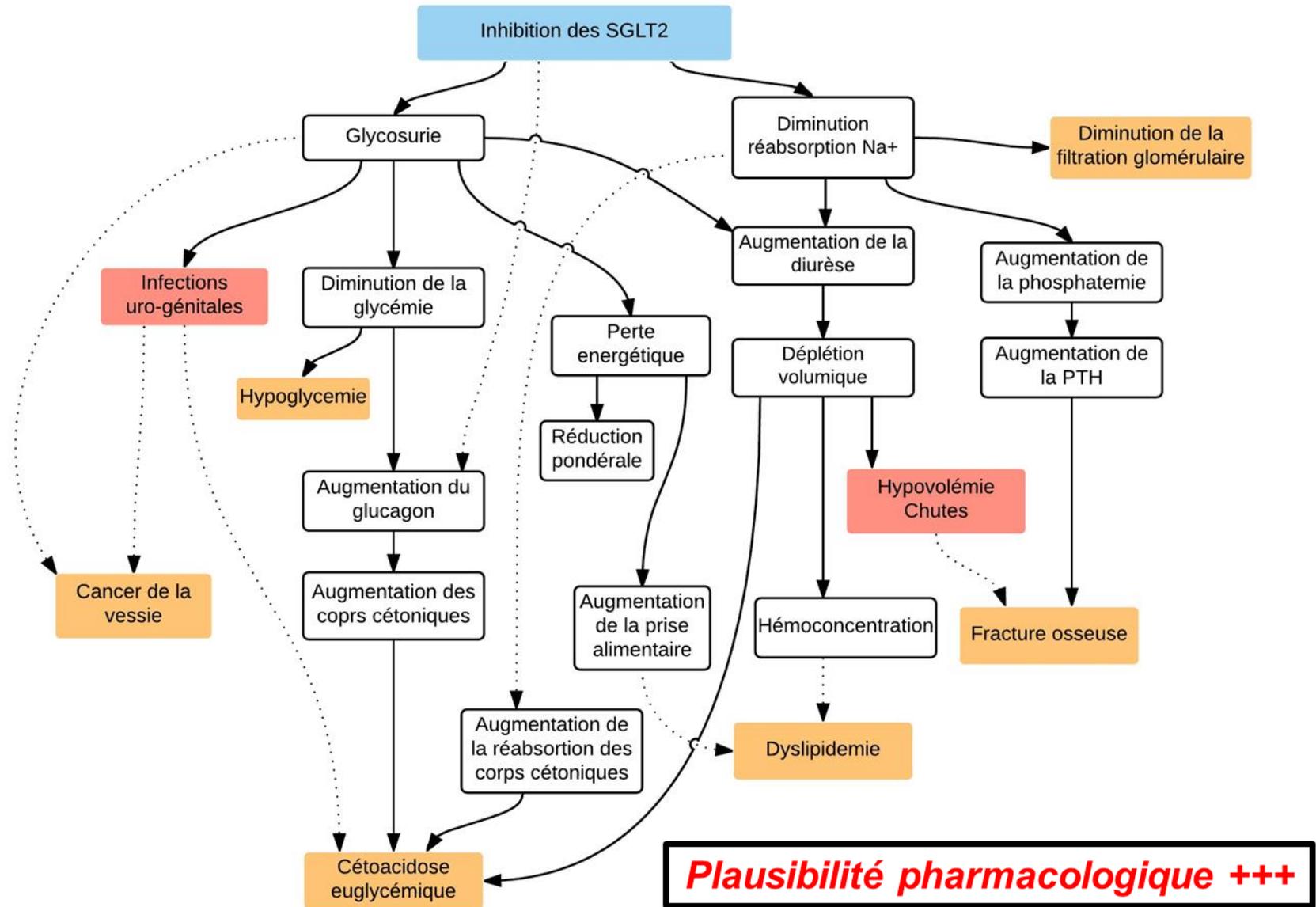
- Effet antihyperglycémiant principalement lié à une **inhibition de la réabsorption tubulaire du glucose** (augmentation de la glycosurie)
- Inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT-2) au niveau du tubule rénal.

