

# La prise en charge du diabète à partir de cas cliniques

MARIE-JOSÉE DUPUIS

INTERNISTE, HÔTEL-DIEU DE LÉVIS

# Conflits d'intérêt

- ▶ Honoraires pour conférences:
  - ▶ Astra Zeneca, Boehringer, Eli Lilly, Merck, Sanofi
- ▶ Conseil consultatifs:
  - ▶ Astra Zeneca, Eli Lilly

# Objectifs

- ▶ Choisir l'agent de 2e ligne le plus approprié pour son patient:
  - ▶ Insuffisance rénale
  - ▶ Évidences cardio-vasculaires
  - ▶ Accessibilité
- ▶ Appliquer les messages principaux des lignes directrices de pratique clinique canadiennes de 2018

# Cas 1: M Boucher

## Homme de 54 ans

- ▶ DB type 2 depuis 10 ans
  - ▶ MIC négative
  - ▶ Pas d'ophtalmopathie
  - ▶ Pas de neuropathie
- ▶ AVC sylvien D il y a 2 ans avec récupération complète
- ▶ DLP
- ▶ HTA
- ▶ Tabac cessé il y a 2 ans


## Liste de médicaments

- ▶ Metformine 1gr bid
- ▶ Rosuvastatin 20 mg id
- ▶ Périndopril 8 mg id
- ▶ ASA 80 mg id

## Autres paramètres:

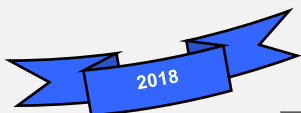
IMC 27, TA 125/78  
Hba1c: 7,6 %  
LDL 1,8  
Créatinine 78

# Cibles d'A1C

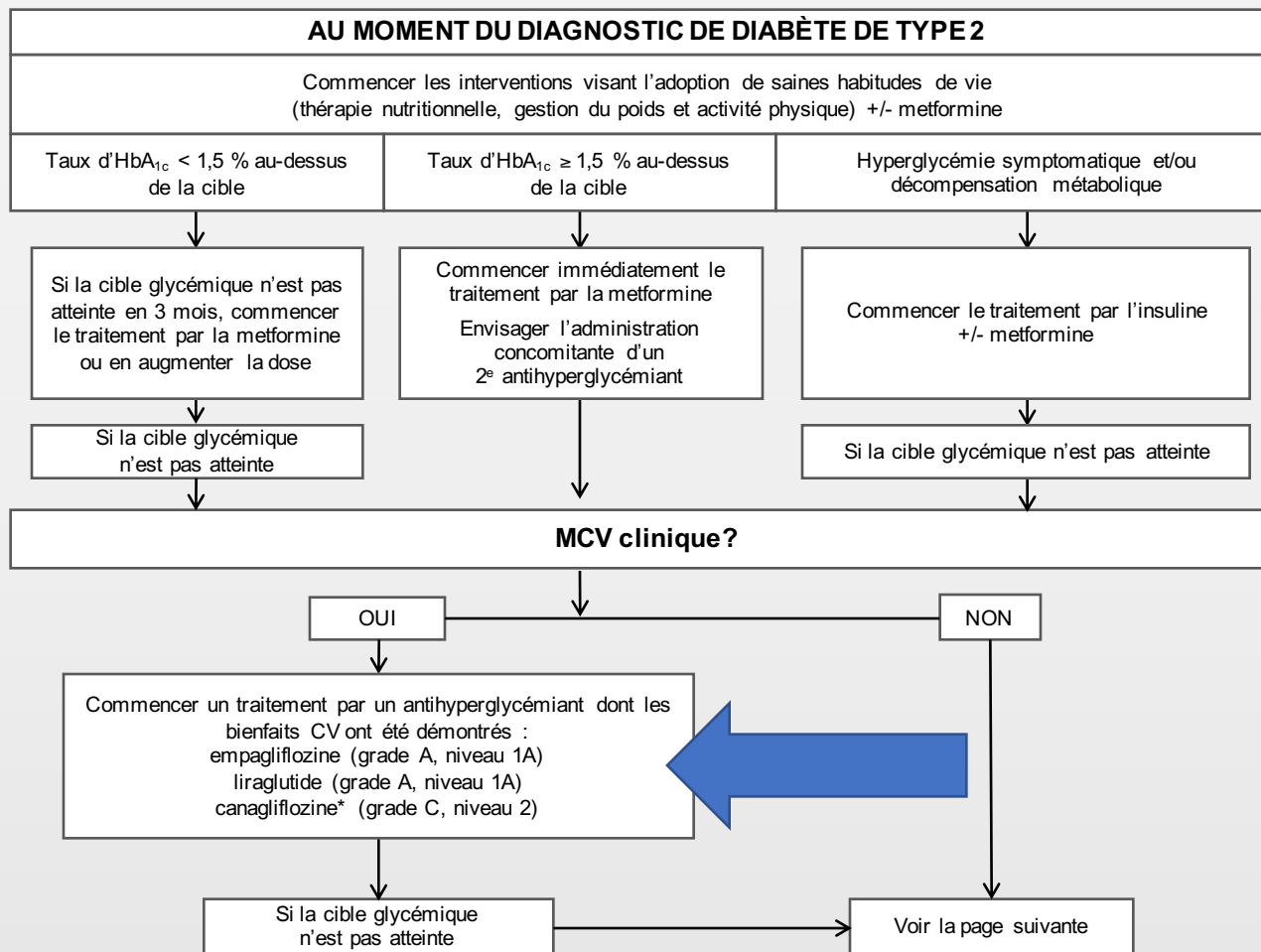
<b>≤6.5</b>	Adultes avec diabète de type 2 afin de réduire le risque d'IRC et de rétinopathie <b>si à faible risque d'hypoglycémie*</b>
<b>≤7.0</b>	<b>LA PLUPART DES ADULTES AVEC DIABÈTE DE TYPE 1 OU TYPE 2</b>
<b>7.1</b>  <b>8.5</b>	<b>7.1-8.0%: Dépendance fonctionnelle*</b> <b>7.1-8.5%:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglycémie sévère récurrente et/ou non perception de l'hypoglycémie</li> <li>• Espérance de vie limitée</li> <li>• Personne âgée frêle et/ou avec démence**</li> </ul>
Éviter A1C plus élevée pour minimiser le risque d'hyperglycémie symptomatique et les complications aiguës et chroniques	
Fin de vie	Mesure de l'A1C non recommandée. Éviter hyperglycémie symptomatique et toute hypoglycémie

\*Selon la classe de médication antihyperglycémique utilisée et les caractéristiques de la personne

\*\* Voir le chapitre sur le Diabète et les personnes âgées



**INTERVENTIONS VISANT L'ADOPTION DE SAINES HABITUDES DE VIE**

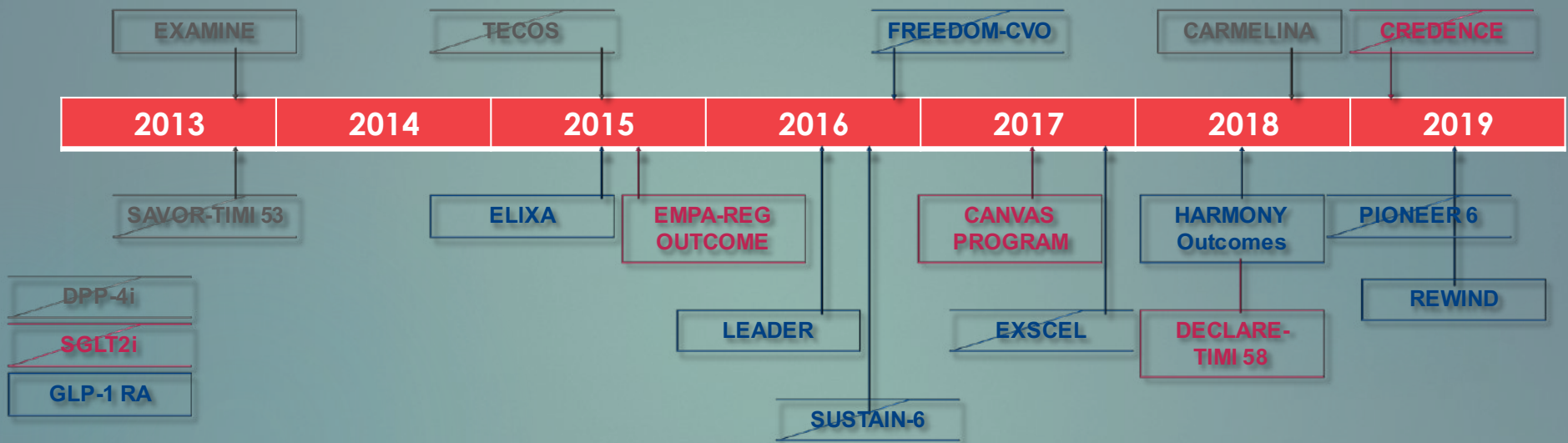


CV : cardiovasculaires; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée; MCV : maladie cardiovasculaire

\* Éviter chez les patients ayant déjà subi une amputation d'un membre inférieur.

Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada.* Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S1-S325.

# Plus de 140 000 diabétiques type 2 étudiés depuis 15 ans



# Données probantes sur les effets cardiovasculaires des antihyperglycémiant

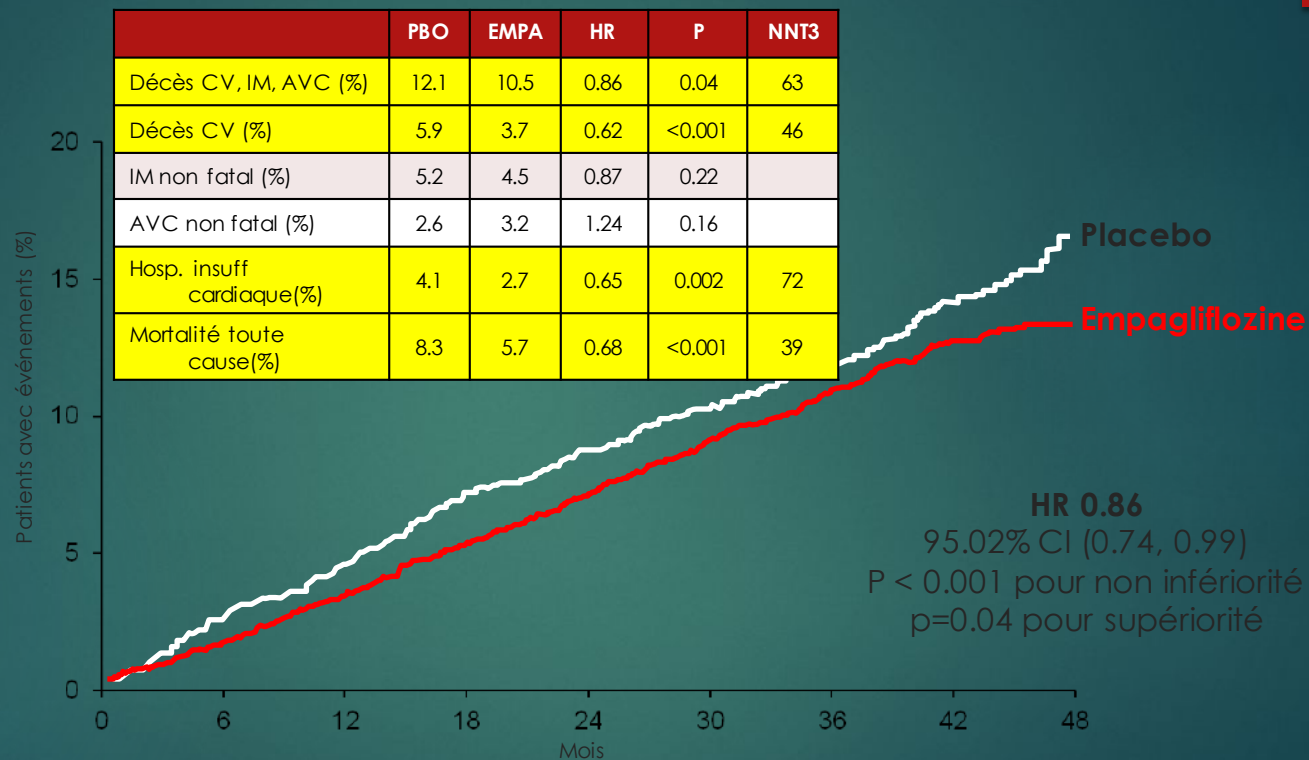
RRI (IC À 95 %)	PARAMÈTRES PRINCIPAUX		PARAMÈTRES SECONDAIRES			
	Décès d'origine CV, IM non mortel, AVC non mortel	Décès d'origine CV, hosp. pour insuffisance cardiaque	Décès d'origine CV	IM non mortel	AVC non mortel	Hosp. pour insuffisance cardiaque
<b>EMPA-REG OUTCOME</b>	0,86 (0,74, 0,99) p=0,04 pour la supériorité	NA	0,62 (0,49, 0,77) p<0,001	NS	NS	0,65 (0,50, 0,85) p=0,002
<b>CANVAS</b>	0,86 (0,75, 0,97) p=0,02 pour la supériorité	NA	NS	NS	NS	0,67 (0,52, 0,87) Valeur-p non disponible
<b>DECLARE</b>	NS	0,83 (0,73, 0,95) p=0,005	NS	NS	NS	0,73 (0,61, 0,88) Valeur-p non disponible
<b>LEADER</b>	0,87 (0,78, 0,97) p=0,01 pour la supériorité	NA	0,78 (0,66, 0,93) p=0,007	NS	NS	NS
<b>REWIND</b>	0,88 (0,79, 0,99) p=0,026 pour supériorité	--	NS	NS	0,76 (0,61, 0,95) p=0,017	NS
<b>SUSTAIN-6</b>	0,74 (0,58, 0,95) p=0,02 pour la supériorité	NA	NS	NS	0,61 (0,38, 0,99) p=0,04	NS

1 Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. 2 Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. 3 Wiviott SD et al. *N Engl J Med* 2018;DOI:10.1056/NEJMoa1812389. 4. Marso S et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. 5. Marso S et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.



