

aGLP-1 et la protection des organes cibles

Protection cardiovasculaire et les aGLP-1


Luc Trudeau, MD, FRCPC
Interniste, Hôpital général juif
Clinique de prévention cardiovasculaire
Assistant-Professeur de Médecine
Université McGill



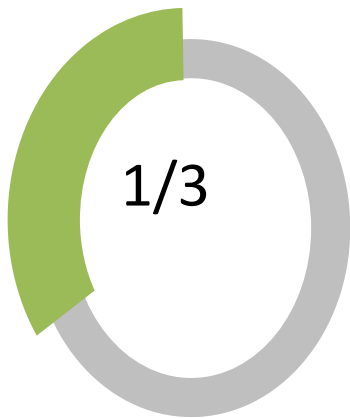
Conflits d'intérêt potentiels:

- Conférencier: Boehringer-Ingelheim, Janssen, Servier, Bayer, Sanofi, Amgen, Bausch Health, Novartis
- Recherche subventionnée: Servier, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Idorsia
- Comités consultatifs: Amgen, Sanofi, Boehringer-Ingelheim, Servier, Bayer, Janssen, Bausch Health, Otsuka

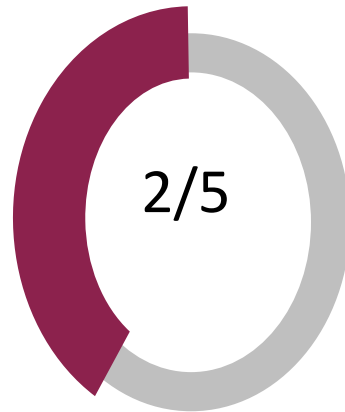
Objectifs

- 
- **Identifier les mécanismes d'action des aGLP-1 et l'effet sur la glycémie**
 - **Expliquer les impacts sur l'incidence des évènements cardiovasculaires**
 - **Nommer les effets secondaires à considérer**

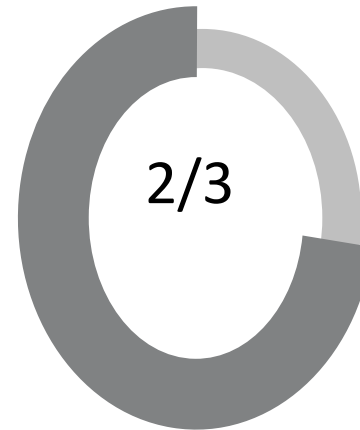
Au Canada, les personnes atteintes de diabète représentent...



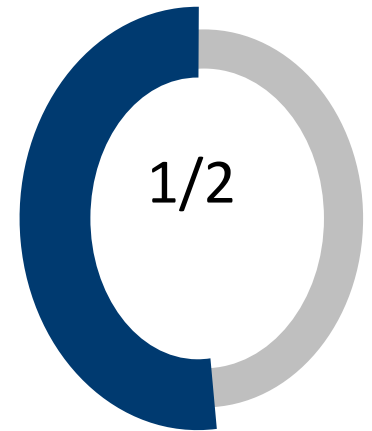
de tous les cas de
crise cardiaque et
d'accident
vasculaire
cérébral



de toutes les
hospitalisations
consécutives à une
insuffisance
cardiaque



de tous les cas
d'amputation
non traumatique



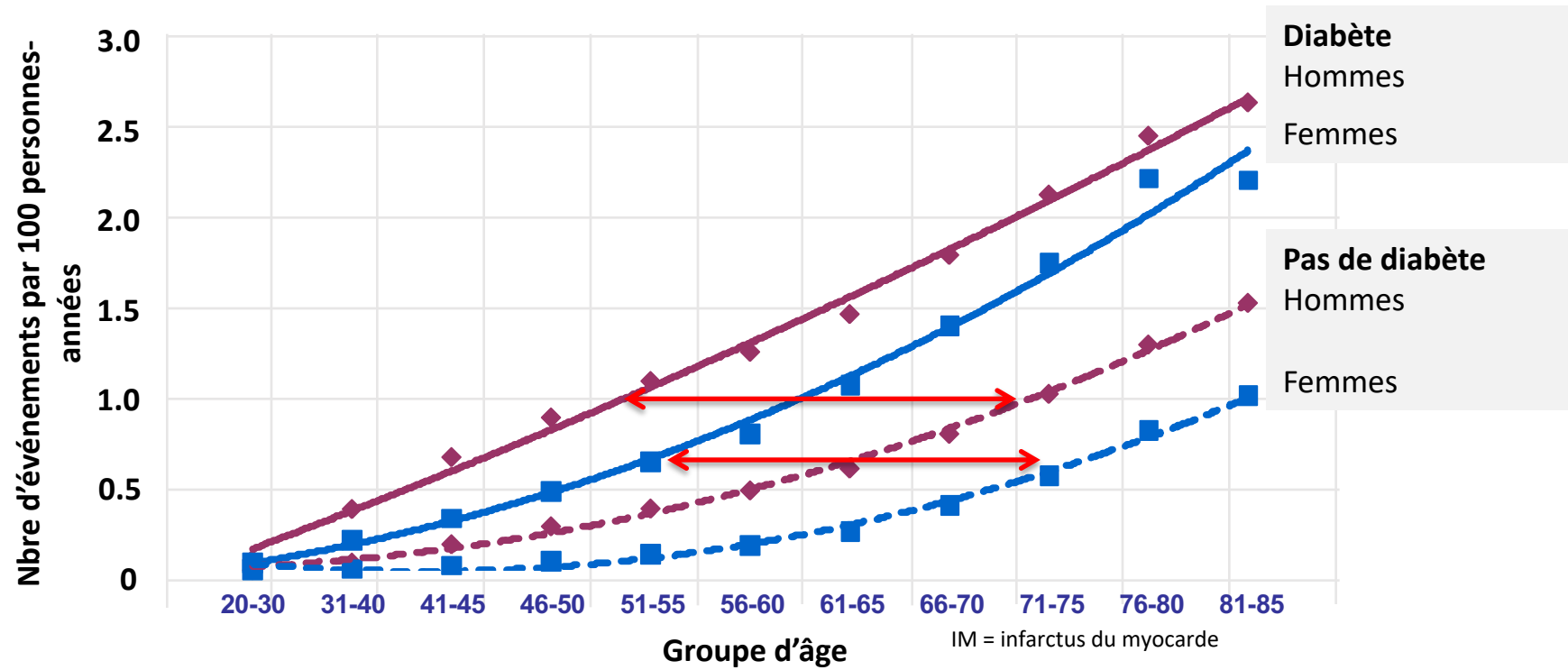
de tous les
patients qui
entreprennent un
traitement par
dialyse

Le risque absolu d'IM est plus élevé chez les personnes diabétiques

Diabète n = 379,003

Pas de diabète n = 9,018,082

Base de données 1994-2000



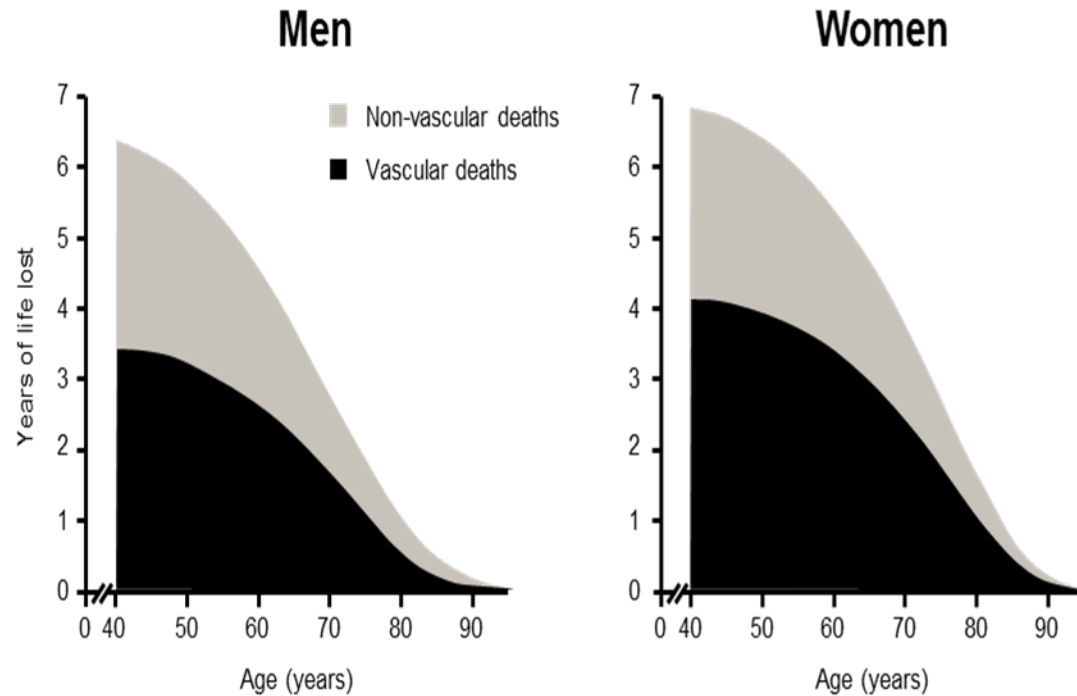
Toutes lignes ajustée selon une équation polynomiale; R²= 0.99–1.00 pour chacune