Commercialisé dans de nombreux pays dans le monde et en Europe (pas encore en France)

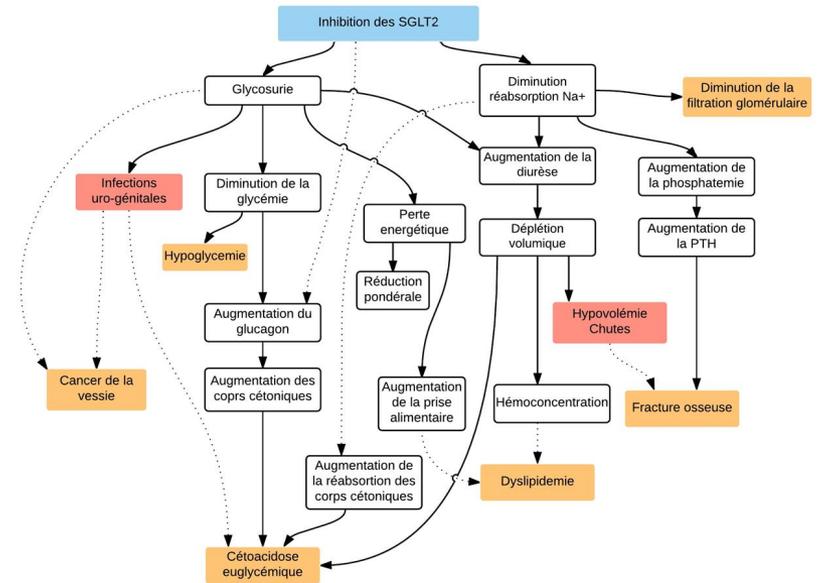
❖ ***Une « sélectivité » toute relative!!!***

Médicament	Dosages (mg)	Cmax (μM)	IC 50 SGLT1 (μM)	Ratio IC50 SGLT1/Cmax
EMPA	10-25	0,2-0,6	8,3	41-14
DAPA	10-20	0,5-0,7	1,4	3-2
CANA	100-300	2,5-7,8	0,7	0,3-0,1

Effet indésirables potentiels (signaux de pharmacovigilance)



Gliflozines



- Effets à long termes à préciser
- Déplétion volumique
- Acidocétoses euglycémiques
- Infections urogénitales, graves ? « Gangrène de Fournier »
- Insuffisance rénale (cana, dapa) ?
- Amputations, fractures osseuses (cana) ?
- Cancers vessie, sein, prostate (dapa) ?

Données comparatives sur le risque des anti-hyperglycémiant non insuliniques

ND	Neutre	Metformine	SU	Glinides	Inh. α gluco.	TZD		Incretin-based		iSGLT2
						Rosi.	Pio.	iDPP4	aGLP1	
++ : avantage										
-- : désavantage										
Recul depuis l'AMM (années)		58	48	19	23	17	17	11	11	5
Baisse HbA1c		1,2%	1%	1%	0,6%	0,8%	0,8%	0,8%	1%	0,7%
Poids		++	-	-	+	--	--	0	++	++
Hypoglycémies		++	--	-	++	+	+	+?	+?	+
Tolérance GI (N/V)		--	+	+	--	+	+	+	--	+
Insuffisance cardiaque		+?	0	0	0	--	--	-?	0	+?
Evénements CV		++	-			--	+?	0	++?	++?
K Thyroïde		+?						0	- variable	
K pancréas/VD		+ ?						-?	-?	
K Vessie/VU		+?				+	++			+

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

SORTEZ MAINTENANT
UNE FEUILLE ET UN CRAYON
POUR VOIR LES DONNÉES
QUE VOUS AVEZ RETENUES