# L'empagliflozine a diminué les événements CV

Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal



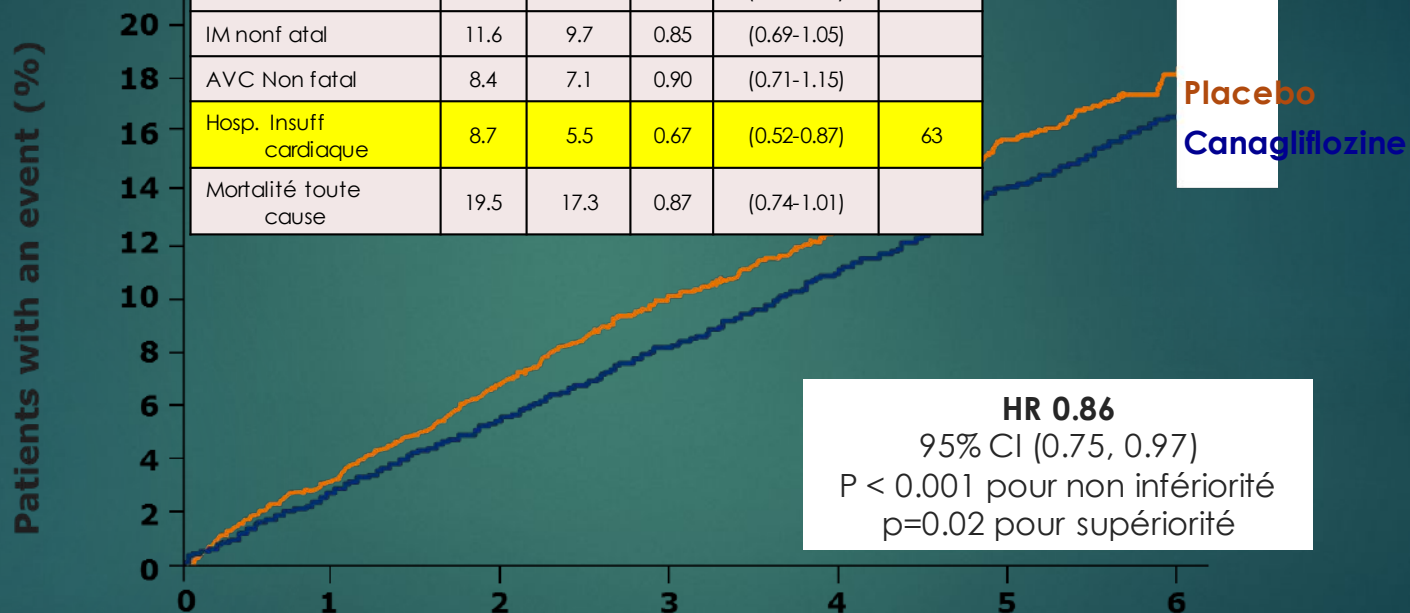
Nbre de patients

Empagliflozine	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

# La canagliflozine a diminué les événements CV

## Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal

Résultat (par 1000 pt-année)	PBO	CANA	HR	P ou 95% IC	NNT 5
Décès CV, IM, AVC (%)	31.5	26.9	0.86	0.02	44
Décès CV	12.8	11.6	0.87	(0.72-1.06)	
IM non fatal	11.6	9.7	0.85	(0.69-1.05)	
AVC Non fatal	8.4	7.1	0.90	(0.71-1.15)	
Hosp. Insuff cardiaque	8.7	5.5	0.67	(0.52-0.87)	63
Mortalité toute cause	19.5	17.3	0.87	(0.74-1.01)	

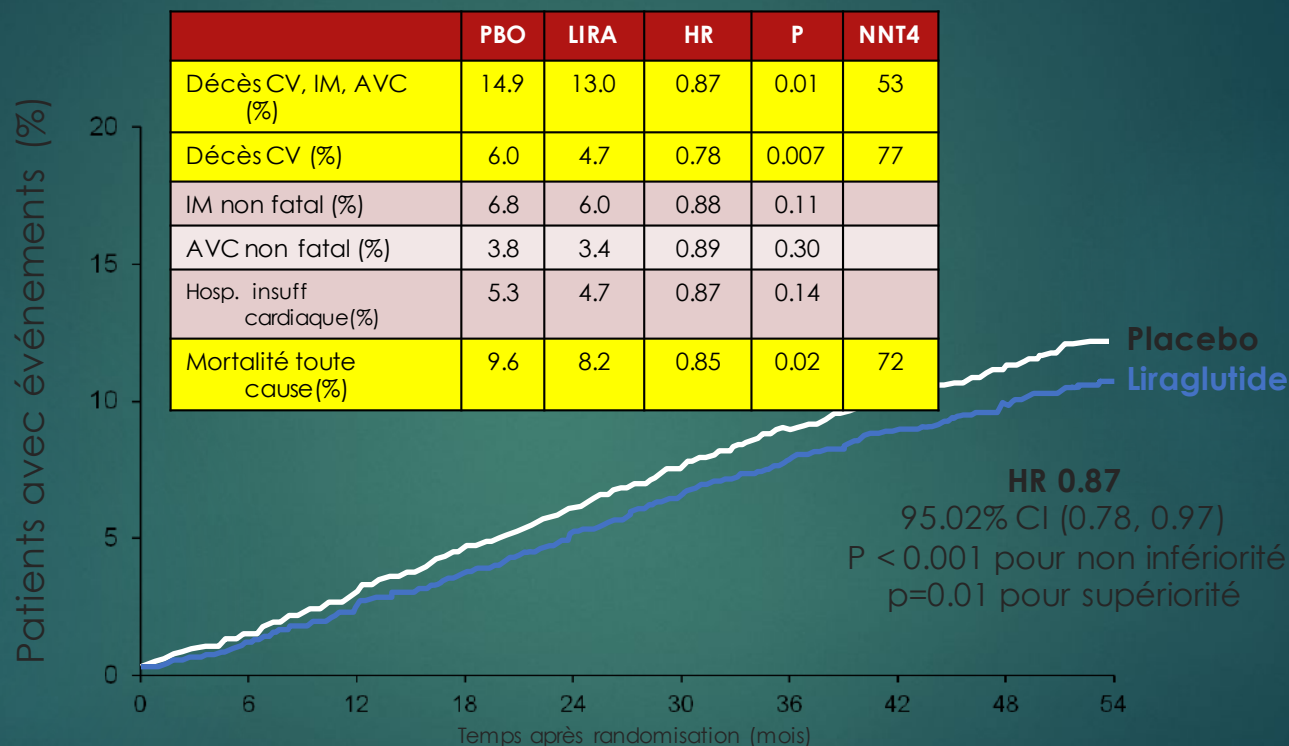


Nombre de patients

Canagliflozine	5795	5566	4343	2555	2460	2363	1661
Placebo	4347	4153	2942	1240	1187	1120	789

# Le liraglutide a diminué les événements CV

## Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal



Patients à risque

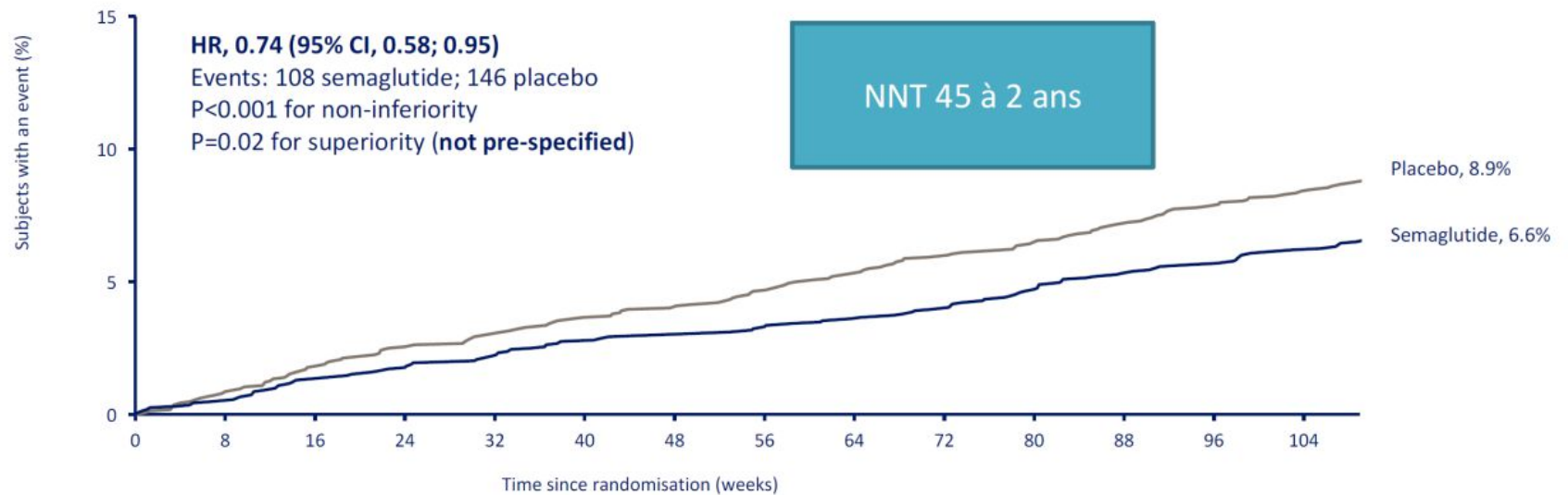
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407



Qu'en est-il depuis 2018?

# SUSTAIN 6: PARAMÈTRE CV COMPOSÉ

TEMPS JUSQU'À LA PREMIÈRE APPARITION D'UN DÉCÈS CV, INFARCTUS OU ACV NON FATAL



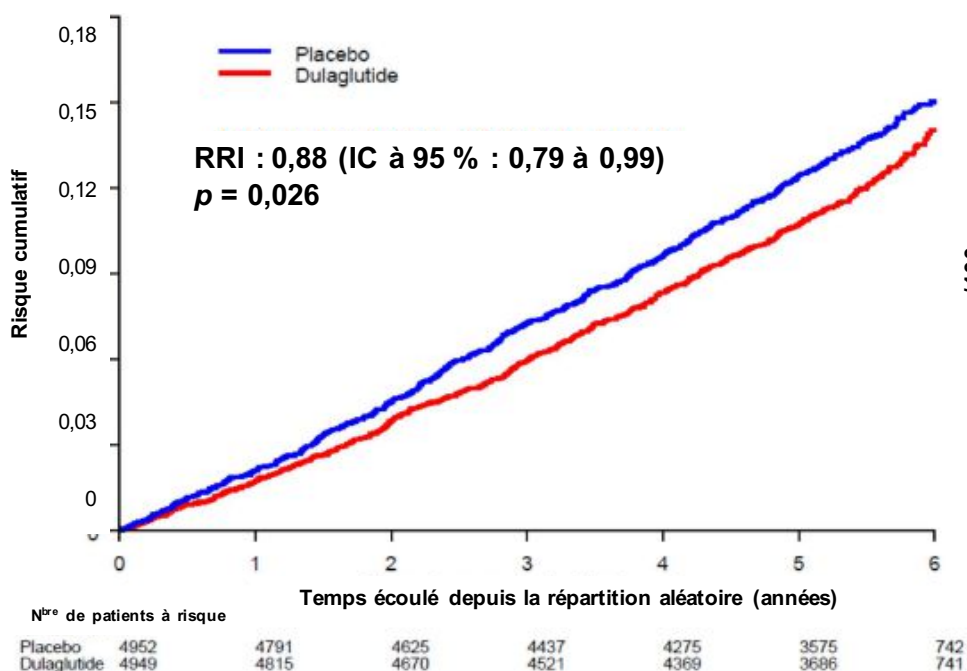
Number of subjects at risk

<b>Semaglutide</b>	<b>1648</b>	<b>1619</b>	<b>1601</b>	<b>1584</b>	<b>1568</b>	<b>1543</b>	<b>1524</b>	<b>1513</b>
<b>Placebo</b>	<b>1649</b>	<b>1616</b>	<b>1586</b>	<b>1567</b>	<b>1534</b>	<b>1508</b>	<b>1479</b>	<b>1466</b>

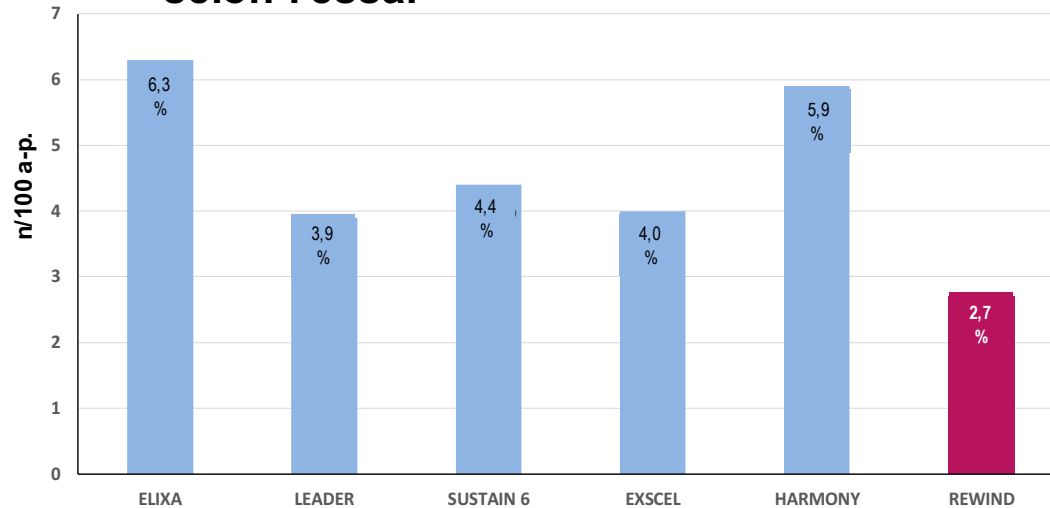
Figure 1A. Kaplan Meier plot for first event adjudication committee-confirmed CV death, non-fatal MI and non-fatal stroke using 'in-trial' data from subjects in the full analysis set. CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction. Marso SP. *et al. N Engl J Med* 2016; 375:1834–1844.

# Effet du dulaglutide sur le paramètre d'évaluation CV composé

Paramètre principal : première occurrence d'IM non mortel, d'AVC non mortel ou de décès d'origine CV



## Taux annuel d'ECVM associés au placebo, selon l'essai



NST dans l'ensemble de la population : 60

ECVM : événement cardiovasculaire majeur; IC : intervalle de confiance; NST : nombre de sujets à traiter; RRI : rapport des risques instantanés

Gerstein, H. Once weekly dulaglutide and major cardiovascular events – Results of the REWIND Trial. Exposé oral présenté lors des 79<sup>e</sup> séances scientifiques de l'American Diabetes Association, juin 2019, San Francisco, CA.