Booth GL, et al. *Lancet* 2006;368:29-

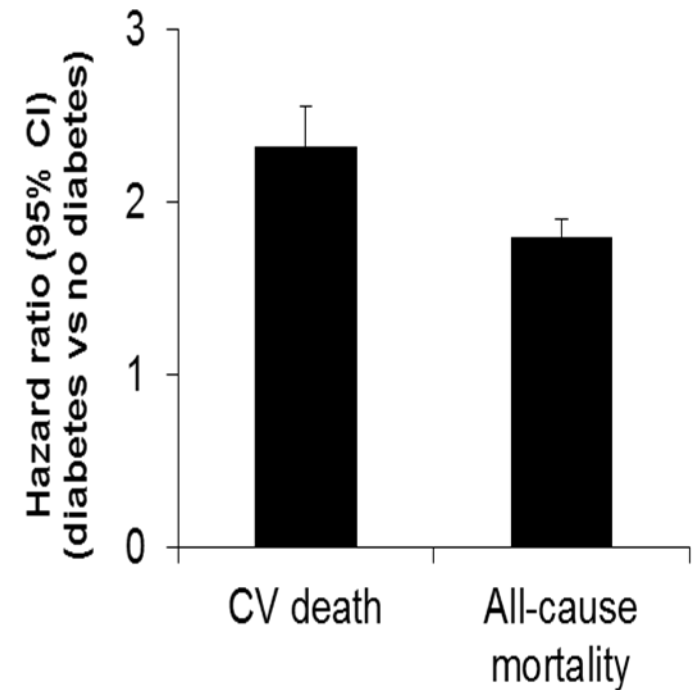


La maladie CV est la première cause de décès chez les patients diabétiques

Years of life lost in people with diabetes* compared with non-diabetes peers¹



Mortality risk associated with diabetes (n=820,900)¹



Événements cardiovasculaires et équilibre glycémique

	DCCT/EDIC ¹ (DCCT n = 1 441) (EDIC n = 1 375)		UKPDS ² (n = 3 867)		ADVANCE ³ (n = 11 140)		VADT ⁴ (n = 1 791)		ACCORD ⁵ (n = 10 251)	
	En cours d'essai 6,5 ans	Prolongati on 17 ans	En cours d'essai 10 ans	Prolongati on 20 ans	En cours d'essai 4,5 ans	Prolongatio n 10 ans	En cours d'essai 5,6 ans	Prolonga tion 9,8 ans	En cours d'essai 3,7 ans	Prolongation 8,8 ans
Taux d'HbA1c atteint (%)*	7,2 vs 9,1		7,0 vs 7,9		6,5 vs 7,3		6,9 vs 8,4		6,4 vs 7,5	
Tout événement macrovasculaire (RRI)	Négligeable		Négligeable		Négligeable		Négligeable		Négligeable	
	↓ 0,43						↓ 0,83			
Mortalité CV (RRI)			Négligeable		↓ 0,87 (mortalité totale)		Négligeable		↑ 1,35	
							Négligeable		↑ 1,20	
Infarctus du myocarde (RRI)			Négligeable		↓ 0,85				↓ 0,76	
									Négligeable	

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

*Taux moyen d'HbA1c atteint, traitement intensif vs classique, RRI : rapport des risques instantanés

Sulfonylurée (SU) et infarctus du myocarde, AVC ou maladie vasculaire périphérique

Étude UKPDS : un traitement intensif pour maîtriser la glycémie par une SU (chlorpropamide) a été évalué. Les résultats CV¹

- risque

En conclusion :

Étude ADVANCE : Des différences sur le plan de risque cardiovasculaire et de risque d'hypoglycémie entre les SU sont possibles. Les résultats CV²

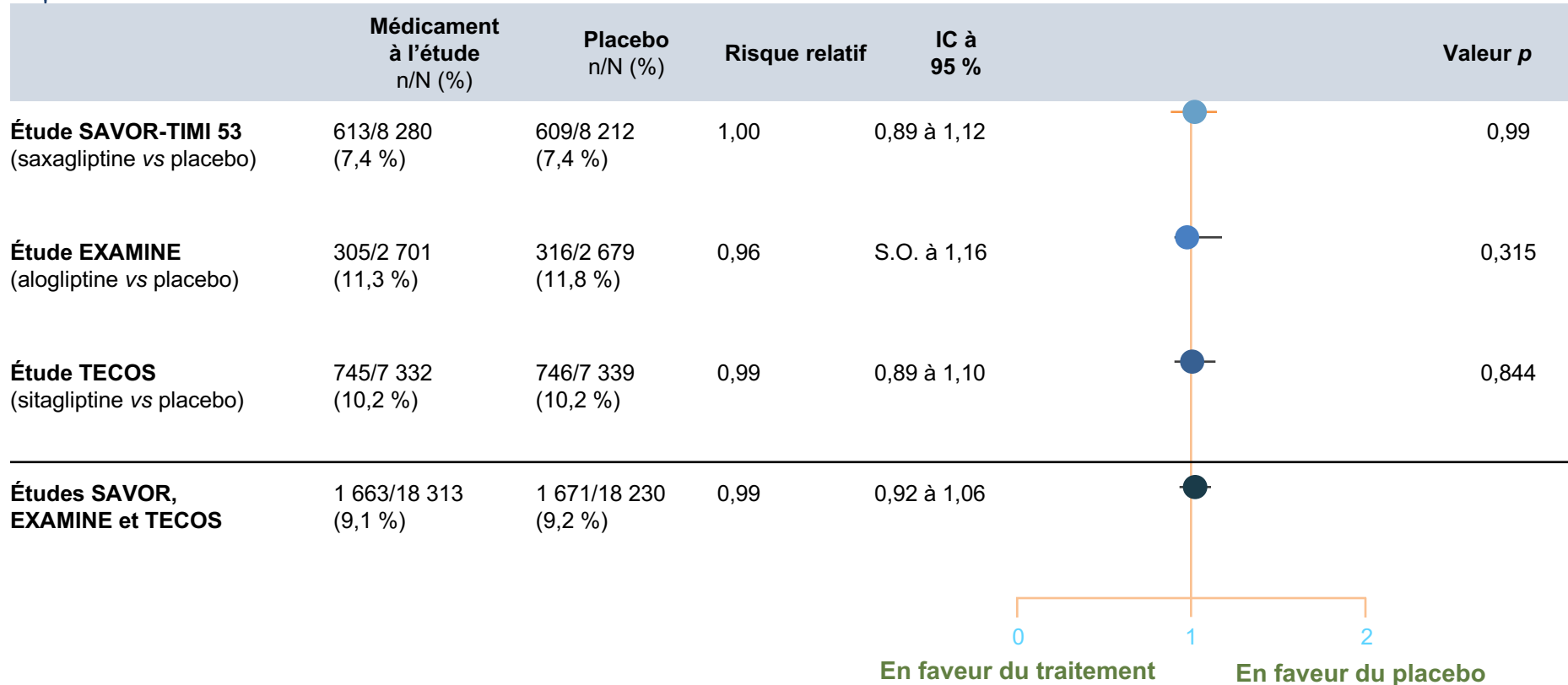
- risque

Certaines études contrôlées à court terme ont montré une répartition des effets néfastes³. Les résultats CV²

- risque accru de mortalité et risque élevé d'AVC

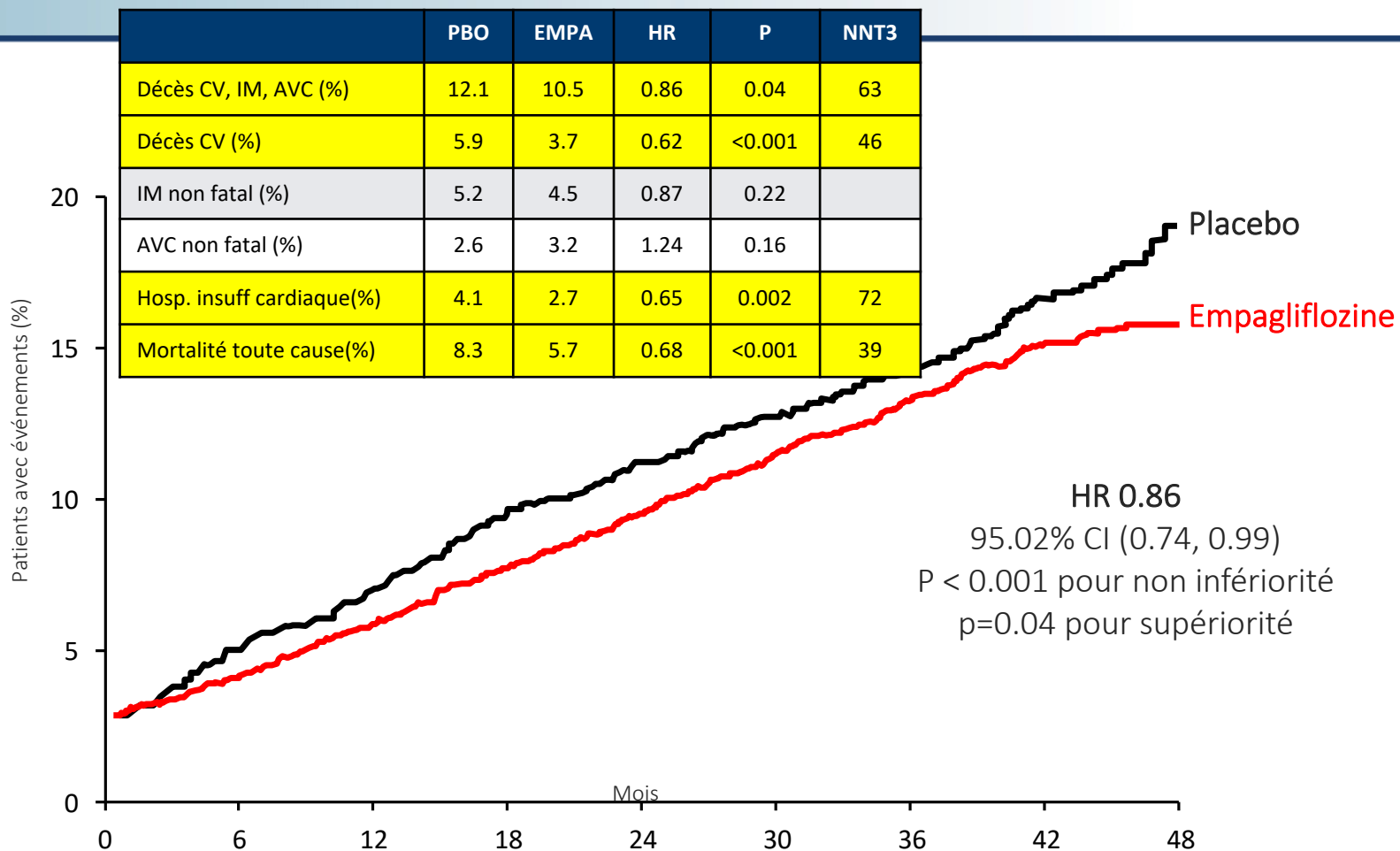
Inhibiteurs DPP-4:

MACE: Mortalité CV, IM non-fatal, AVC non-fatal



L'empagliflozine a diminué les événements CV

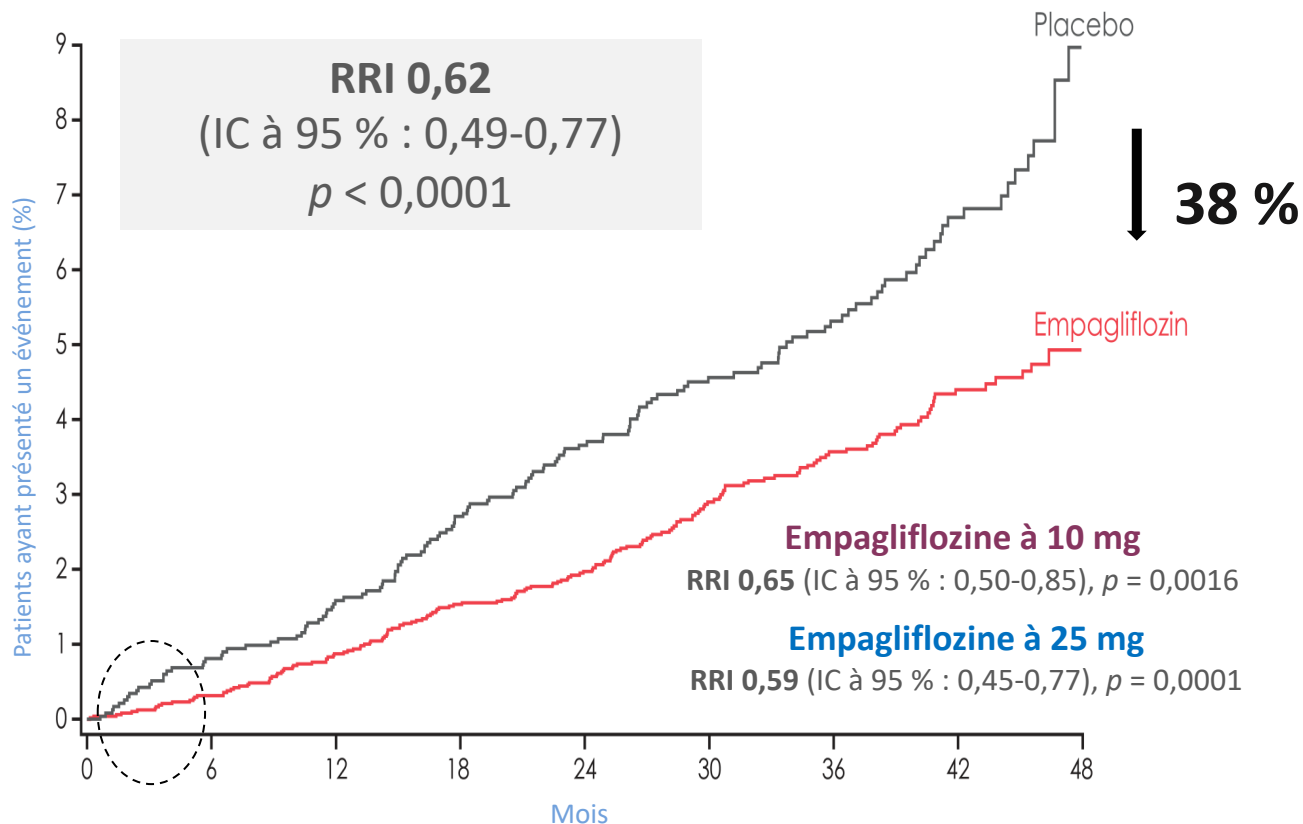
Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal



Nbre de patients

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozine	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

EMPA-REG: MORTALITÉ D'ORIGINE CV



N^{bre} de patients :

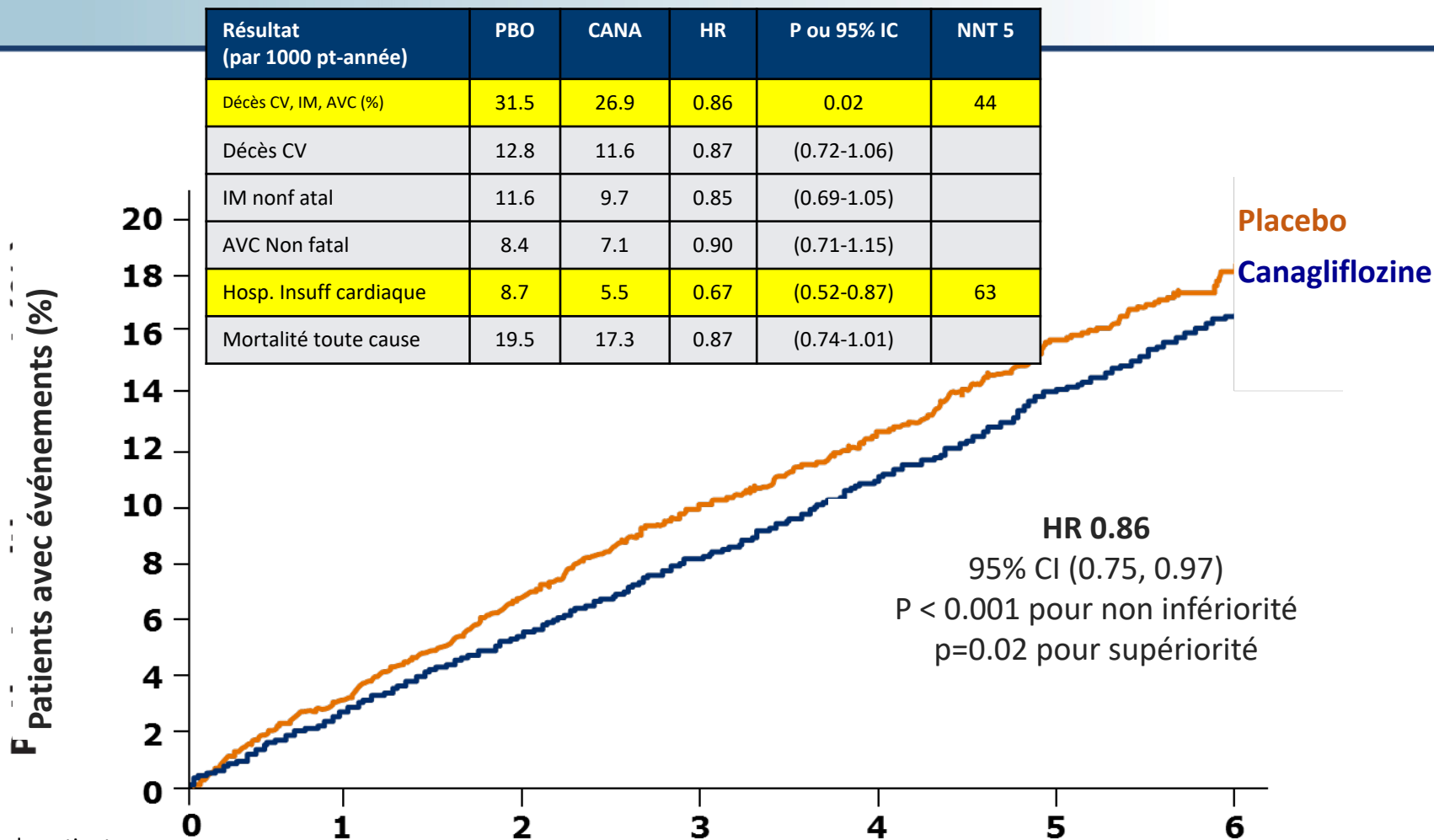
Empagliflozine	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Fonction d'incidence cumulée. RRI : rapport des risques instantanés

Zinman B, et al. *NEJM* 2015; 373(22): 2117-28.