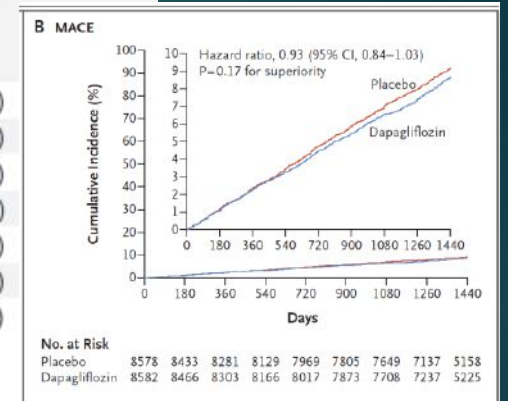
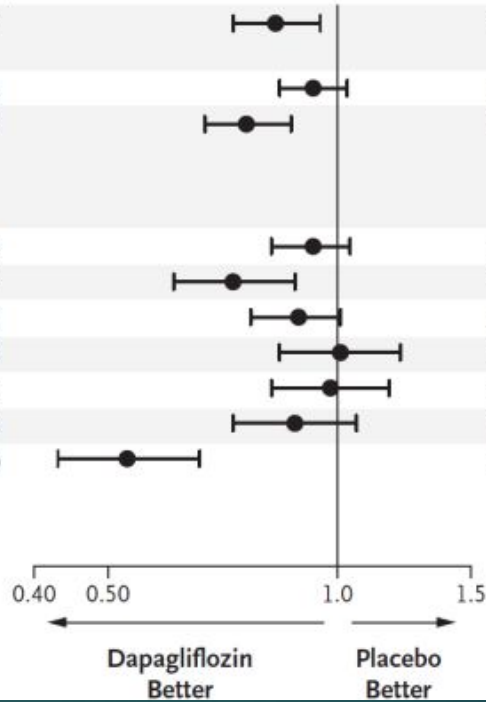
© Eli Lilly and Company 2019. Tous droits réservés.

  
**REWIND**  
Dulaglutide CV Outcomes Trial

# Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

N ENGL J MED 380;4 NEJM.ORG JANUARY 24, 2019

Outcome	Dapagliflozin (N=8582)		Placebo (N=8578)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	rate/1000 patient-yr	no. (%)	rate/1000 patient-yr		
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	417 (4.9)	12.2	496 (5.8)	14.7	0.83 (0.73–0.95)	0.005
MACE	756 (8.8)	22.6	803 (9.4)	24.2	0.93 (0.84–1.03)	0.17
≥40% decrease in eGFR to <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , ESRD, or death from renal or cardiovascular cause	370 (4.3)	10.8	480 (5.6)	14.1	0.76 (0.67–0.87)	
Death from any cause	529 (6.2)	15.1	570 (6.6)	16.4	0.93 (0.82–1.04)	
Hospitalization for heart failure	212 (2.5)	6.2	286 (3.3)	8.5	0.73 (0.61–0.88)	
Myocardial infarction	393 (4.6)	11.7	441 (5.1)	13.2	0.89 (0.77–1.01)	
Ischemic stroke	235 (2.7)	6.9	231 (2.7)	6.8	1.01 (0.84–1.21)	
Death from cardiovascular cause	245 (2.9)	7.0	249 (2.9)	7.1	0.98 (0.82–1.17)	
Death from noncardiovascular cause	211 (2.5)	6.0	238 (2.8)	6.8	0.88 (0.73–1.06)	
≥40% decrease in eGFR to <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , ESRD, or death from renal cause	127 (1.5)	3.7	238 (2.8)	7.0	0.53 (0.43–0.66)	



# Recommandation 7

2018

7. Chez les adultes diabétiques de type 2 avec MCV clinique chez qui les cibles glycémiques ne sont pas atteintes avec la médication antihyperglycémiante actuelle et un DFG<sub>e</sub> >30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, un agent antihyperglycémiant ayant démontré un bénéfice CV devrait être ajouté afin de réduire le risque de:
- a) Événements CV majeurs [Grade A, Niveau 1A pour empagliflozine; Grade A, Niveau 1A pour liraglutide; Grade C, Niveau 2 pour canagliflozine]
  - b) Hospitalisation pour insuffisance cardiaque [Grade B, Niveau 2 pour empagliflozine; Grade C, Niveau 2 pour canagliflozine],
  - c) Progression de la néphropathie [Grade B, Niveau 2 pour empagliflozine; Grade C, Niveau 3 pour canagliflozine]



# Cas 1: M Boucher

## Homme de 54 ans

- ▶ DB type 2 depuis 10 ans
  - ▶ MIC négative
  - ▶ Pas d'ophtalmopathie
  - ▶ Pas de neuropathie
- ▶ AVC sylvien D il y a 2 ans avec récupération complète
- ▶ DLP
- ▶ HTA
- ▶ Tabac cessé il y a 2 ans

## Liste de médicaments

- ▶ Metformine 1gr bid
- ▶ Rosuvastatin 20 mg id
- ▶ Périndopril 8 mg id
- ▶ ASA 80 mg id

## Autres paramètres:

IMC 27, TA 125/78  
Hba1c: 7,6 %  
LDL 1,8  
Créatinine 78

S'il est assuré à la RAMQ?

# RAMQ octobre 2019

## canagliflozine

*Invokana*

### EN148

Pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 **en association avec la metformine**, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;

Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) adaptée au patient.

### EN149

Pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 **en association avec une sulfonylurée**, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;

Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) adaptée au patient.

### EN167

Pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 **en monothérapie** lorsque la metformine et une sulfonylurée sont contre-indiquées ou non tolérées;

# RAMQ octobre 2019

## **dapagliflozine**

*Forxiga*

### **EN148**

Pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 **en association avec la metformine**, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;

Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) adaptée au patient.

### **EN149**

Pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 **en association avec une sulfonylurée**, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;

## **dapagliflozine**

*Forxiga*

Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) adaptée au patient.

# RAMQ octobre 2019

## EMPAGLIFLOZINE :

- ◆ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
  - en monothérapie lorsque la metformine et une sulfonylurée sont contre-indiquées ou non tolérées; **EN 167**  
ou
  - en association avec la metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace. **EN 148**

Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) adaptée au patient.

- ◆ pour le traitement du diabète de type 2, en association avec un ou plusieurs agents antidiabétiques, chez les personnes ayant des antécédents de maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS) ou de maladie vasculaire athérosclérotique (MVAS) et dont l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) est  $\geq 7\%$ . **EN 179**

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS) ou de la maladie vasculaire athérosclérotique (MVAS).

# Cas 1: M Boucher

## Homme de 54 ans

- ▶ DB type 2 depuis 10 ans
  - ▶ MIC négative
  - ▶ Pas d'ophtalmopathie
  - ▶ Pas de neuropathie
- ▶ AVC sylvien D il y a 2 ans avec récupération complète
- ▶ DLP
- ▶ HTA
- ▶ Tabac cessé il y a 2 ans

## Liste de médicaments

- ▶ Metformine 1gr bid
- ▶ Rosuvastatin 20 mg id
- ▶ Périndopril 8 mg id
- ▶ ASA 80 mg id

## Autres paramètres:

IMC 27, TA 125/78  
Hba1c: 7,6 %  
LDL 1,8  
Créatinine 78

Et si... il est assuré à la RAMQ? Pourrait-il avoir un a-glp1?

# RAMQ octobre 2019

## DULAGLUTIDE :

- ◆ en association avec la metformine, pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat et dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Lors de la première demande de poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique défini par une diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) d'au moins 0,5 % ou par l'atteinte d'une valeur cible de 7 % ou moins.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale hebdomadaire de 1,5 mg.

Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'HbA<sub>1c</sub> adaptée au patient.

## LIRAGLUTIDE :

- ◆ en association avec la metformine, pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat et dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

# RAMQ novembre 2019!

## SÉMAGLUTIDE :

- ◆ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2, en association avec la metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale hebdomadaire de 1 mg.

Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) adaptée au patient.

# AR GLP-1 actuels : Quelles sont les options?



	Lixisénatide (Adlyxine <sup>MC</sup> )	Liraglutide (Victoza <sup>®</sup> )	Exénatide 1 f.p.s. (Bydureon <sup>®</sup> )	Dulaglutide (Trulicity <sup>®</sup> )	Sémaglutide (Ozempic <sup>®</sup> )
<b>Administration</b>	<b>Quotidienne</b>	Quotidienne	<b>Hebdomadaire</b>	<b>Hebdomadaire</b>	<b>Hebdomadaire</b>
<b>Demi-vie</b>	~3 heures	13 heures	~14 jours	~5 jours	~7 jours
<b>Réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub></b>	-0,57 à -0,92 %	-0,8 à -1,5 %	-1 à -1,9 %	-0,8 à -1,6 %	-1,2 à -1,7 %
<b>Variation de la GAJ (mmol/L)</b>	-0,3 à -1,19	-0,84 à -2,14	-0,6 à -2,3	+0,22* à -2,44	-1,55 à -2,6
<b>Variation du poids corporel (kg)</b>	-0,21 à -2,68	-1,8 à -3,38	-1,0 à -3,7	+0,2* à -3,1	-3,2 à -6
<b>Nausées</b>	20-40 %	10-47 %	9-26 %	8-29 %	11-24 %
<b>Seuil rénal</b>	Utiliser un autre médicament quand le DFGe < 30	Utiliser un autre médicament quand le DFGe < 15	Prudence quand le DFGe < 50 Utiliser un autre médicament quand le DFGe < 30	Prudence quand le DFGe < 15	Utiliser un autre médicament quand le DFGe < 15 (Prudence si le DFGe se trouve entre 15 et 29)
<b>Hypoglycémie</b>	<i>Faible taux pour tous les ARGLP-1 sauf s'ils sont ajoutés à l'insuline ou à des sécrétagogues de l'insuline, ce qui augmente l'hypoglycémie</i>				

\* En association avec l'insuline lispro aux repas 3 f.p.j. AR GLP-1 : agonistes des récepteurs du GLP-1; GAJ : glycémie à jeun; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée.

Monographie d'Adlyxine<sup>MC</sup> Sanofi-Aventis Canada Inc. Mai 2017. Monographie de Victoza<sup>®</sup> Novo Nordisk Canada Inc. Novembre 2017.  
Monographie de Bydureon<sup>®</sup> AstraZeneca Canada Inc. Avril 2019. Monographie de Trulicity<sup>®</sup> Eli Lilly Canada Inc. Août 2019. Ozempic<sup>®</sup>. Novo Nordisk Canada Inc. Novembre 2018.



# Cas 1: M Boucher

## Homme de 54 ans

- ▶ DB type 2 depuis 10 ans
  - ▶ MIC négative
  - ▶ Pas d'ophtalmopathie
  - ▶ Pas de neuropathie
- ▶ Amputation du 1<sup>er</sup> métatarse D suite à ostéite il y a 2 ans
- ▶ DLP
- ▶ HTA
- ▶ Tabac cessé il y a 2 ans

## Liste de médicaments

- ▶ Metformine 1gr bid
- ▶ Rosuvastatin 20 mg id
- ▶ Périndopril 8 mg id
- ▶ ASA 80 mg id

## Autres paramètres:

IMC 27, TA 125/78  
ITB 0,6 2 MI  
Hba1c: 7,6 %  
LDL 1,8  
Créatinine 78

# Monographie canagliflozin, septembre 2019

## **Amputation d'un membre inférieur**

- Un risque environ deux fois plus élevé d'amputation d'un membre inférieur associé à l'emploi d'INVOKANA<sup>®</sup> a été observé dans le cadre de CANVAS et CANVAS-R, deux essais de grande envergure, randomisés et contrôlés par placebo menés chez des patients atteints de diabète de type 2 qui avaient une maladie cardiovasculaire avérée ou qui étaient à risque de maladie cardiovasculaire.
- Les amputations les plus fréquentes ont été des amputations de l'orteil et du métatarse; toutefois, des amputations de la jambe ont également été observées. Certains patients ont subi plus d'une amputation, touchant, dans certains cas, les deux membres.
- Avant d'instaurer le traitement par INVOKANA<sup>®</sup>, il faut tenir compte des facteurs pouvant accroître le risque d'amputation, tels que des antécédents d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie et de pied diabétique.
- Surveiller les patients recevant INVOKANA<sup>®</sup> pour déceler une infection, l'apparition d'une douleur ou d'une sensibilité ainsi que des plaies ou des ulcères aux membres inférieurs, et cesser l'administration d'INVOKANA<sup>®</sup> si de telles complications surviennent.



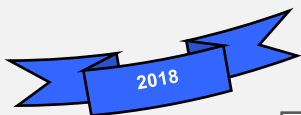
## INVOKANA<sup>®</sup> (canagliflozine) et INVOKAMET<sup>®</sup> (canagliflozine et metformine) - Risque d'amputation d'un membre inférieur

Date de début : 6 septembre 2017  
Date d'affichage : 6 septembre 2017  
Type de communication : Avis aux professionnels de la santé

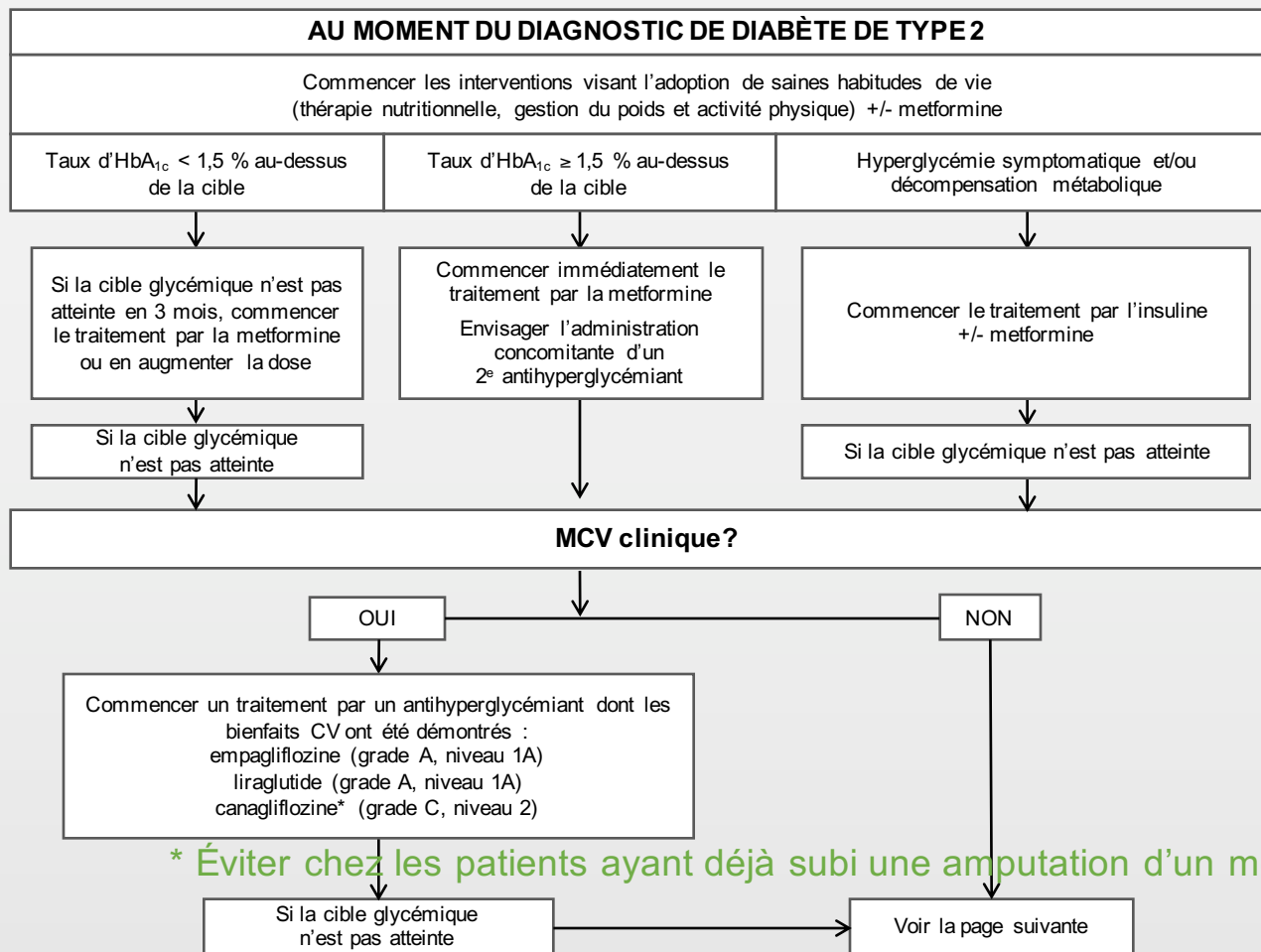
Rapport d'incident

### Messages clés

- Un risque environ deux fois plus élevé, d'amputation chirurgicale d'un membre inférieur (principalement de l'orteil et de la partie centrale du pied, mais aussi de la jambe) a été observé dans deux études cliniques à long terme chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par INVOKANA et ayant une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.
- Il est recommandé aux professionnels de la santé de :
  - Tenir compte des facteurs qui dans les antécédents du patient pourraient accroître le risque d'amputation d'un membre inférieur, avant d'instaurer un traitement par INVOKANA ou INVOKAMET.
  - Surveiller étroitement les patients qui présentent un risque plus élevé d'amputation.
  - Conseiller les patients quant à l'importance des soins podologiques préventifs de routine et d'une hydratation adéquate.