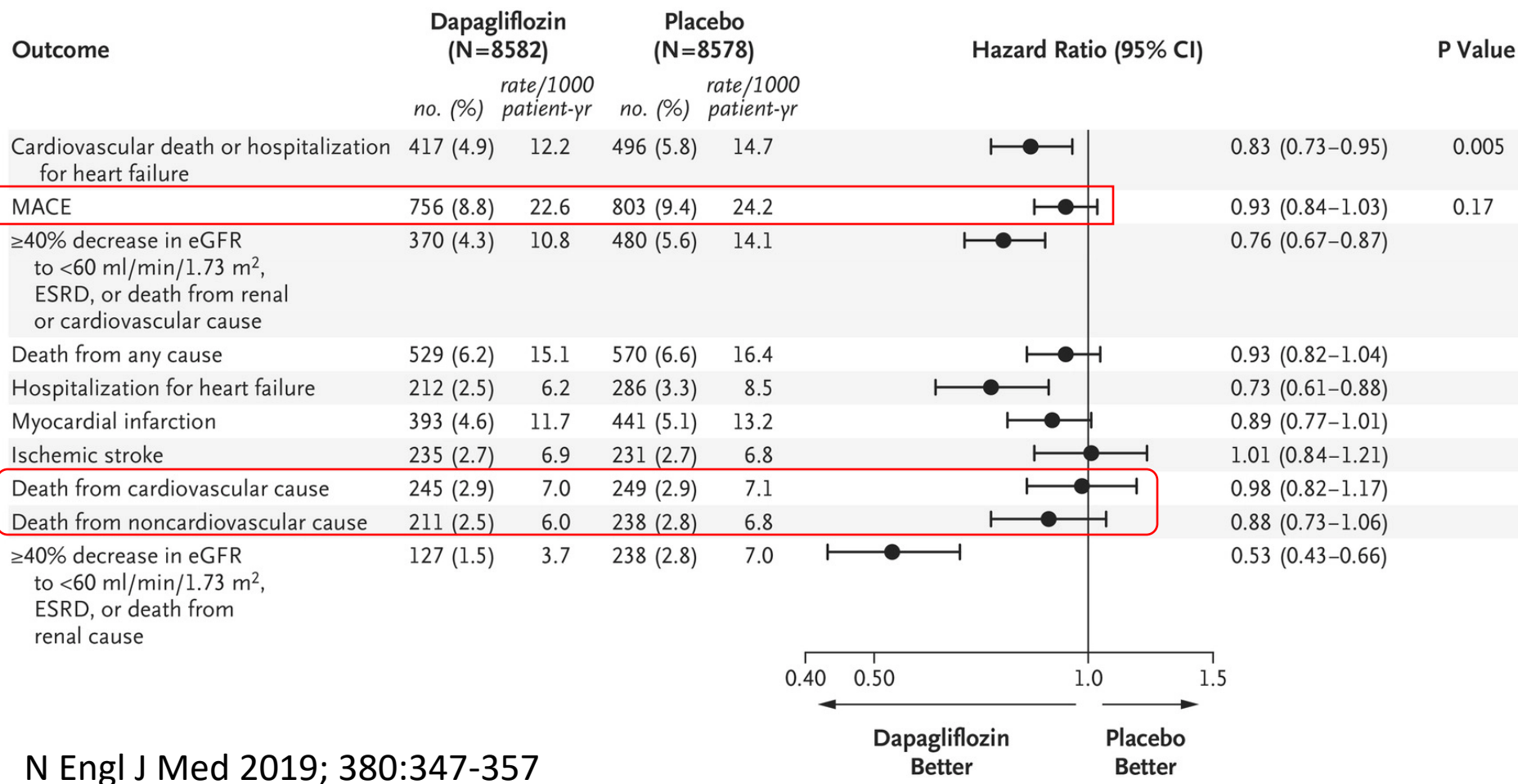
La canagliflozine a diminué les événements CV

Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal



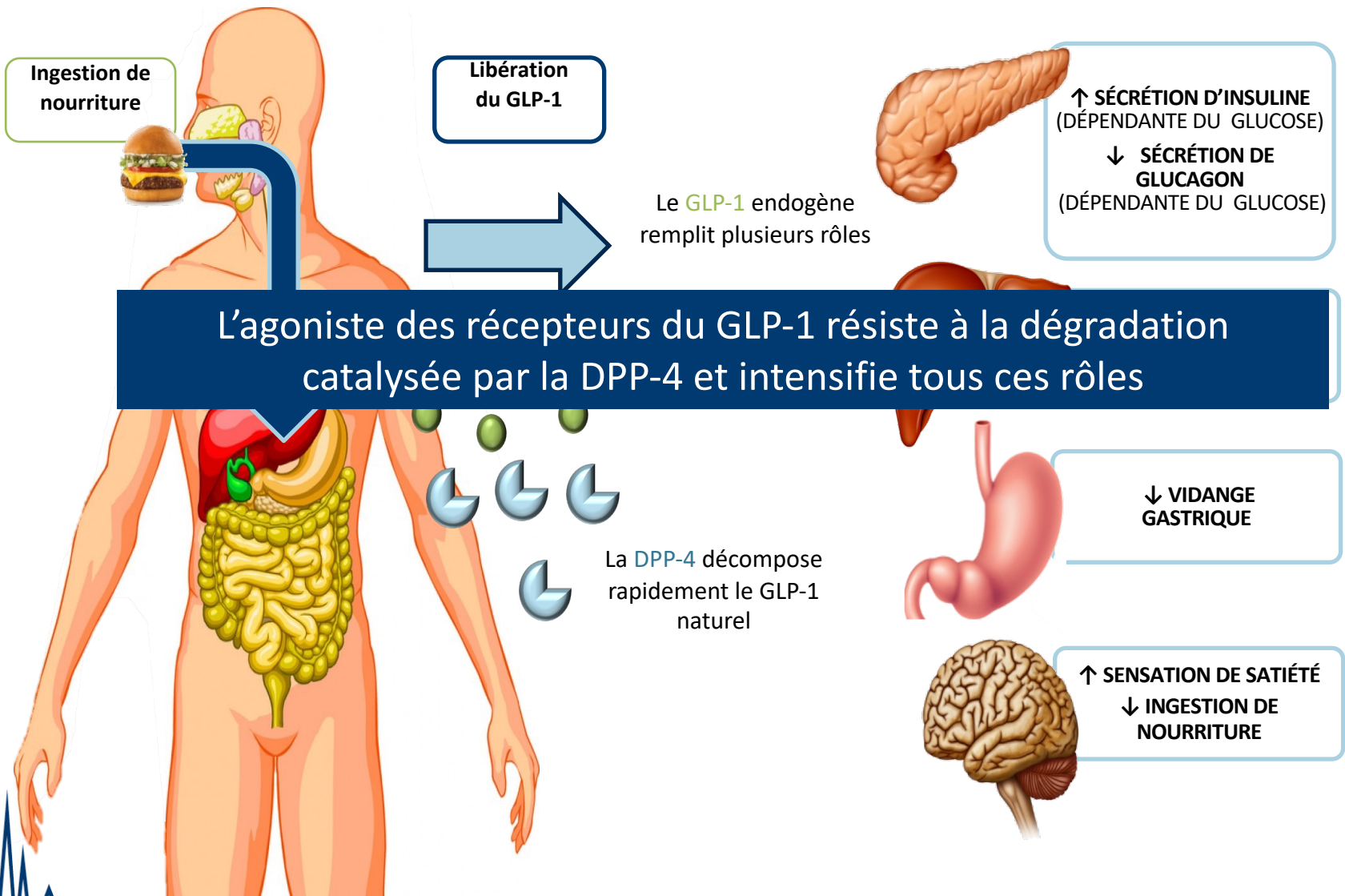
Canagliflozine	5795	5566	4343	2555	2460	2363	1661
Placebo	4347	4153	2942	1240	1187	1120	789