**INTERVENTIONS VISANT L'ADOPTION DE SAINES HABITUDES DE VIE**

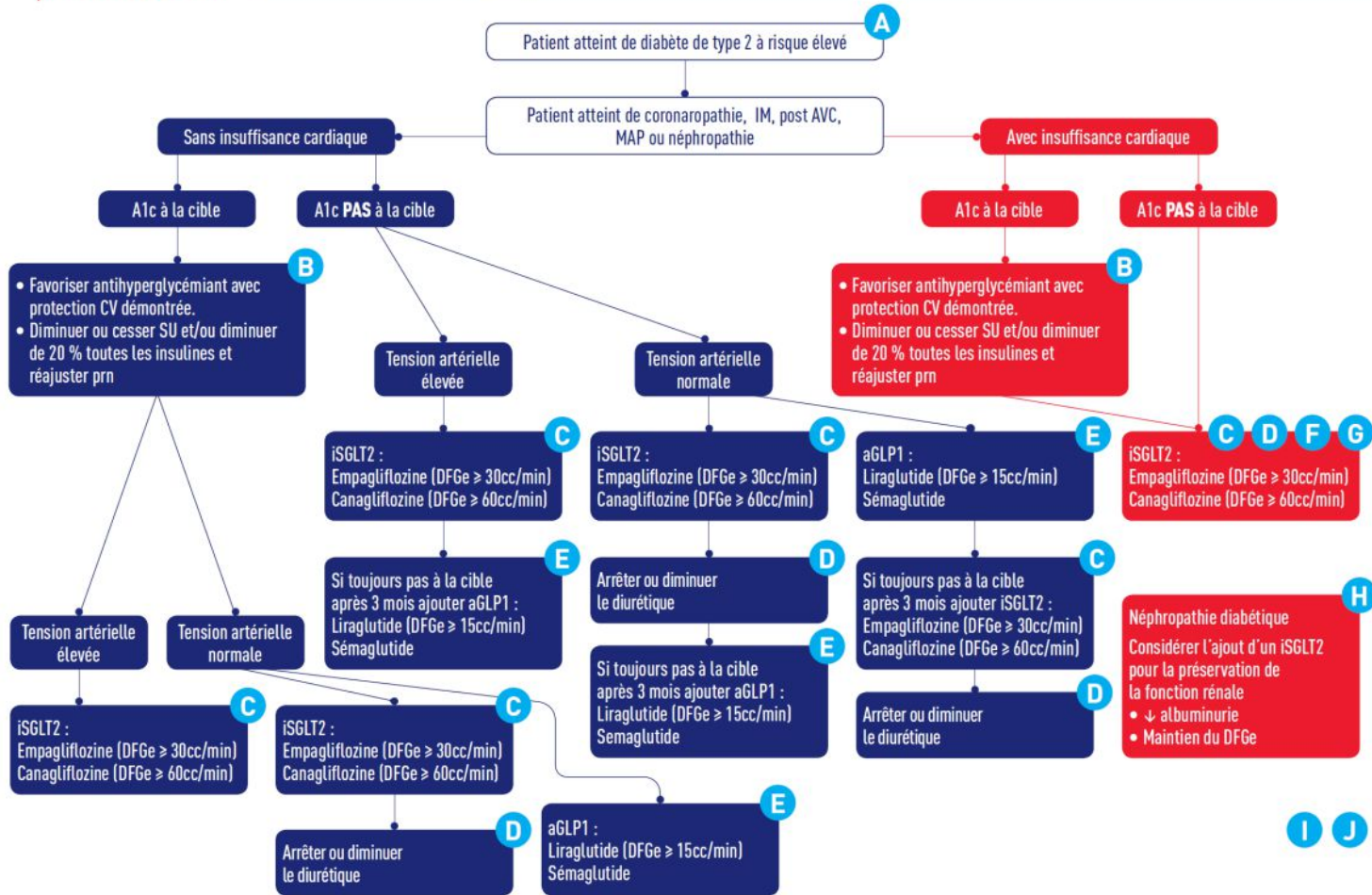


CV : cardiovasculaires; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée; MCV : maladie cardiovasculaire

\* Éviter chez les patients ayant déjà subi une amputation d'un membre inférieur.

Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada.* Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S1-S325.

# OPCV-DT2 OUTIL DE PROTECTION CARDIOVASCULAIRE - DIABÈTE TYPE 2



# Cas 1: M Boucher

## Homme de 54 ans

- ▶ DB type 2 depuis 10 ans
  - ▶ MIC négative
  - ▶ Pas d'ophtalmopathie
  - ▶ Pas de neuropathie
- ▶ DLP
- ▶ HTA
- ▶ Tabac cessé il y a 2 ans

## Liste de médicaments

- ▶ Metformine 1gr bid
- ▶ Rosuvastatin 20 mg id
- ▶ Périndopril 8 mg id
- ▶ ASA 80 mg id

## Autres paramètres:

IMC 27, TA 125/78  
ITB 0,6 2 MI  
Hba1c: 7,6 %  
LDL 1,8  
Créatinine 78



MCV clinique?

NON

**Ajouter un agent antihyperglycémiant additionnel afin de mieux répondre aux besoins de l'individu selon les critères suivants**

**CONSIDÉRATIONS CLINIQUES**

**CHOIX DE L'AGENT**

Éviter l'hypoglycémie et/ou gain de poids avec efficacité glycémique adéquate

Inhibiteur du DPP-4, agoniste des récepteurs du GLP-1 ou inhibiteur du SGLT-2

Autres considérations:  
DFG réduit et/ou albuminurie  
MCV clinique ou facteurs de risque CV  
Degré d'hyperglycémie  
Autres comorbidités (insuffisance cardiaque, maladie hépatique)  
Planification de grossesse  
Coût/couverture  
Préférence du patient

Voir Annexe Insuffisance Rénale  
  
Voir tableau ci-dessous

Ajouter agent antihyperglycémiant additionnel le plus adapté à l'individu en priorisant les caractéristiques du patient (agents présentés en ordre alphabétique selon les données CV):						
Classe	Effet sur résultats MCV	Hypo-glycémie	Poids	Diminution relative de l'A1C en ajout à la metformine	Autres considérations thérapeutiques	Coût
Agonistes des récepteurs du GLP-1	lira: Supériorité en DT2 avec MCV clinique exénatide LAR & lixi: Neutre	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	Effets secondaires GI, cholélitias Contre-indiqués si antécédents personnels/familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou MEN 2 Nécessite injection sous-cutanée	\$\$\$\$
Inhibiteurs du SGLT2	Cana & empa: Supériorité en DT2 chez patients avec MCV clinique	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	Infections génitales, infections urinaires, hypotension, changement dans le C-LDL en lien avec la dose. Attention si dysfonction rénale, diurétiques de l'anse, chez la personne âgée. Dapagliflozine ne doit pas être utilisée si cancer de la vessie. Acidocétose diabétique rare (peut se produire sans hyperglycémie). Risque augmenté de fractures et amputations avec canagliflozine. Diminution de la progression de la néphropathie & des hospitalisations pour IC avec empagliflozine et canagliflozine chez les patients avec MCV clinique	\$\$\$
Inhibiteurs du DPP-4	alo, saxa, sita: Neutre	Rare	Neutre	↓↓	Attention avec saxagliptine en insuffisance cardiaque Douleurs articulaires rarese	\$\$\$
Insuline	glar: Neutre degludec: noninférieure à glar	Oui	↑↑	↓↓↓↓	Pas de dose plafond, régimes flexibles Nécessite injection sous-cutanée	\$- \$\$\$\$
Thiazolidinediones	Neutre	Rare	↑↑	↓↓	ICD, œdème, fractures, cancer vessie rare (pioglitazone), controversé cardiovasculaire (rosiglitazone), 6-12 semaines pour atteindre effet maximal	\$\$
Inhibiteur de l'α-glucosidase (acarbose)		Rare	Neutre	↓	Effets secondaires GI communs Nécessite prise 3 fois par jour	\$\$
Sécrétagoue de l'insuline:						
Méglinide		Oui	↑	↓↓	Diminution de la glycémie plus rapide Diminution de la glycémie postprandiale avec méglinides mais nécessite généralement prise 3 à 4 fois par jour	\$\$
Sulfonylurée		Oui	↑	↓↓	Gliclazide et glibépiride associés à moins d'hypoglycémie que glyburide. Durabilité pauvre	\$
Agent de perte de poids (orlistat)		Aucune	↓	↓	Effets secondaires GI Nécessite prise 3 fois par jour	\$\$\$



Ajouter agent antihyperglycémiant additionnel le plus adapté à l'individu en priorisant les caractéristiques du patient (agents présentés en ordre alphabétique selon les données CV):						
Classe	Effet sur résultats MCV	Hypoglycémie	Poids	Diminution relative de l'A1C en ajout à la metformine	Autres considérations thérapeutiques	Coût
<b>Agonistes des récepteurs du GLP-1</b>	lira: Supériorité en DT2 avec MCV clinique exénatide LAR & lixi: Neutre	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	Effets secondaires GI, choléliasies Contre-indiqués si antécédents personnels/familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou MEN 2 Nécessite injection sous-cutanée	\$\$\$\$
<b>Inhibiteurs du SGLT2</b>	Cana & empa: Supériorité en DT2 chez patients avec MCV clinique	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	Infections génitales, infections urinaires, hypotension, changement dans le C-LDL en lien avec la dose. Attention si dysfonction rénale, diurétiques de l'anse, chez la personne âgée. Dapagliflozine ne doit pas être utilisée si cancer de la vessie. Acidocétose diabétique rare (peut se produire sans hyperglycémie). Risque augmenté de fractures et amputations avec canagliflozine. Diminution de la progression de la néphropathie & des hospitalisations pour IC avec empagliflozine et canagliflozine chez les patients avec MCV clinique	\$\$\$
<b>Inhibiteurs du DPP-4</b>	alo, saxa, sita: Neutre	Rare	Neutre	↓↓	Attention avec saxagliptine en insuffisance cardiaque Douleurs articulaires rarese	\$\$\$
<b>Insuline</b>	glar: Neutre degludec: noninférieure à glar	Oui	↑↑	↓↓↓↓	Pas de dose plafond, régimes flexibles Nécessite injection sous-cutanée	\$- \$\$\$\$
<b>Thiazolidinediones</b>	Neutre	Rare	↑↑	↓↓	ICD, œdème, fractures, cancer vessie rare (pioglitazone), controverse cardiovasculaire (rosiglitazone), 6-12 semaines pour atteindre effet maximal	\$\$
<b>Inhibiteur de l'α-glucosidase (acarbose)</b>		Rare	Neutre	↓	Effets secondaires GI communs Nécessite prise 3 fois par jour	\$\$
<b>Sécrétagoue de l'insuline:</b> <b>Méglitinide</b>		Oui	↑	↓↓	Diminution de la glycémie plus rapide Diminution de la glycémie postprandiale avec méglitinides mais nécessite généralement prise 3 à 4 fois par jour	\$\$
<b>Sulfonylurée</b>		Oui	↑	↓↓	Gliclazide et glimépiride associés à moins d'hypoglycémie que glyburide. Durabilité pauvre	\$
<b>Agent de perte de poids (orlistat)</b>		Aucune	↓	↓	Effets secondaires GI Nécessite prise 3 fois par jour	\$\$\$

Ajouter agent antihyperglycémiant additionnel le plus adapté à l'individu en priorisant les caractéristiques du patient (agents présentés en ordre alphabétique selon les données CV):						
Classe	Effet sur résultats MCV	Hypo-glycémie	Poids	Diminution relative de l'A1C en ajout à la metformine	Autres considérations thérapeutiques	Coût
<b>Agonistes des récepteurs du GLP-1</b>	lira: Supériorité en DT2 avec MCV clinique exénatide LAR & lixi: Neutre	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓↓	Effets secondaires GI, choléliasies Contre-indiqués si antécédents personnels/familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou MEN 2 Nécessite injection sous-cutanée	\$\$\$\$
<b>Inhibiteurs du SGLT2</b>	Cana & empa: Supériorité en DT2 chez patients avec MCV clinique	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓↓	Infections génitales, infections urinaires, hypotension, changement dans le C-LDL en lien avec la dose. Attention si dysfonction rénale, diurétiques de l'anse, chez la personne âgée. Dapagliflozine ne doit pas être utilisée si cancer de la vessie. Acidocétose diabétique rare (peut se produire sans hyperglycémie). Risque augmenté de fractures et amputations avec canagliflozine. Diminution de la progression de la néphropathie & des hospitalisations pour IC avec empagliflozine et canagliflozine chez les patients avec MCV clinique	\$\$\$
<b>Inhibiteurs du DPP-4</b>	alo, saxa, sita: Neutre	Rare	Neutre	↓↓	Attention avec saxagliptine en insuffisance cardiaque Douleurs articulaires rarese	\$\$\$
<b>Insuline</b>	glar: Neutre degludec: noninférieure à glar	Oui	↑↑	↓↓↓↓	Pas de dose plafond, régimes flexibles Nécessite injection sous-cutanée	\$- \$\$\$\$
<b>Thiazolidinediones</b>	Neutre	Rare	↑↑	↓↓	ICD, œdème, fractures, cancer vessie rare (pioglitazone), controverse cardiovasculaire (rosiglitazone), 6-12 semaines pour atteindre effet maximal	\$\$
<b>Inhibiteur de l'α-glucosidase (acarbose)</b>		Rare	Neutre	↓	Effets secondaires GI communs Nécessite prise 3 fois par jour	\$\$
<b>Sécrétagoue de l'insuline:</b> <b>Méglitinide</b>		Oui	↑	↓↓	Diminution de la glycémie plus rapide Diminution de la glycémie postprandiale avec méglitinides mais nécessite généralement prise 3 à 4 fois par jour	\$\$
<b>Sulfonylurée</b>		Oui	↑	↓↓	Gliclazide et glimépiride associés à moins d'hypoglycémie que glyburide. Durabilité pauvre	\$
<b>Agent de perte de poids (orlistat)</b>		Aucune	↓	↓	Effets secondaires GI Nécessite prise 3 fois par jour	\$\$\$

Ajouter agent antihyperglycémiant additionnel le plus adapté à l'individu en priorisant les caractéristiques du patient (agents présentés en ordre alphabétique selon les données CV):						
Classe	Effet sur résultats MCV	Hypo-glycémie	Poids	Diminution relative de l'A1C en ajout à la metformine	Autres considérations thérapeutiques	Coût
<b>Agonistes des récepteurs du GLP-1</b>	lira: Supériorité en DT2 avec MCV clinique exénatide LAR & lixi: Neutre	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	Effets secondaires GI, choléliasies Contre-indiqués si antécédents personnels/familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou MEN 2 Nécessite injection sous-cutanée	\$\$\$\$
<b>Inhibiteurs du SGLT2</b>	Cana & empa: Supériorité en DT2 chez patients avec MCV clinique	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	Infections génitales, infections urinaires, hypotension, changement dans le C-LDL en lien avec la dose. Attention si dysfonction rénale, diurétiques de l'anse, chez la personne âgée. Dapagliflozine ne doit pas être utilisée si cancer de la vessie. Acidocétose diabétique rare (peut se produire sans hyperglycémie). Risque augmenté de fractures et amputations avec canagliflozine. Diminution de la progression de la néphropathie & des hospitalisations pour IC avec empagliflozine et canagliflozine chez les patients avec MCV clinique	\$\$\$
<b>Inhibiteurs du DPP-4</b>	alo, saxa, sita: Neutre	Rare	Neutre	↓↓	Attention avec saxagliptine en insuffisance cardiaque Douleurs articulaires rarese	\$\$\$
<b>Insuline</b>	glar: Neutre degludec: noninférieure à glar	Oui	↑↑	↓↓↓↓	Pas de dose plafond, régimes flexibles Nécessite injection sous-cutanée	\$- \$\$\$\$
<b>Thiazolidinediones</b>	Neutre	Rare	↑↑	↓↓	ICD, œdème, fractures, cancer vessie rare (pioglitazone), controverse cardiovasculaire (rosiglitazone), 6-12 semaines pour atteindre effet maximal	\$\$
<b>Inhibiteur de l'α-glucosidase (acarbose)</b>		Rare	Neutre	↓	Effets secondaires GI communs Nécessite prise 3 fois par jour	\$\$
<b>Sécrétagoue de l'insuline:</b> <b>Méglitinide</b>		Oui	↑	↓↓	Diminution de la glycémie plus rapide Diminution de la glycémie postprandiale avec méglitinides mais nécessite généralement prise 3 à 4 fois par jour	\$\$
<b>Sulfonylurée</b>		Oui	↑	↓↓	Gliclazide et glimépiride associés à moins d'hypoglycémie que glyburide. Durabilité pauvre	\$
<b>Agent de perte de poids (orlistat)</b>		Aucune	↓	↓	Effets secondaires GI Nécessite prise 3 fois par jour	\$\$\$

Ajouter agent antihyperglycémiant additionnel le plus adapté à l'individu en priorisant les caractéristiques du patient (agents présentés en ordre alphabétique selon les données CV):						
Classe	Effet sur résultats MCV	Hypo-glycémie	Poids	Diminution relative de l'A1C en ajout à la metformine	Autres considérations thérapeutiques	Coût
<b>Agonistes des récepteurs du GLP-1</b>	lira: Superiorité en DT2 avec MCV clinique exénatide LAR & lixi: Neutre	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓↓	Effets secondaires GI, choléliasies Contre-indiqués si antécédents personnels/familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou MEN 2 Nécessite injection sous-cutanée	\$\$\$\$
<b>Inhibiteurs du SGLT2</b>	Cana & empa: Superiorité en DT2 chez patients avec MCV clinique	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓↓	Infections génitales, infections urinaires, hypotension, changement dans le C-LDL en lien avec la dose. Attention si dysfonction rénale, diurétiques de l'anse, chez la personne âgée. Dapagliflozine ne doit pas être utilisée si cancer de la vessie. Acidocétose diabétique rare (peut se produire sans hyperglycémie). Risque augmenté de fractures et amputations avec canagliflozine. Diminution de la progression de la néphropathie & des hospitalisations pour IC avec empagliflozine et canagliflozine chez les patients avec MCV clinique	\$\$\$
<b>Inhibiteurs du DPP-4</b>	alo, saxa, sita: Neutre	Rare	Neutre	↓↓	Attention avec saxagliptine en insuffisance cardiaque Douleurs articulaires rarese	\$\$\$
<b>Insuline</b>	glar: Neutre degludec: noninférieure à glar	Oui	↑↑	↓↓↓↓	Pas de dose plafond, régimes flexibles Nécessite injection sous-cutanée	\$- \$\$\$\$
<b>Thiazolidinediones</b>	Neutre	Rare	↑↑	↓↓	ICD, œdème, fractures, cancer vessie rare (pioglitazone), controverse cardiovasculaire (rosiglitazone), 6-12 semaines pour atteindre effet maximal	\$\$
<b>Inhibiteur de l'α-glucosidase (acarbose)</b>		Rare	Neutre	↓	Effets secondaires GI communs Nécessite prise 3 fois par jour	\$\$
<b>Sécrétagogue de l'insuline:</b> <b>Méglitinide</b>  <b>Sulfonylurée</b>		Oui  Oui	↑  ↑	↓↓  ↓↓	Diminution de la glycémie plus rapide Diminution de la glycémie postprandiale avec méglitinides mais nécessite généralement prise 3 à 4 fois par jour Gliclazide et glimépiride associés à moins d'hypoglycémie que glyburide. Durabilité pauvre	\$\$  \$
<b>Agent de perte de poids (orlistat)</b>		Aucune	↓	↓	Effets secondaires GI Nécessite prise 3 fois par jour	\$\$\$

Ajouter agent antihyperglycémiant additionnel le plus adapté à l'individu en priorisant les caractéristiques du patient (agents présentés en ordre alphabétique selon les données CV):						
Classe	Effet sur résultats MCV	Hypo-glycémie	Poids	Diminution relative de l'A1C en ajout à la metformine	Autres considérations thérapeutiques	Coût
<b>Agonistes des récepteurs du GLP-1</b>	lira: Supériorité en DT2 avec MCV clinique exénatide LAR & lixi: Neutre	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	Effets secondaires GI, choléliasies Contre-indiqués si antécédents personnels/familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou MEN 2 Nécessite injection sous-cutanée	\$\$\$\$
<b>Inhibiteurs du SGLT2</b>	Cana & empa: Supériorité en DT2 chez patients avec MCV clinique	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	Infections génitales, infections urinaires, hypotension, changement dans le C-LDL en lien avec la dose. Attention si dysfonction rénale, diurétiques de l'anse, chez la personne âgée. Dapagliflozine ne doit pas être utilisée si cancer de la vessie. Acidocétose diabétique rare (peut se produire sans hyperglycémie). Risque augmenté de fractures et amputations avec canagliflozine. Diminution de la progression de la néphropathie & des hospitalisations pour IC avec empagliflozine et canagliflozine chez les patients avec MCV clinique	\$\$\$
<b>Inhibiteurs du DPP-4</b>	alo, saxa, sita: Neutre	Rare	Neutre	↓↓	Attention avec saxagliptine en insuffisance cardiaque Douleurs articulaires rarese	\$\$\$
<b>Insuline</b>	glar: Neutre degludec: noninférieure à glar	Oui	↑↑	↓↓↓↓	Pas de dose plafond, régimes flexibles Nécessite injection sous-cutanée	\$- \$\$\$\$
<b>Thiazolidinediones</b>	Neutre	Rare	↑↑	↓↓	ICD, œdème, fractures, cancer vessie rare (pioglitazone), controverse cardiovasculaire (rosiglitazone), 6-12 semaines pour atteindre effet maximal	\$\$
<b>Inhibiteur de l'α-glucosidase (acarbose)</b>		Rare	Neutre	↓	Effets secondaires GI communs Nécessite prise 3 fois par jour	\$\$
<b>Sécrétagoue de l'insuline:</b> <b>Méglitinide</b>		Oui	↑	↓↓	Diminution de la glycémie plus rapide Diminution de la glycémie postprandiale avec méglitinides mais nécessite généralement prise 3 à 4 fois par jour	\$\$
<b>Sulfonylurée</b>		Oui	↑	↓↓	Gliclazide et glibépiride associés à moins d'hypoglycémie que glyburide. Durabilité pauvre	\$
<b>Agent de perte de poids (orlistat)</b>		Aucune	↓	↓	Effets secondaires GI Nécessite prise 3 fois par jour	\$\$\$

← Seule catégorie sans code

JAMA | **Original Investigation**

# Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes

## The CAROLINA Randomized Clinical Trial

Julio Rosenstock, MD; Steven E. Kahn, MB, ChB; Odd Erik Johansen, MD, PhD; Bernard Zinman, MD; Mark A. Espeland, PhD; Hans J. Woerle, MD; Egon Pfarr, MSc; Annett Keller, MSc, PhD; Michaela Mattheus, MSc; David Baanstra, MSc, MBA; Thomas Meinicke, MD; Jyothis T. George, MBBS, PhD; Maximilian von Eynatten, MD; Darren K. McGuire, MD, MHSc; Nikolaus Marx, MD; for the CAROLINA Investigators

# Critères inclusion

Participants with T2D were eligible for inclusion if they met both glycemic and CV risk criteria

## Glycemic inclusion criteria

- A. HbA1c 6.5–8.5% if treatment-naïve OR treated with metformin and/or  $\alpha$ -GI
- B. HbA1c 6.5–7.5% if SU/glinide monotherapy OR SU/glinide + metformin/ $\alpha$ -GI ( $\leq 5$  years)

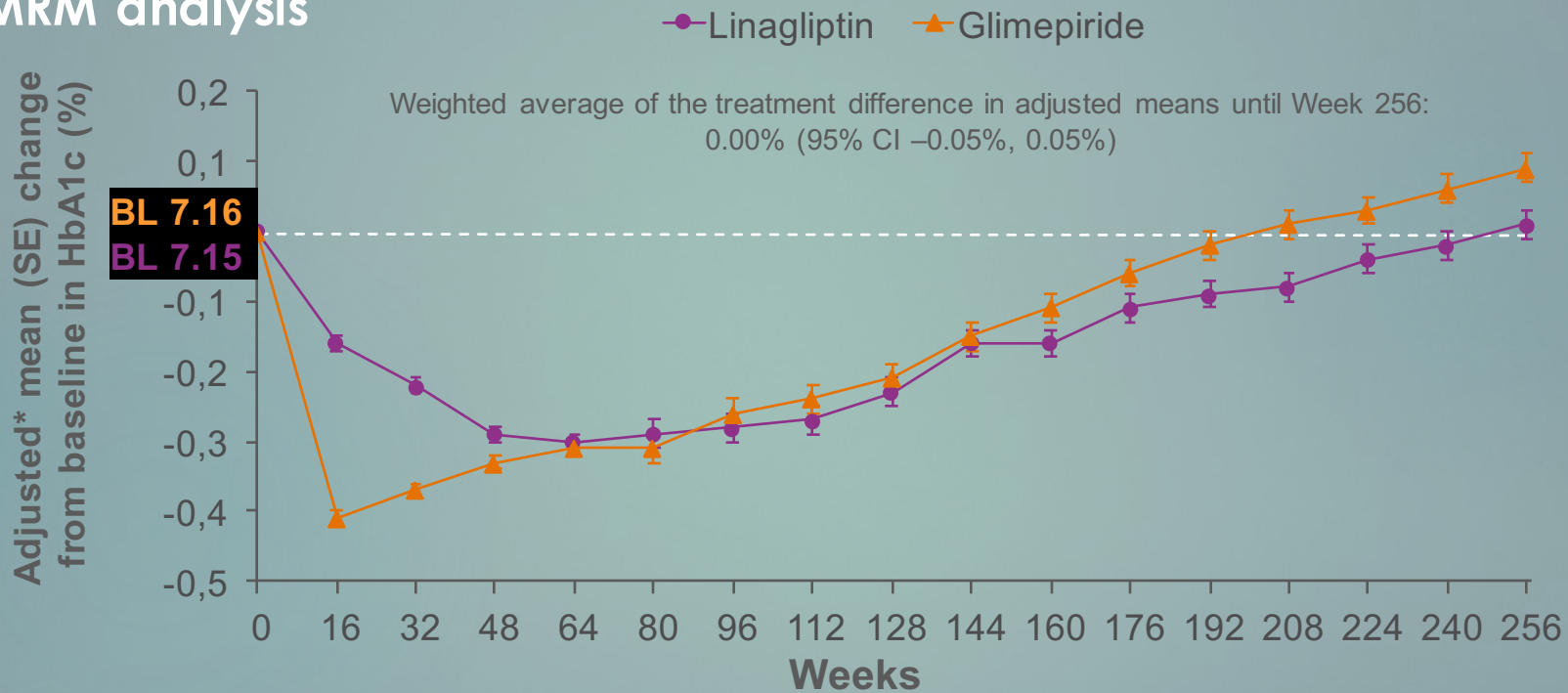
## CV risk inclusion criteria

One or more of the following:

- A. Previous vascular disease
- B. Evidence of vascular-related end-organ damage
- C. Age  $\geq 70$  years
- D.  $\geq 2$  CV risk factors (smoking, hypertension, T2D duration  $> 10$  years, dyslipidemia)

# Variation Hba1c à travers le temps

## MMRM analysis



Linagliptin (n)	3013	2924	2806	2719	2653	2593	2518	2467	2426	2393	2382	2333	2288	2247	2235	2190	2184
Glimepiride (n)	3000	2920	2808	2731	2668	2600	2541	2498	2467	2401	2361	2300	2271	2223	2196	2165	2146

Treated set without duplicate participants. \*Based on MMRM including treatment, week, week by treatment interaction, continuous baseline HbA1c and baseline HbA1c by week interaction. BL, baseline; HbA1c, glycated hemoglobin; MMRM, mixed-model repeated measures