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes – DECLARE TIMI 58



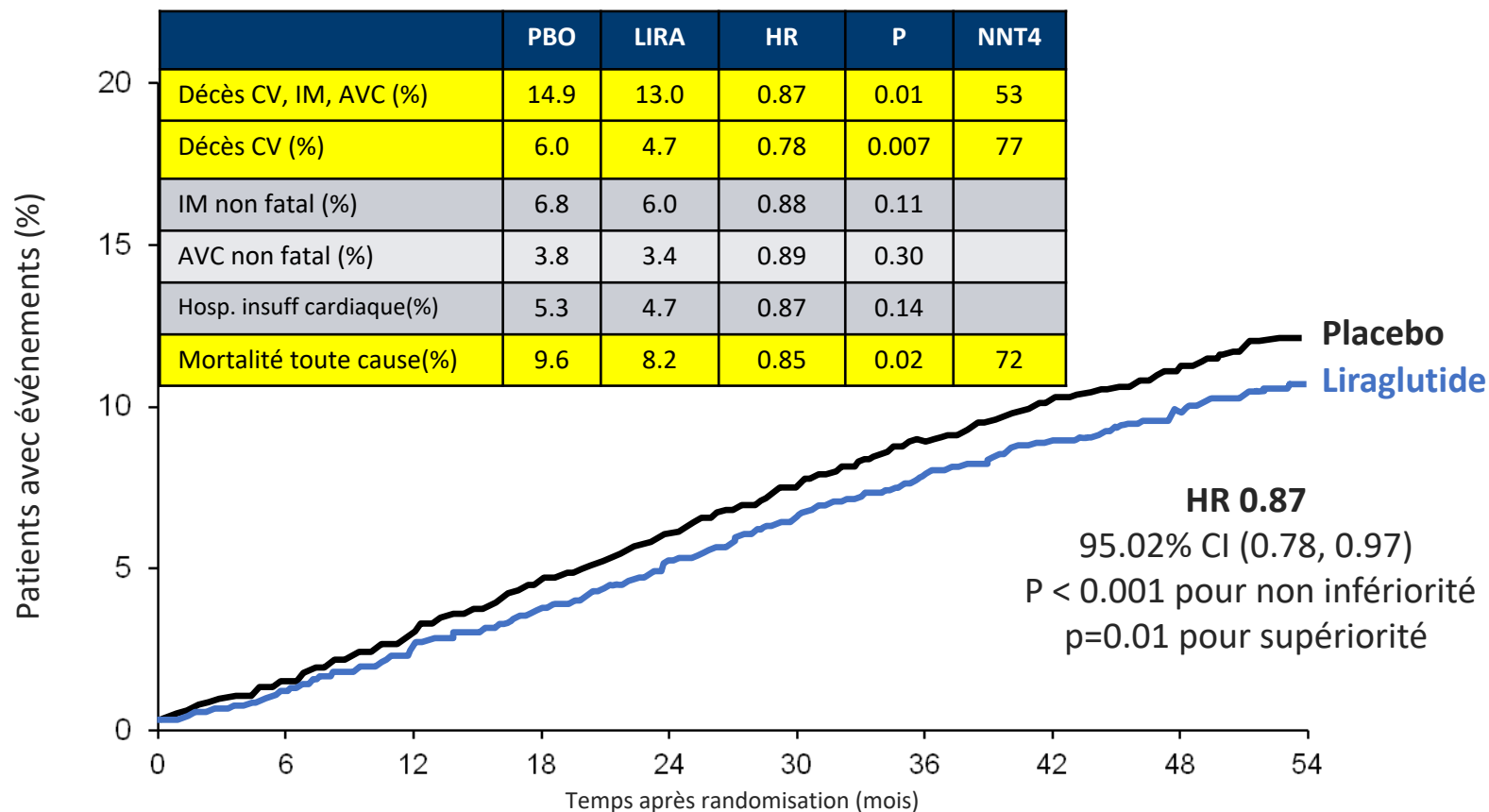
N Engl J Med 2019; 380:347-357

Effets des agonistes des récepteurs du GLP-1



Le liraglutide a diminué les événements CV

Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal (LEADER)

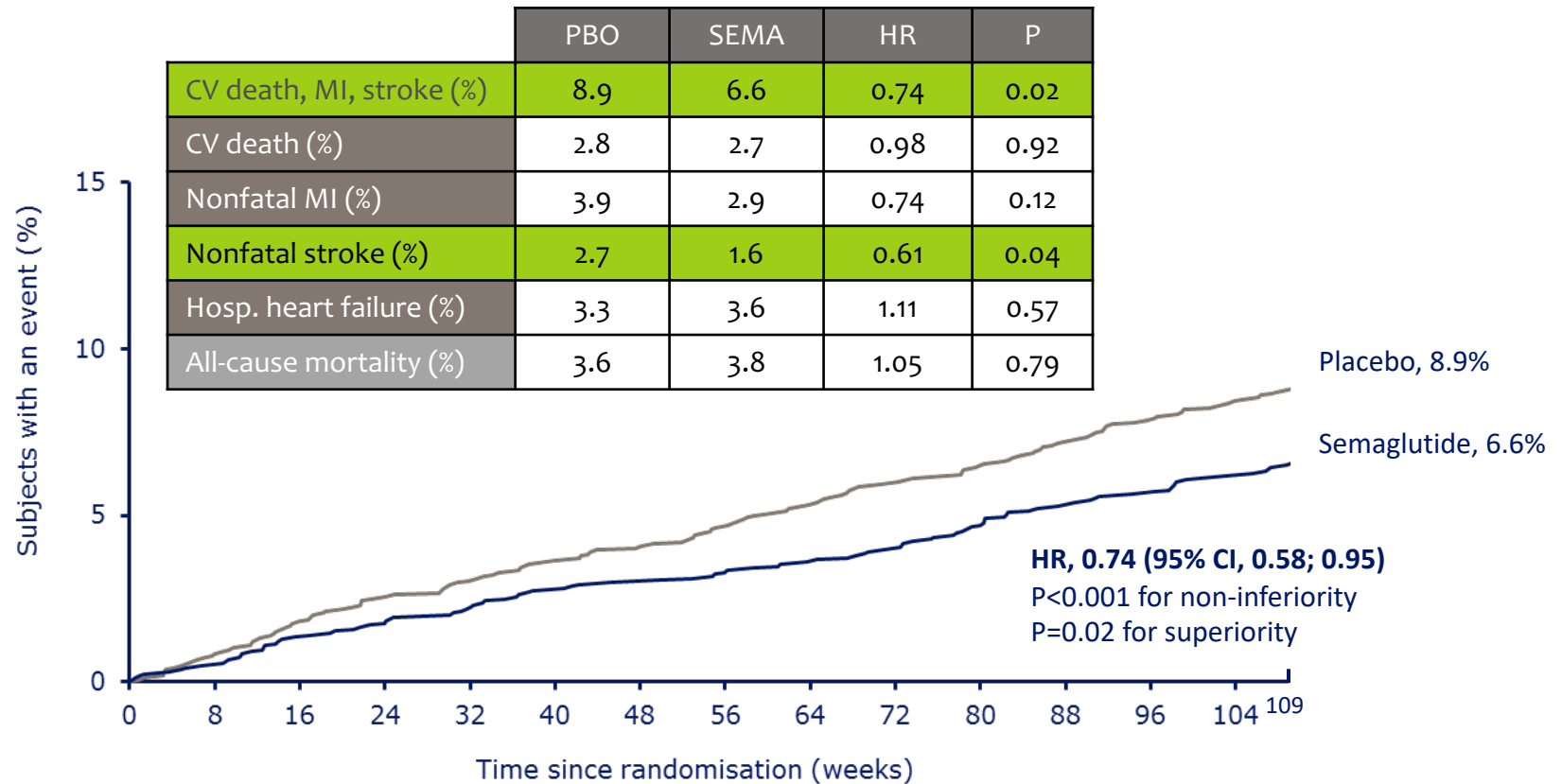


Patients à risque

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

La semaglutide a diminué les évènements CV

Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal (SUSTAIN-6)



Number of subjects at risk

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

	SUSTAIN 6 ^{TM1} semaglutide	PIONEER 6 ^{2,3} Oral semaglutide	LEADER ^{®4} liraglutide	ELIXA ⁵ lixisenatide	EXSCEL ⁶ exenatide QW	HARMONY ¹⁰ Albiglutide	FREEDOM CVO ^{11,12} Exenatide via DUROS device	REWIND ⁷⁻⁹ Dulaglutide
# of Patients, Mean Age	3297, 65	3183, 66	9340, 64	6068, 60	14752, 62 (median)	9463, 64	4156, not reported	9901, 66
% Female	39.3%	31.6%	36%	31%	38%	30.6%	Not reported	46.3%
Prior CVD	83% ^c	84.6% ^e	81% ^b	100% ^d	73% ^e	100% ^f	Not reported ^h	31% ^a
BMI	33	32	33	30	32 (median)	32	Not reported	32
HbA1c	8.7%	8.2%	8.7%	7.7%	8.0% (median)	8.7%	Not reported	7.3%
# of events	254	≥122	1302	805	1744	≥611	160	1200
Median follow- up	2.1 years	16 months	3.8 years	2.1 years	3.2 years	1.6 years	Tx duration 1.2 years (mean)	5.4 years ^{6,7}
MACE 3	0.74 (0.58- 0.95)	0.79 (NS)	0.87 (0.78- 0.97)		0.91 (0.83- 1.00)	0.78 (0.68-0.9)		###
MACE 4				1.02 (0.89- 1.17)			Non- inferiority	
CV Death	0.98 (0.65- 1.48)	0.49 (p=0.03)	0.78 (0.66- 0.93)	0.98 (0.78- 1.22)	0.88 (0.76- 1.02)	0.93 (0.73-1.19)	Not reported	###
Nonfatal MI	0.74 (0.51- 1.08)	1.18 (NS)	0.88 (0.75- 1.03)	1.03 (0.87- 1.22)	0.95 (0.84- 1.09)	0.75 (0.61- 0.9)**	Not reported	###
Nonfatal Stroke	0.61 (0.38- 0.99)	0.74 (NS)	0.89 (0.72- 1.11)	1.12 (0.79- 1.58)	0.86 (0.70- 1.07)	0.86 (0.66- 1.14)**	Not reported	###
All Cause Mortality	1.05 (0.74- 1.50)	0.51 (p=0.008)	0.85 (0.74- 0.97)	0.94 (0.78, 1.13)	0.86 (0.77- 0.97)	0.95 (0.79-1.16)	Not reported	###

** Fatal and non-fatal combined
Results will be announced at the ADA 2019

CV: Cardiovascular, MI: myocardial infarction, MACE: major adverse cardiovascular events, CVD: cardiovascular disease, BMI: body mass index, GLP: glucagon-like peptide, UA: unstable angina, PVD: peripheral vascular disease, CHF: chronic heart failure, CRF: chronic renal failure, PAD: peripheral artery disease, CKD: chronic kidney disease, ABI: Ankle Brachial Index, HbA1C: Glycated hemoglobin

Supériorité démontrée par les essais sur les événements cardiovasculaires dans le diabète

		PARAMÈTRE PRINCIPAL	PARAMÈTRES SECONDAIRES			
	Pharmacothérapie		Décès CV	IM non mortel	AVC non mortel	Hospitalisation consécutive à une insuffisance cardiaque
Étude EMPA-REG OUTCOME¹ RRI (IC à 95 %)	Empagliflozine	ÉCIM 0,86 (0,74, 0,99)	0,62 (0,49, 0,77)	Négligeable	Négligeable	0,65 (0,50, 0,85)
CANVAS² RRI (IC à 95 %)	Canagliflozine	ÉCIM 0,86 (0,75, 0,97)	Négligeable	Négligeable	Négligeable	0,67 (0,52, 0,87)
DECLARE RRI (IC à 95 %)	Dapagliflozine	HIC/décès CV 0,83 (0,73 à 0,95)	Négligeable	Négligeable	Négligeable	0,73 (0,61 à 0,88)
LEADER³ RRI (IC à 95 %)	Liraglutide	ÉCIM 0,87 (0,78, 0,97)	0,78 (0,66, 0,93)	Négligeable	Négligeable	Négligeable
SUSTAIN-6⁴ RRI (IC à 95 %)	Sémaglutide	ÉCIM 0,74 (0,58, 0,95)	Négligeable	Négligeable	0,61 (0,38, 0,99)	Négligeable

CV : cardiovasculaire; RRI : rapport des risques instantanés; MI : infarctus du myocarde; HIC : Hospitalisation consécutive à une insuffisance cardiaque

1 Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28. 2 Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. 3 Marso S, et al. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22. 4 Marso S, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.

AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE DIABÈTE DE TYPE 2

Débuter les interventions d'habitudes de vie saines
(thérapie nutritionnelle, gestion du poids, activité physique) +/- metformine

A1C <1.5% supérieure à la cible

A1C ≥1.5% supérieure à la cible

Hyperglycémie symptomatique et/ou décompensation métabolique

Si cible glycémique non atteinte en 3 mois, débuter/augmenter metformine

Débuter metformine immédiatement
Considérer un deuxième agent antihyperglycémiant

Débuter insuline +/- metformine

Si cible glycémique non atteinte

Si cible glycémique non atteinte

MCV clinique?

OUI

NON

Débuter agent antihyperglycémiant avec bénéfice CV démontré
empagliflozine (Grade A, Niveau 1A)
liraglutide (Grade A, Niveau 1A)
canagliflozine* (Grade C, Niveau 2)

- Pas d'effet sur la mortalité
- Combinaison de 2 études
- ↑ fractures, ↑ amputations

Si cible glycémique non atteinte

Voir page suivante

SAINES HABITUDES DE VIE

Considérations en prescrivant les médicaments pour le DMT2

	Met	SU	TZD	DPP-4 inhibitor	GLP-1 RA	SGLT-2 inhibitor	Basal insulin
Efficacité (↓ A1c)	élevée (1 - 2)	élevée (1 - 1.5)	modérée (0.5 - 1)	modérée (0.5 - 1)	élevée (1 - 1.5)	élevée (1 - 1.5)	Plus élevée (1.5 - 3.5)
Risque hypoglycémie	aucun	élevé	faible	rare/faible	faible	faible	élevé
Effet sur masse corporelle	neutre	gain	gain	neutre	perte	perte	gain
Tolérabilité	EffetsGI	hypoglycémie	oedème, IC, fractures	rare	Effets GI	Infections GU, déshydratation	hypoglycémie
Coût	faible	bas	bas	élevé	élevé	élevé	modéré - élevé

Uccellatore A, et al. *Diabetes Ther.* 2015;6:239-256.

Hawes EM, et al. *Journal of Family Practice.* 2016;65(2):85-89.

Facteurs cardiovasculaires à considérer pour l'ajout d'antihyperglycémiant d'appoint

Facteurs CV à considérer	Classe	Antihyperglycémiant	Réduction relative de taux d'HbA1c	Risque hypoglycémie	Insuffisance cardiaque	Effet sur la TA
Supériorité CV démontrée comme paramètre d'évaluation principal dans le cadre d'un essai contrôlé avec répartition aléatoire par ≥1 agent appartenant à la même classe	Agoniste des récepteurs du GLP-1	liraglutide, lixisénatide, dulaglutide, exénatide, sémaglutide	↓↓/↓↓↓	Rare	Neutre	↓
	Inhibiteur du SGLT-2	empagliflozine, canagliflozine*, dapagliflozine	↓↓/↓↓↓	Rare	↓	↓
Innocuité CV démontrée comme paramètre d'évaluation principal dans le cadre d'un essai contrôlé avec répartition aléatoire par ≥1 agent appartenant à la même classe	Inhibiteur du DPP-4	alogliptine, sitagliptine, saxagliptine, linagliptine	↓↓	Rare	Neutre ↑ saxa	Neutre
	Thiazolidinediones	pioglitazone, rosiglitazone	↓↓	Rare	↑	Neutre
	Insuline	glargine 100 u/mL, degludec, autre agent basal/bolus/prémélangé	↓↓↓	Oui**	Neutre	Neutre
Innocuité CV inconnue ou résultats d'essai contrôlé avec répartition aléatoire pas encore disponible	Agent anti-obésité	orlistat	↓	Aucun		
	Inhibiteur de l'alpha-glucosidase	acarbose	↓	Rare		
	Méglitinides	natéglinide, répaglinide	↓↓	Oui		
	Sulfonylurées	gliclazide, glimepiride, glyburide	↓↓	Oui		

*Amputations plus nombreuses des membres inférieurs. **Risque d'hypoglycémie moins élevé avec des insulines basales de nouvelle génération (p. ex. degludec, glargine 300 u/mL).

Adaptation de : Mancini GB, et al. *Can J Cardiol* 2017;33(3):366-77.

Question de recherche

Chez les femmes et les hommes avec diabète type 2 établi ou nouvellement diagnostiqué qui ont plusieurs facteurs de risque additionnels ...

... est-ce que l'ajout d'un aGLP-1 s.c., la dulaglutide (1.5 mg) une fois par semaine peut réduire les évènements CV?

Critères d'inclusion principaux

Type 2 DM - New or previously diagnosed (with stable glucose drugs X 3 mo)

- On 0-2 oral glucose drugs +/- basal insulin or GLP-1 RA

A1C $\leq 9.5\%$ (81 mmol/mol)

BMI ≥ 23 kg/m²

Age ≥ 50 & **vascular disease** (prior MI, stroke, revascularization, or unstable angina + ECG changes or PCI or positive imaging)

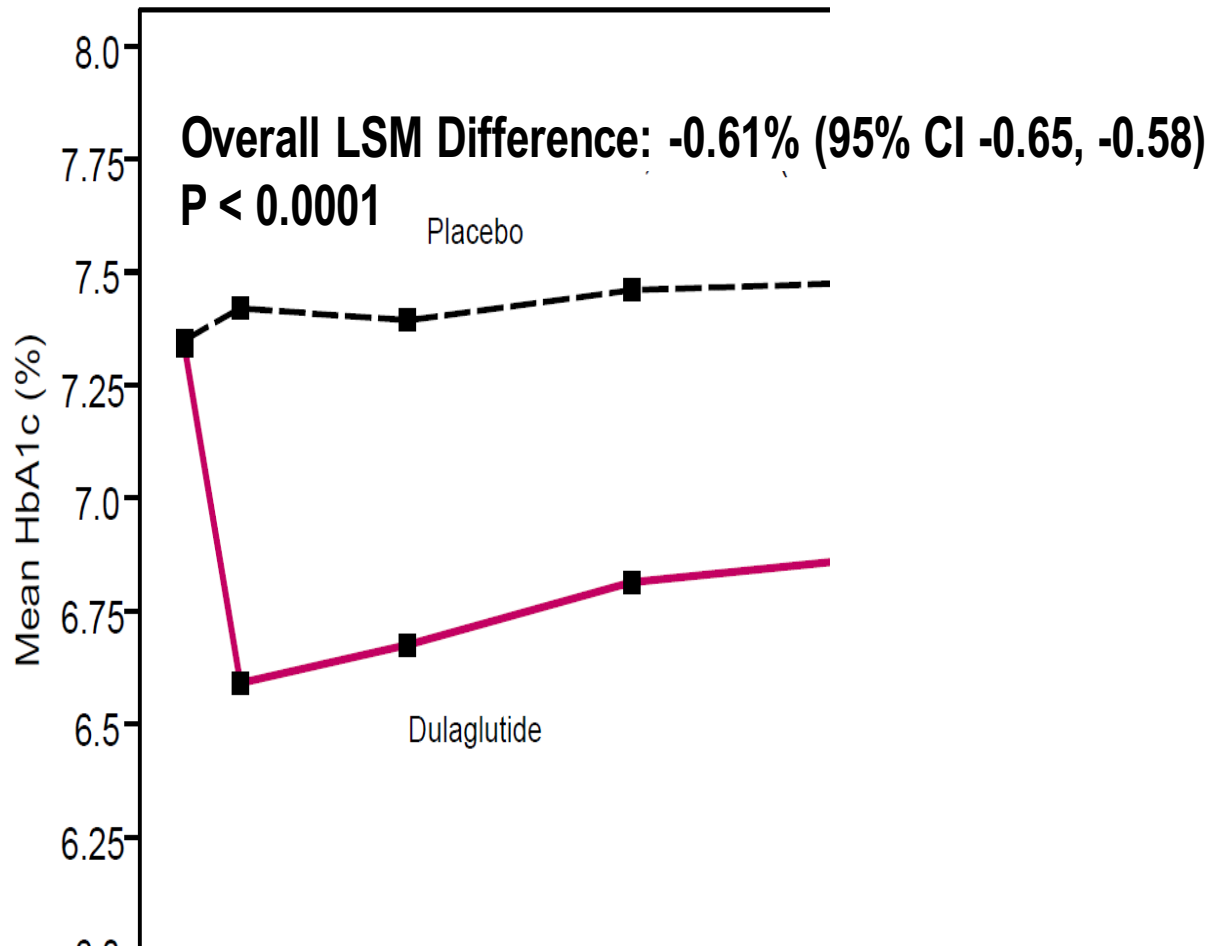
≥ 55 & **subclinical vascular disease** (positive stress test/image, $>50\%$ stenosis, ABI <0.9 ; eGFR <60 ; hypertension + LVH, or albuminuria)