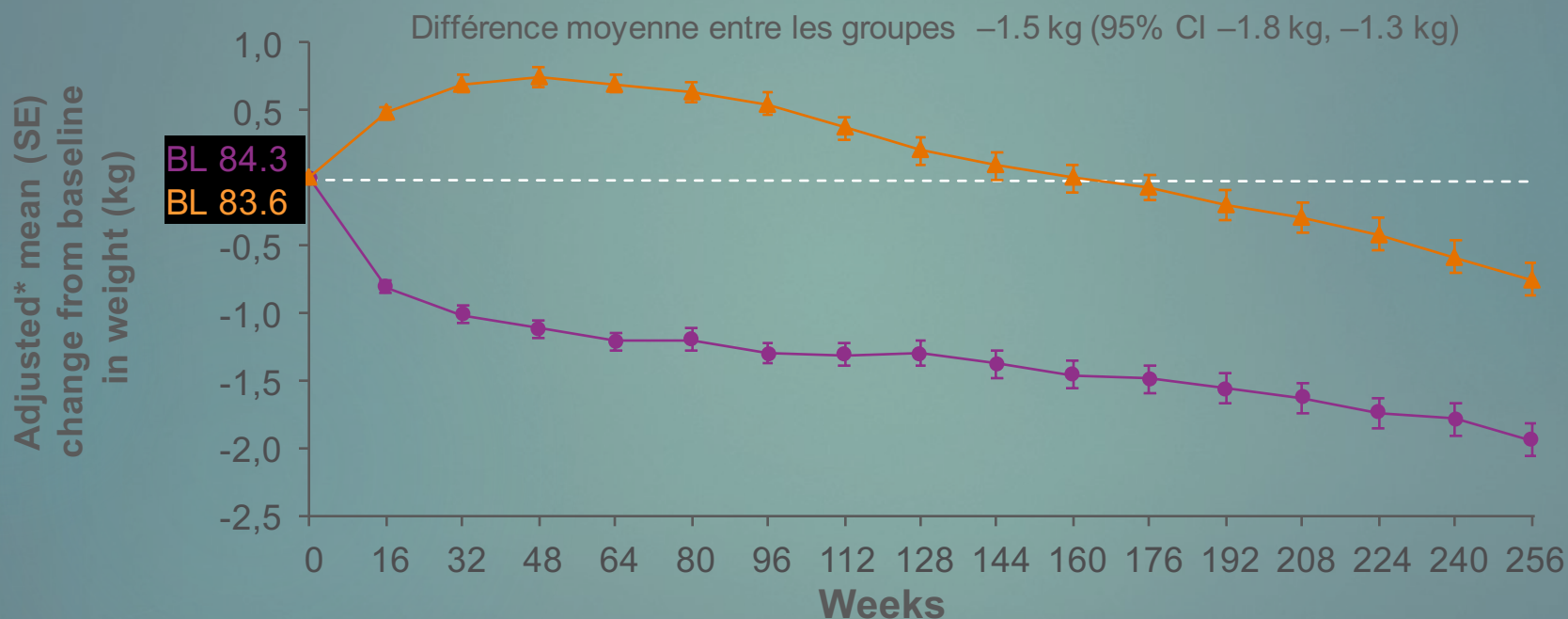


# Variation de poids

Tous les participants analysés

● Linagliptin

▲ Glimepiride



Linagliptin (n)	3014	2936	2822	2741	2674	2620	2546	2522	2466	2433	2426	2378	2326	2280	2280	2236	2221
Glimepiride (n)	2998	2931	2812	2738	2680	2619	2570	2532	2496	2432	2396	2339	2289	2255	2227	2191	2176

Treated set without duplicate participants (observed cases - ALL)

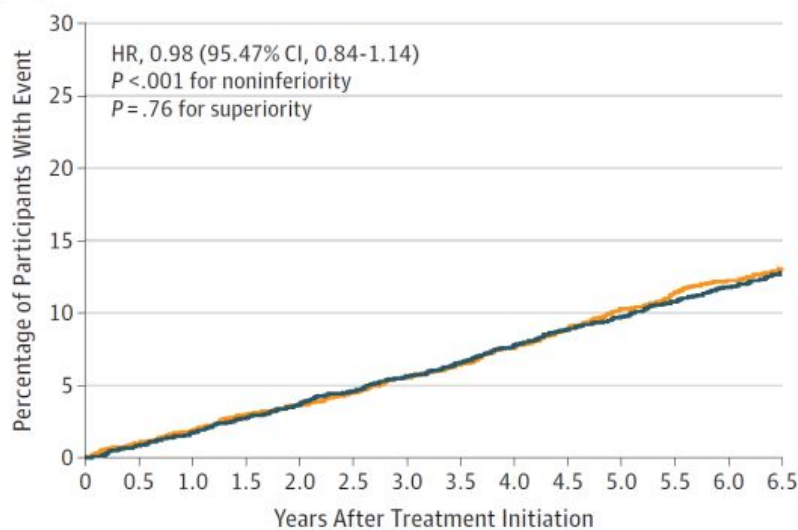
\*Based on MMRM including treatment, week, week by treatment interaction, continuous baseline weight and baseline weight by week interaction. BL, baseline;

MMRM, mixed-model repeated measures

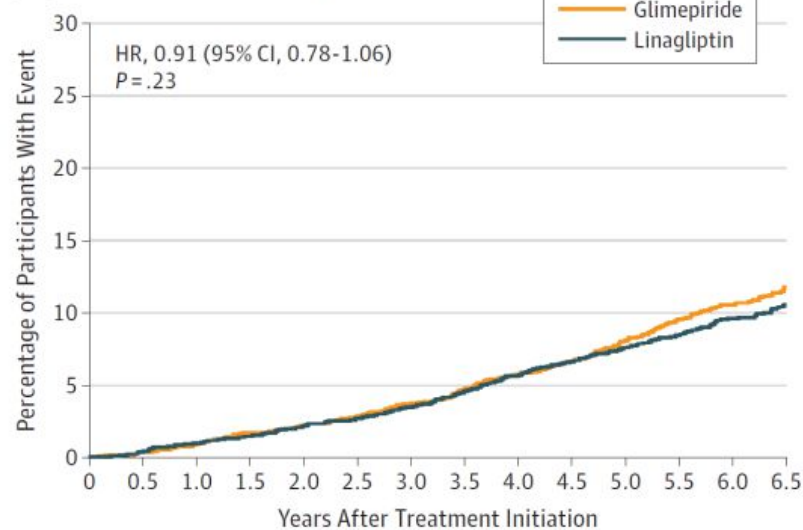
# Carolina résultats: Issue primaire

Figure 2. Time to Occurrence of End Points Based on Cox Regression Analyses in Patients Treated With at Least 1 Dose of the Study Drug

**A** Time to 3P-MACE end point



**B** Time to all-cause mortality



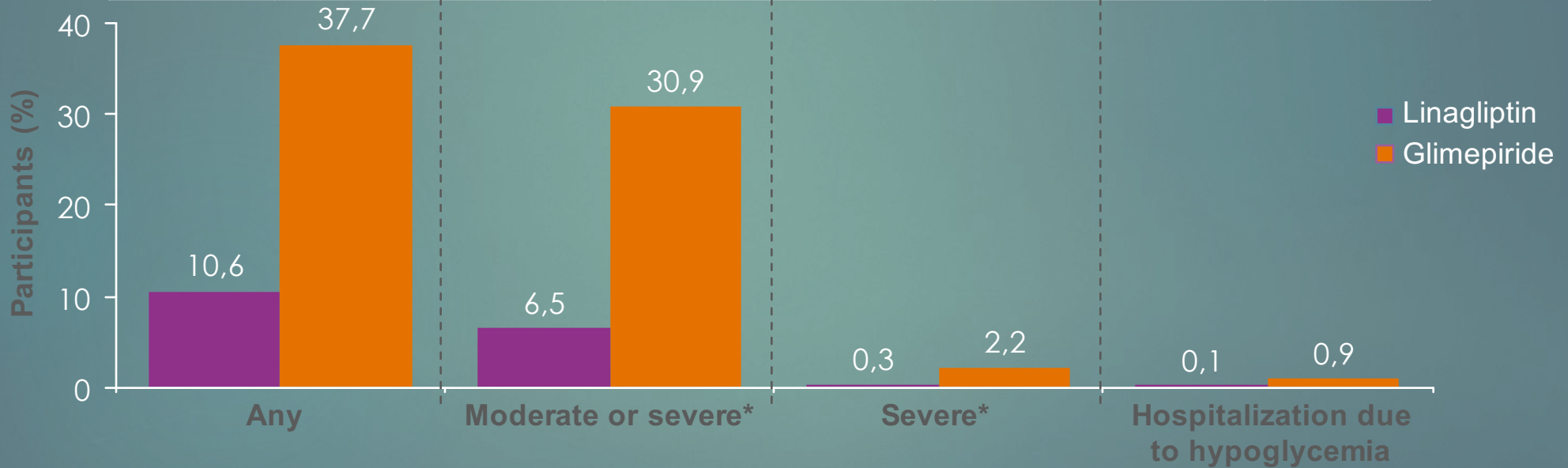
No. of participants

Glimepiride	3010	2890	2797	2710	2618	2509	1865
Linagliptin	3023	2901	2803	2725	2627	2534	1830

3010	2982	2937	2885	2823	2751	2068
3023	2991	2951	2908	2838	2780	2045

# Hypoglycémie: Sommaire

HR 0.23		HR 0.18		HR 0.15		HR 0.07	
(95% CI 0.21, 0.26) <i>p</i> <0.0001		(95% CI 0.15, 0.21) <i>p</i> <0.0001		(95% CI 0.08, 0.29) <i>p</i> <0.0001		(95% CI 0.02, 0.31) <i>p</i> =0.0004	
2.34/100 PY	11.1/100 PY	1.4/100 PY	8.4/100 PY	0.07/100 PY	0.45/100 PY	0.01/100 PY	0.18/100 PY



Treated set without duplicate participants (events occurring between first study drug intake until 7 days after last permanent study drug stop. \*Hypoglycemic event requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon or other resuscitative actions. PY, patient-years

## Recommandation 8

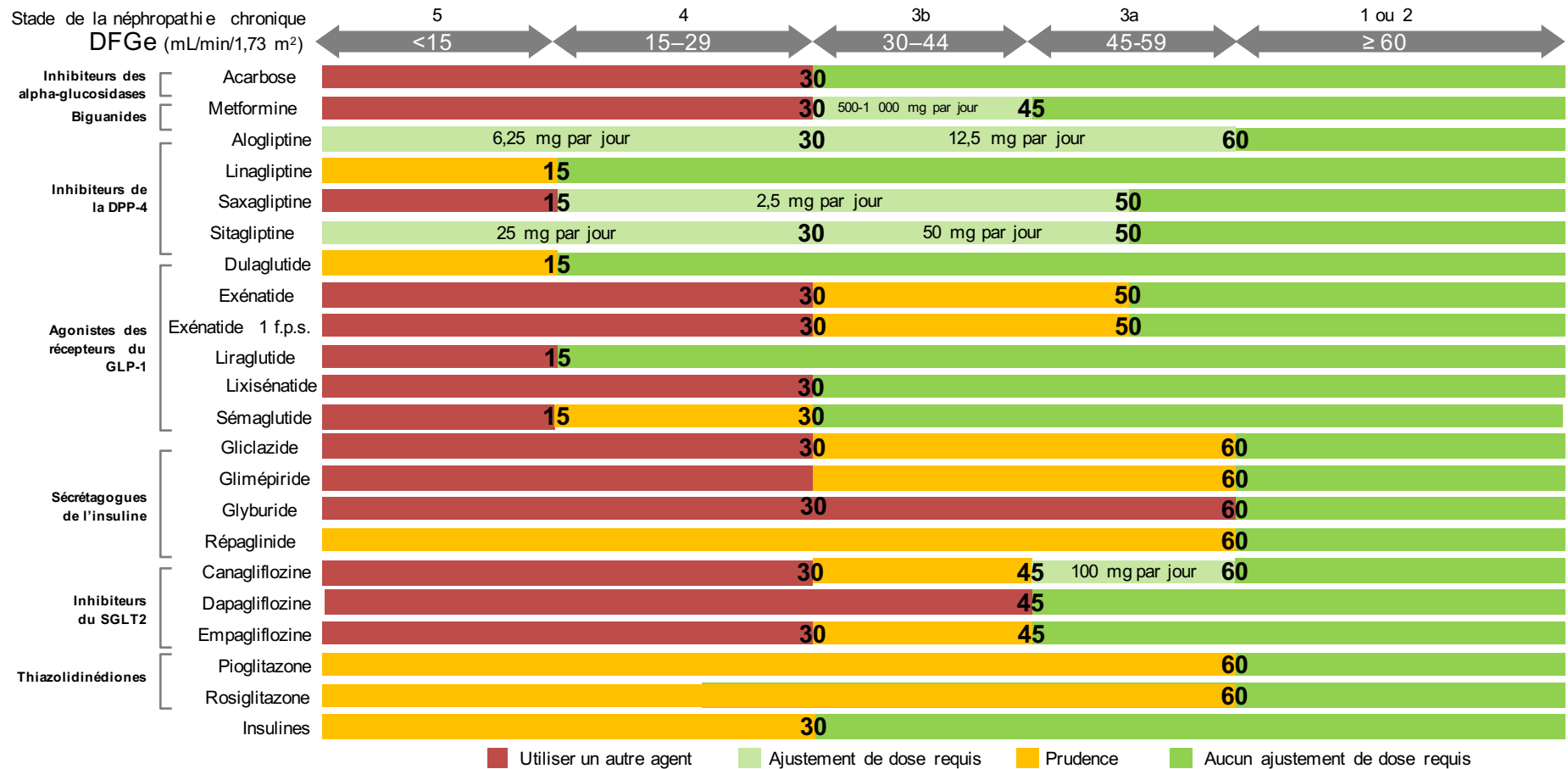
8. Chez les adultes diabétiques de type 2 sans MCV clinique chez qui les cibles glycémiques ne sont pas atteintes avec la médication antihyperglycémiante actuelle, les agents de la famille des incrétines (inhibiteurs du DPP-4 ou agonistes des récepteurs du GLP-1) et/ou les inhibiteurs du SGLT2 devraient être considérés comme médication à ajouter plutôt que les sécrétagogues de l'insuline, l'insuline et les TZD afin d'améliorer le contrôle glycémique, si un faible risque d'hypoglycémie et/ou la prise de poids sont des priorités [Grade A, Niveau 1A]

# Mme Couture

- ▶ 74 ans
  - ▶ Diabétique type 2 depuis 10 ans
    - ▶ Pas ophtalmopathie ni neuropathie
    - ▶ Protéinurie 1 gr par jour depuis 2 ans
  - ▶ HTA
  - ▶ DLP
  - ▶ Arthrose
- ▶ Vue au suivi. Va bien. Ses glycémies le matin sont 6-9. Hypoglycémie en fin de pm si retarde souper. Elle les ressent et doit manger immédiatement. Elle a pris 3 kilos dans la dernière année. Elle marche moins car elle a une douleur au genou.
- ▶ Liste de médicaments
  - ▶ Metformine 850 mg bid
  - ▶ Gliclazide 120 mg id
  - ▶ Sitagliptine 100 mg id
  - ▶ Atorvastatin 20 mg id
  - ▶ Indapamide 2,5 mg id
  - ▶ Amlopidine 10 mg id
  - ▶ Irbésartan 300 mg id
- ▶ Paramètres paracliniques
  - ▶ IMC 30, monofilament normal, ITB 0,9
  - ▶ TA 125/75 BP Tru
  - ▶ CCr 40 cc/ minute
  - ▶ LDL 1,8
  - ▶ K: 4,8
  - ▶ HbA1c: 8,0%

Quelle est votre première étape?