≥ 60 & **2 CV risk factors** (tobacco, lipid drug, LDL-C ≥ 3.4 (130 mg/dl), HDL-C < 1.0 (40 mg/dl) for men & < 1.3 (50 mg/dl) for women or TG ≥ 2.3 (200 mg/dl), ≥ 1 BP drug or SBP ≥ 140 or DBP ≥ 95 . waist:hip ratio >1.0 for men & > 0.8 for women)

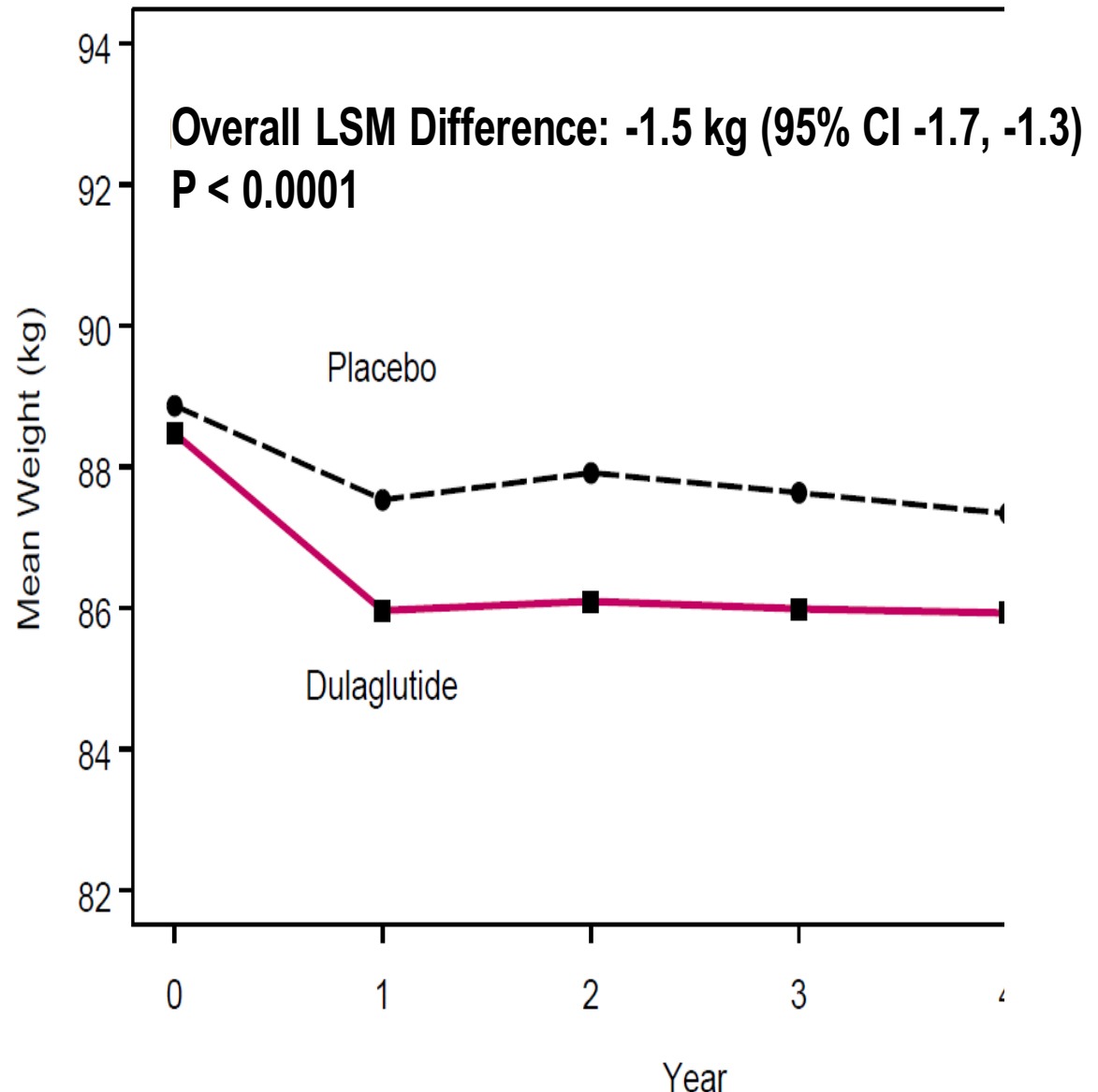
Caractéristiques de base

	Total N=9901	Dulaglutide N=4949	Placebo N=4952
Age (ans)	66.2	66.2	66.2
Femmes (%)	46.4	46.6	46.1
Caucasien (%)	75.7	75.9	75.6
Usage de tabac (%)	14.2	14.0	14.4
Évènement CV (%)	31.5	31.5	31.4
IM ou AVC (%)	20.6	20.8	20.3
HTA (%)	93.2	93.0	93.3
Insuffisance card. (%)	8.6	8.5	8.7