# Agents antihyperglycémiants et fonction rénale



Données de : Lipscombe L, *et al.* *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S88-S103; Monographie de Jardiance®, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. Avril 2019; Monographie de Forxiga®, Astra Zeneca Canada Inc. Avril 2019; Monographie d'Ozempic®, Novo Nordisk Canada Inc. Novembre 2018. Monographie d'Invokana®, Janssen Canada Inc., septembre 2019.

# Mme Couture

- ▶ 74 ans
    - ▶ Diabétique type 2 depuis 10 ans
      - ▶ Pas ophtalmopathie ni neuropathie
      - ▶ Protéinurie 1 gr par jour depuis 2 ans
    - ▶ HTA
    - ▶ DLP
    - ▶ Arthrose
  - ▶ Vue au suivi. Va bien. Ses glycémies le matin sont 6-9. Hypoglycémie en fin de pm si retarde souper. Elle les ressent et doit manger immédiatement. Elle a pris 3 kilos dans la dernière année. Elle marche moins car elle a une douleur au genou.
- ▶ Liste de médicaments
    - ▶ Metformine 500 mg bid
    - ▶ Gliclazide 90 mg id
    - ▶ Sitagliptine 50 mg id
    - ▶ Atorvastatin 20 mg id
    - ▶ Indapamide 2,5 mg id
    - ▶ Amlopidine 10 mg id
    - ▶ Irbésartan 300 mg id
  - ▶ Paramètres paracliniques
    - ▶ IMC 30, monofilament normal, ITB 0,9
    - ▶ TA 125/75 BP Tru
    - ▶ CCr 40 cc/ minute
    - ▶ LDL 1,8
    - ▶ K: 4,8
    - ▶ HbA1c: 8,0%

Après l'ajustement pour la fonction rénale, que fait-on pour le contrôle glycémique?

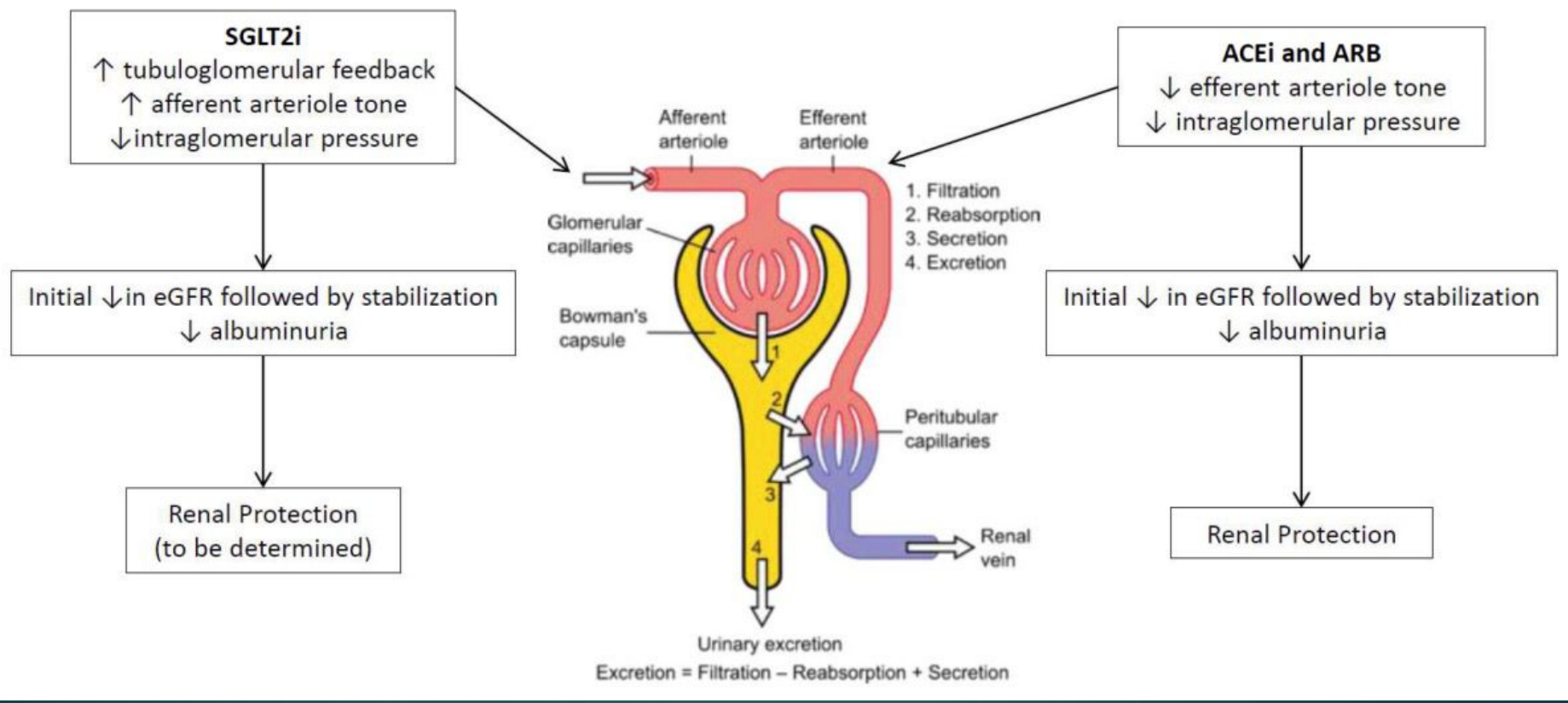
# Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy

V. Perkovic, M.J. Jardine, B. Neal, S. Bompont, H.J.L. Heerspink, D.M. Charytan,  
R. Edwards, R. Agarwal, G. Bakris, S. Bull, C.P. Cannon, G. Capuano, P.-L. Chu,  
D. de Zeeuw, T. Greene, A. Levin, C. Pollock, D.C. Wheeler, Y. Yavin, H. Zhang,  
B. Zinman, G. Meininger, B.M. Brenner, and K.W. Mahaffey,  
for the CREDENCE Trial Investigators\*

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE



**Figure 5: Hypotheses Regarding the Effect of ACEi and ARBs on the Progression of Diabetic Nephropathy**

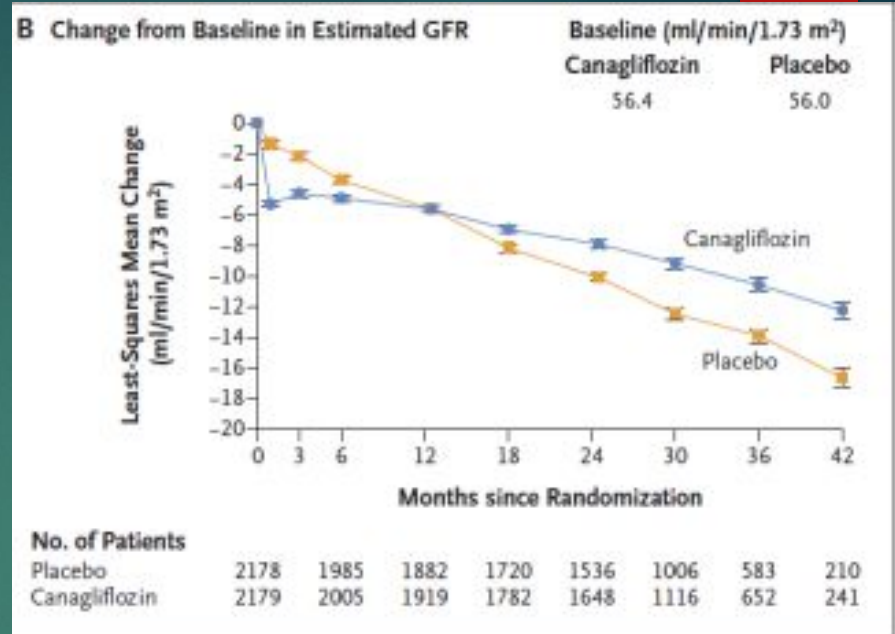
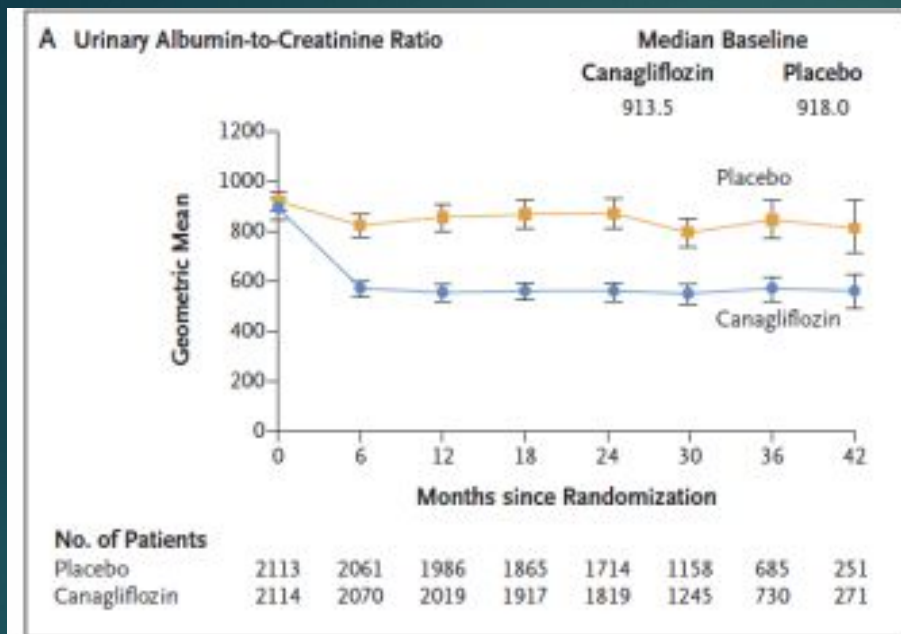


# Credence

- ▶ Étude randomisée subventionnée par Janssen
- ▶ Canagliflozin 100 mg vs placebo
- ▶ Critères d'inclusion
  - ▶ > 30 ans ET
  - ▶ DB2 avec Hba1c entre 6,5-12% ET
  - ▶ Maladie rénale
    - ▶ Ccr 30-90 cc/min ET
    - ▶ Albuminurie 300-5000
  - ▶ ARA ou IECA stable pour au moins 4 semaines avant randomisation
    - ▶ Double blocage avec aldactone non permis

**Table 2. Efficacy and Safety.<sup>†</sup>**

Variable	Canagliflozin <i>no./total no.</i>	Placebo	Canagliflozin <i>events/ 1000 patient-yr</i>	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Efficacy</b>						
Primary composite outcome	245/2202	340/2199	43.2	61.2	0.70 (0.59–0.82)	0.00001
Doubling of serum creatinine level	118/2202	188/2199	20.7	33.8	0.60 (0.48–0.76)	<0.001
End-stage kidney disease	116/2202	165/2199	20.4	29.4	0.68 (0.54–0.86)	0.002
Estimated GFR <15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	78/2202	125/2199	13.6	22.2	0.60 (0.45–0.80)	NA
Dialysis initiated or kidney transplantation	76/2202	100/2199	13.3	17.7	0.74 (0.55–1.00)	NA
Renal death	2/2202	5/2199	0.3	0.9	NA	NA
Cardiovascular death	110/2202	140/2199	19.0	24.4	0.78 (0.61–1.00)	0.05
<b>Secondary outcomes</b>						
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	179/2202	253/2199	31.5	45.4	0.69 (0.57–0.83)	<0.001
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	217/2202	269/2199	38.7	48.7	0.80 (0.67–0.95)	0.01
Hospitalization for heart failure	89/2202	141/2199	15.7	25.3	0.61 (0.47–0.80)	<0.001
End-stage kidney disease, doubling of serum creatinine level, or renal death	153/2202	224/2199	27.0	40.4	0.66 (0.53–0.81)	<0.001
Death from any cause	168/2202	201/2199	29.0	35.0	0.83 (0.68–1.02)	NA
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure or unstable angina	273/2202	361/2199	49.4	66.9	0.74 (0.63–0.86)	NA
End-stage kidney disease, renal death, or cardiovascular death <sup>‡</sup>	214/2202	287/2199	37.6	51.2	0.73 (0.61–0.87)	NA
Dialysis, kidney transplantation, or renal death <sup>‡</sup>	78/2202	105/2199	13.6	18.6	0.72 (0.54–0.97)	NA

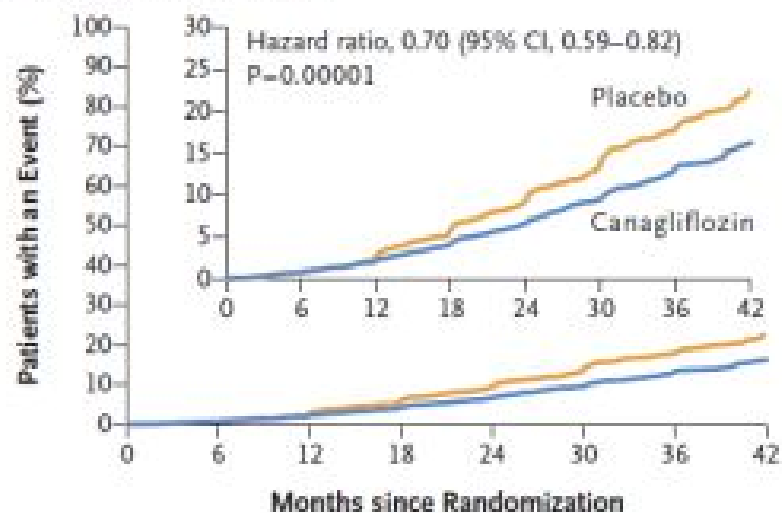


**Figure 3. Effects on Albuminuria and Estimated GFR.**

Panel A shows the effects of canagliflozin and placebo on the urinary albumin-to-creatinine ratio in the intention-to-treat population. Panel B shows the change from the screening level in the estimated GFR in the on-treatment population. The I bars indicate the 95% confidence interval in Panel A and the standard error in Panel B. The albumin-to-creatinine ratio was calculated with albumin measured in milligrams and creatinine measured in grams.

# Credence

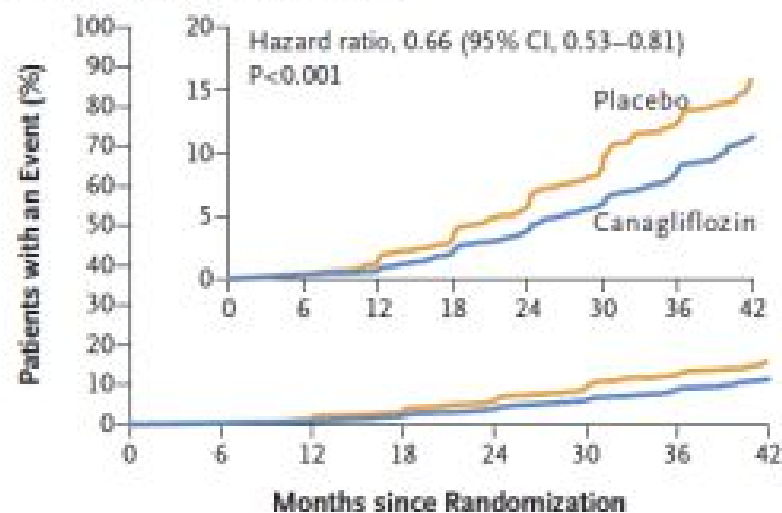
**A Primary Composite Outcome**



**No. at Risk**

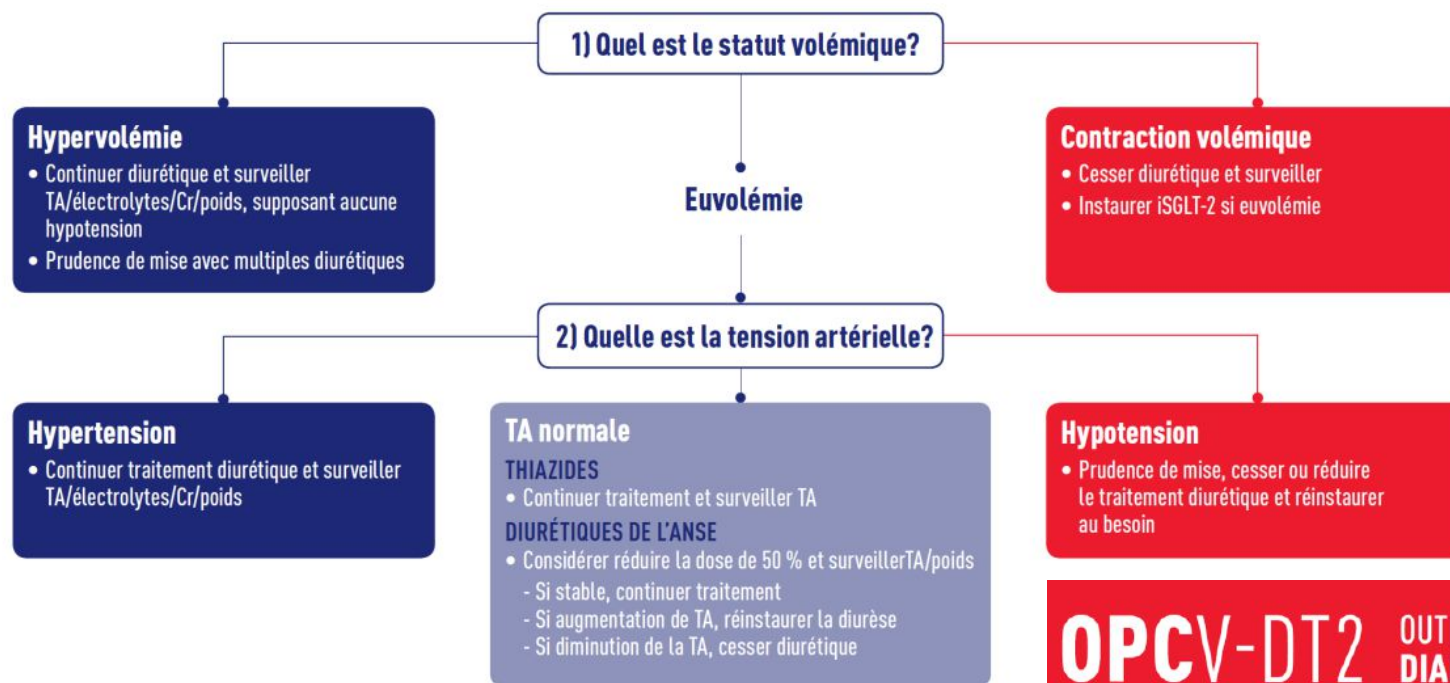
Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Canagliflozin	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

**B Renal-Specific Composite Outcome**



**No. at Risk**

Placebo	2199	2178	2131	2046	1724	1129	621	170
Canagliflozin	2202	2181	2144	2080	1786	1211	646	196



**OPCV-DT2** OUTIL DE PROTECTION CARDIOVASCULAIRE - DIABÈTE TYPE 2

Figure adaptée de Cherney DZ et al, *Circulation*. 2016;134(24):1915-1917. Proposition de gestion des diurétiques concomitants lors de l'instauration d'un traitement par inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT-2) chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 (DST2) à risque élevé.

Les cases en bleu foncé représentent les scénarios dans lesquels le praticien peut habituellement instaurer un traitement par iSGLT-2 chez des patients atteints de DST2 stables et non hospitalisés. Les cases en rouge représentent les scénarios dans lesquels le praticien ne devrait pas instaurer de traitement par iSGLT-2 étant donné le risque d'effets néfastes de nature natriurétique/hémodynamique dans cette situation. Les cases en bleu pâle représentent les scénarios dans lesquels le praticien peut instaurer un traitement par iSGLT-2 avec précaution et surveiller les effets de nature natriurétique/hémodynamique. La surveillance clinique inclut la réponse au traitement en termes de tension artérielle (TA), fonction rénale, électrolytes et du poids pendant les deux premières semaines. Des recommandations semblables peuvent s'appliquer aux patients recevant un traitement par inhibiteurs de la néprilysine/antagonistes de l'angiotensine II (INAA); des données additionnelles sur les associations d'iSGLT-2-INAA sont d'ailleurs nécessaires. L'acronyme « Cr » signifie « créatinine ».

# Mme Couture

## 6 mois plus tard

- ▶ 74 ans
  - ▶ Diabétique type 2 depuis 10 ans
    - ▶ Pas ophtalmopathie ni neuropathie
    - ▶ Protéinurie 1 gr par jour depuis 2 ans
  - ▶ HTA
  - ▶ DLP
  - ▶ Arthrose
- ▶ Vue au suivi. Va bien. Ses glycémies sont entre 6-8 le matin. Disparition des hypoglycémies. Elle a perdu 2 kilos depuis la dernière visite. Elle ne peut toujours pas marcher avec sa douleur au genou.

Vous avez ajouté un isglt2 il y a 6 mois.

2 options: aglp1 ou insuline

- ▶ Liste de médicaments
  - ▶ Metformine 500 mg bid
  - ▶ Gliclazide 60 mg id
  - ▶ Sitagliptine 50 mg id
  - ▶ Canagliflozin 100 mg id
  - ▶ Atorvastatin 20 mg id
  - ▶ Amlopidine 10 mg id
  - ▶ Irbésartan 300 mg id
- ▶ Paramètres paracliniques
  - ▶ IMC 30, monofilament normal, ITB 0,9
  - ▶ TA 122/72 BP Tru
  - ▶ CCr 40 cc/ minute
  - ▶ LDL 1,8
  - ▶ K: 4,8
  - ▶ HbA1c: 7,5 %

# Études comparant les aGLP-1 à l'insuline basale



\* Différence significative par rapport au témoin ( $p < 0.05$ )

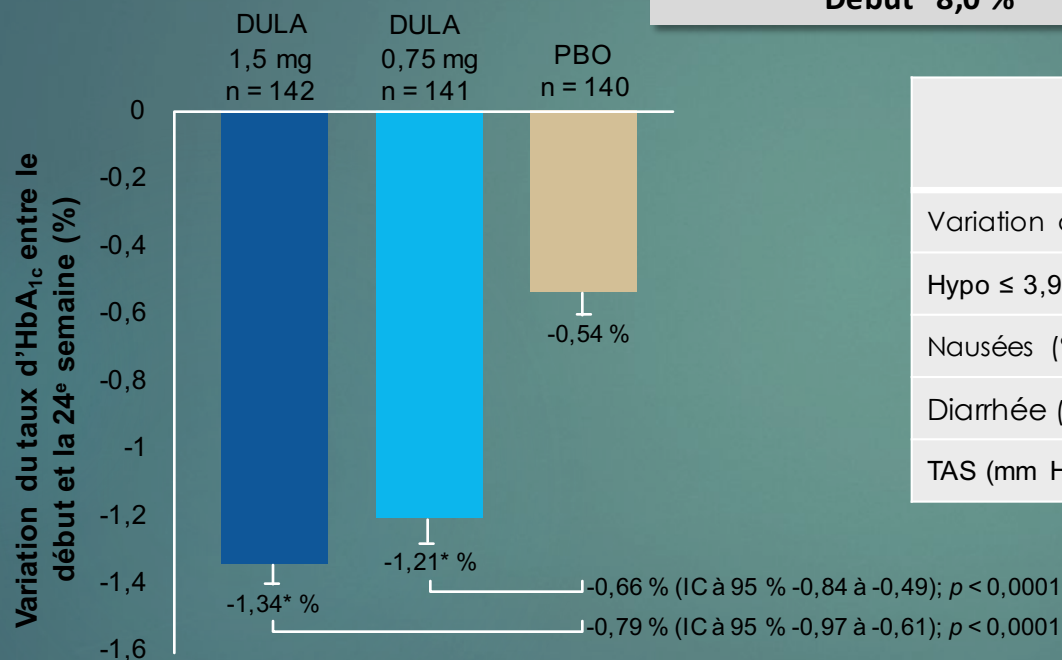
AVERTISSEMENT : Aucune comparaison de ces études entre elles ne peut être faite puisque leur méthodologie, leur durée et leur population de patients diffèrent.

ADO : antidiabétique oral; DULA : dulaglutide; MET : metformine; n.p. : non précisé; SÉMA : sémaglutide; SU : sulfonylurée BI-I: Insuline aspartate biphasique  
 Blevins T, et al. *Postgrad Med* 2010;122:118-28. Russell-Jones D, et al. *Diabetologia* 2009;52:2046-55. D'Alessio D, et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:170-78.  
 Diamant M, et al. *Lancet* 2010;375:2234-43. Giorgino F, et al. *Diabetes Care* 2015;38:2241-9. Aroda VR, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355-66.



# Étude AWARD 10 : Dulaglutide en appoint aux iSLGT§ +/- metformine

**Durée de l'étude : 24 semaines**  
**Début ~8,0 %**



	DULA 1,5 mg n = 142	DULA 0,75 mg n = 141	PBO n = 140
Variation du poids (kg)	-3,1*	-2,6*	-2,1
Hypo $\leq 3,9$ mmol/L (%)	4	4	3
Nausées (%)	15	5	4
Diarrhée (%)	6	10	3
TAS (mm Hg)	-4,5*	-3,2	-1,4

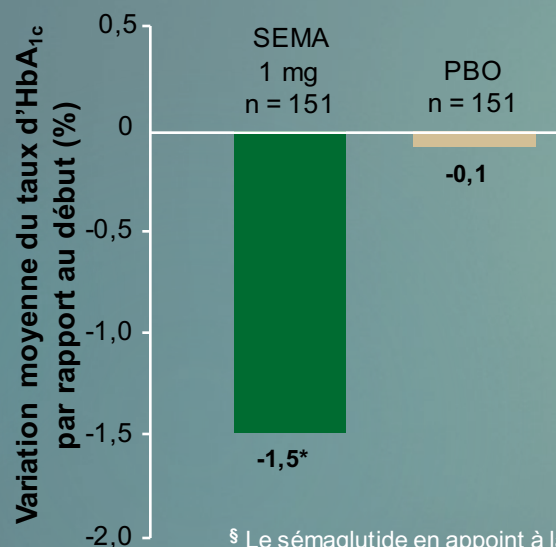
§ Dulaglutide en appoint à la canagliflozine, à la dapagliflozine ou à l'empagliflozine  
 \* Supérieur au placebo

DULA : dulaglutide; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée; Hypo : hypoglycémie; IC : intervalle de confiance; PBO : placebo; TAS : tension artérielle systolique

Données provenant de : Ludvik et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(5):370-381.

# Étude SUSTAIN-9 : Sémaglutide une fois par semaine en appoint aux iSGLT2

Durée de l'étude : 30 semaines  
Début ~8,0 %



§ Le sémaglutide en appoint à la canagliflozine, à la dapagliflozine, à l'empagliflozine et à d'autres iSGLT2 est offert seulement au Japon  
\* Supérieur au placebo

	SEMA 1 mg n = 151	PBO n = 151
Variation du poids (kg)	-3,1*	-2,1
Hypo ≤ 3,1 mmol/L (%)	11,3	2
Nausées (%)	19,3	3,3
Diarrhée (%)	11,3	6
TAS (mm Hg)	-4,7*	-1,6

HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée; Hypo : hypoglycémie; PBO : placebo; SEMA : sémaglutide; TAS : tension artérielle systolique

**Remarque : L'association sémaglutide + inhibiteur du SGLT2 n'est actuellement pas approuvée au Canada.**

Données provenant de : Zinman B et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:356-67.

# Indications du laglutide

## Monographie août 2019

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TRULICITY est indiqué comme traitement hebdomadaire pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, en association avec :

- un régime alimentaire et un programme d'exercice lorsque la metformine ne convient pas en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance;
- la metformine lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et la dose maximale de metformine tolérée ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie;
- la metformine et une sulfonylurée lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et un traitement associant la metformine et une sulfonylurée ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie;
- un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et la metformine lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et un iSGLT2 avec ou sans metformine ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie;
- l'insuline basale et la metformine lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et une insulinothérapie de type basal avec ou sans metformine ne permettent



# 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 | iSGLT2/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

# La prise en charge du diabète à partir de cas cliniques

- ▶ Lignes directrices canadiennes datent de 2018 mais beaucoup de nouveautés depuis
- ▶ Priorité aux iSGLT2 et aGLP1 chez les patients avec maladie cardiovasculaire établie
- ▶ Savoir les particularités pour l'ajustement en insuffisance rénale
- ▶ Prise en charge individualisée demeure la pierre angulaire du traitement du diabétique de type 2





# OPCV-DT2

Outil de Protection CardioVasculaire- Diabète Type 2

La SSVQ vous propose un outil de travail sur la protection vasculaire des patients diabétiques qui repose sur consensus développé en collaboration avec un comité d'experts.

 ÉTUDE DE CAS

 PDF INTERACTIF

EN

FR