Effet sur HbA1c

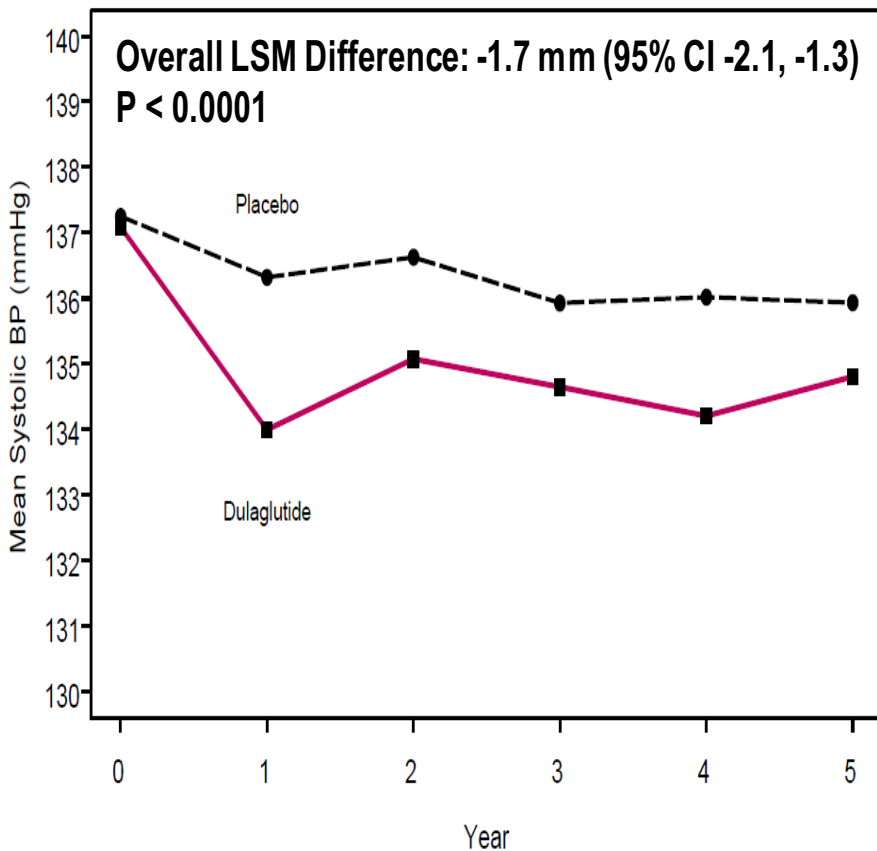


Effet sur le poids

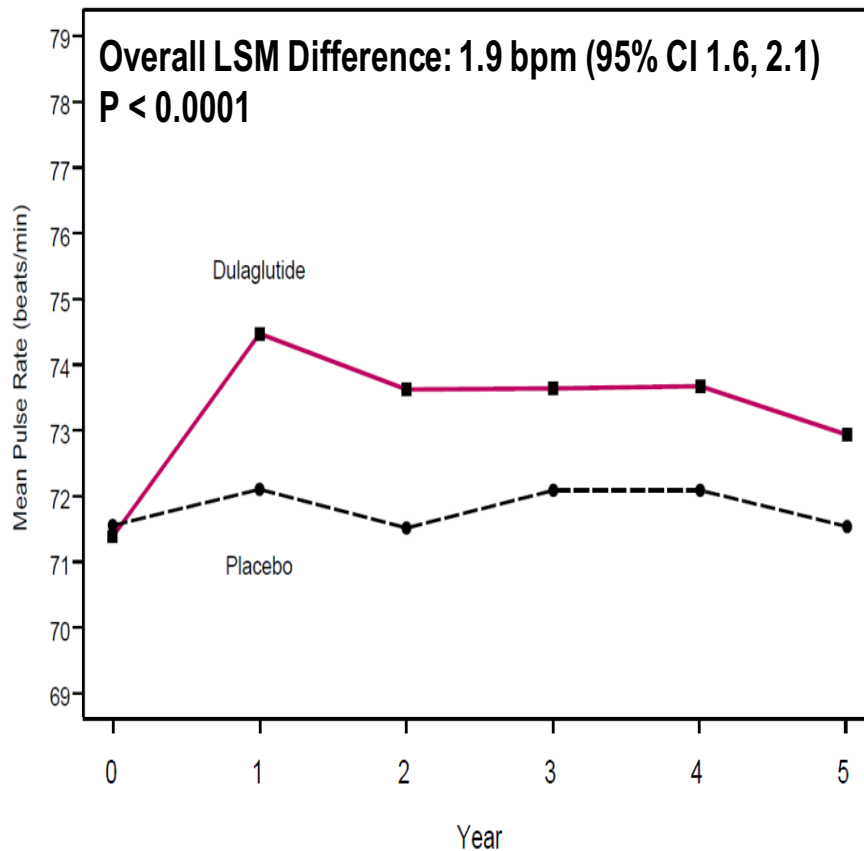


Effet sur la TAS et le pouls

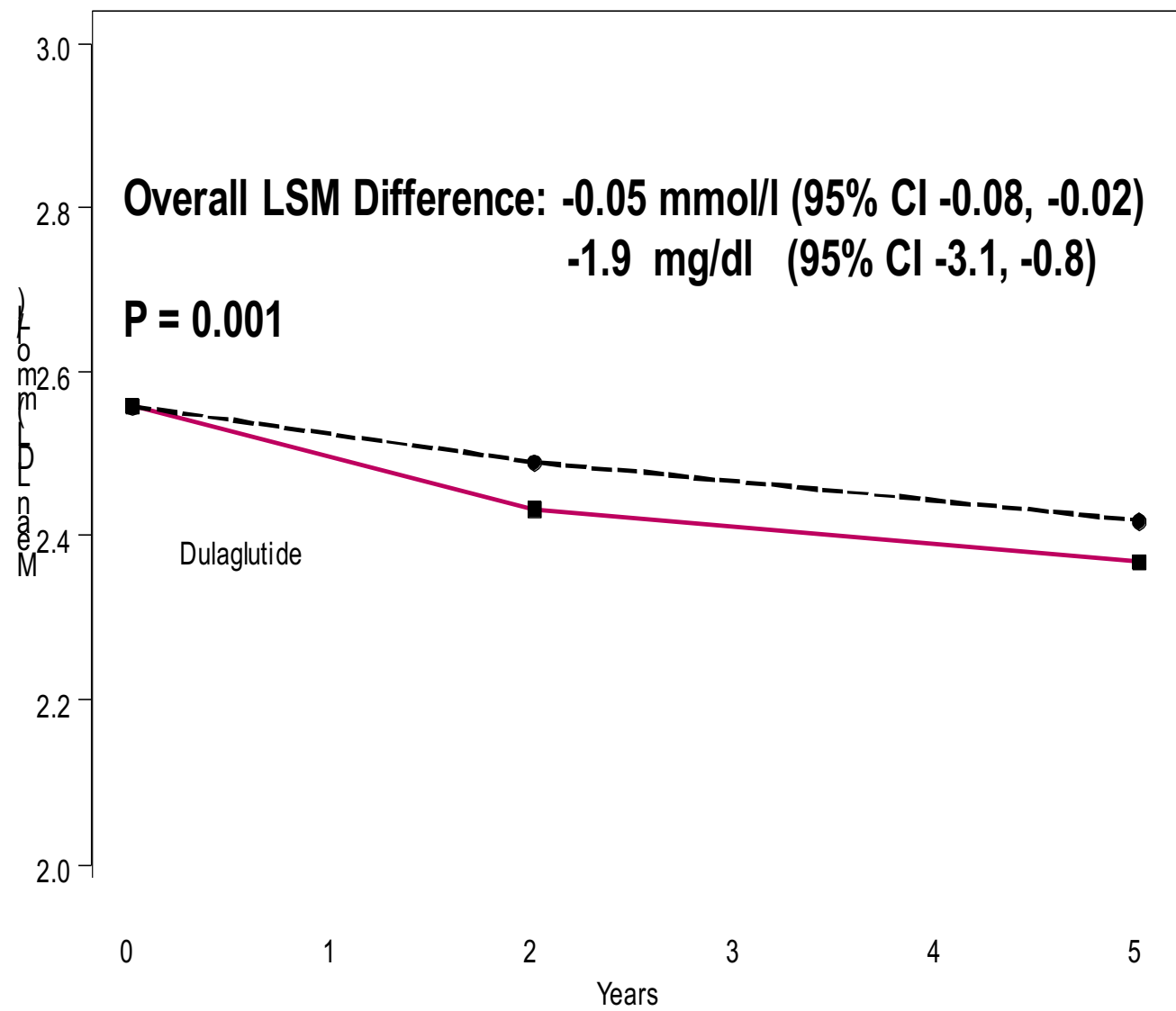
Systolic Blood Pressure



Heart Rate

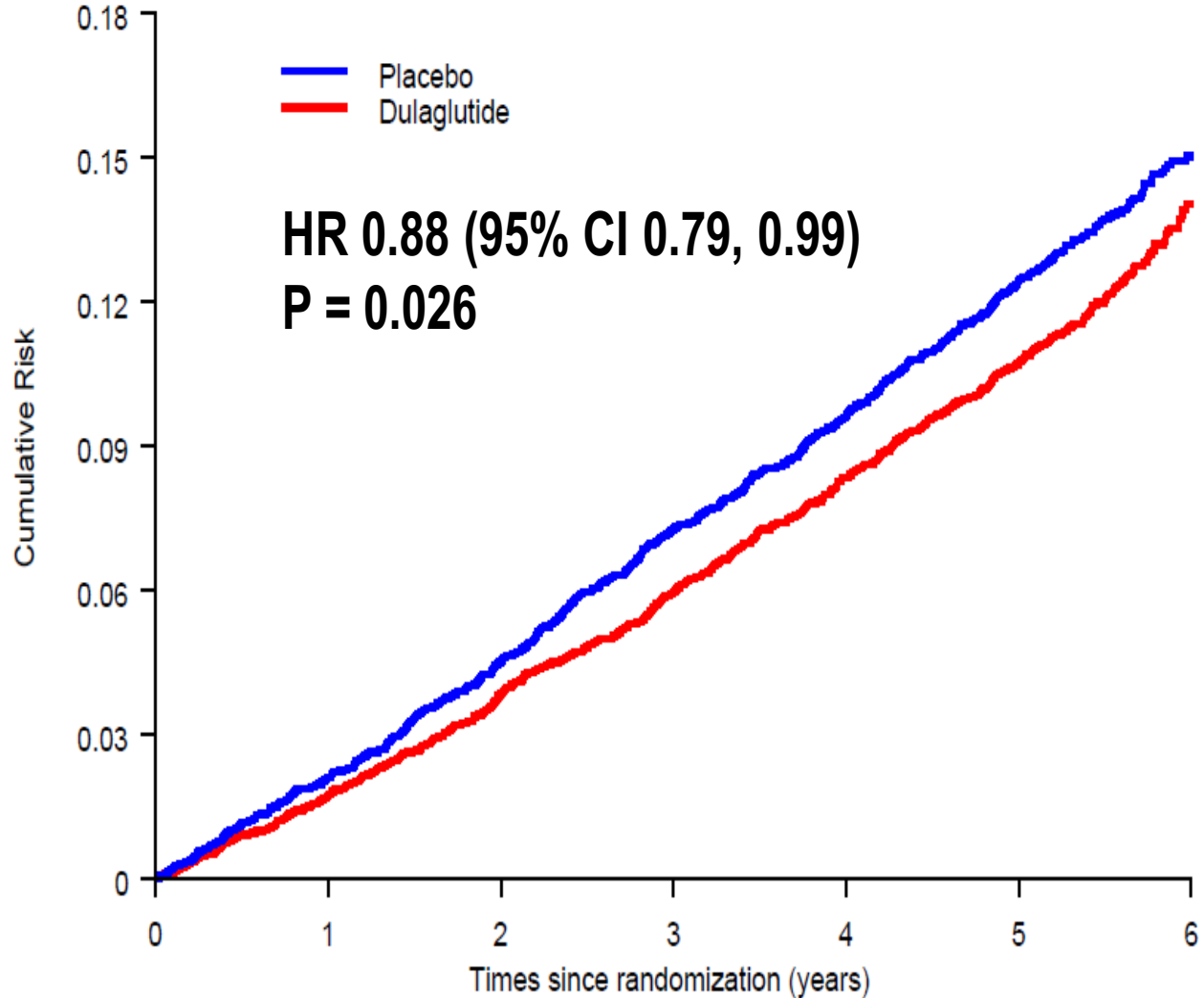


Effet sur le LDL Cholestérol



Effet sur l'issue primaire

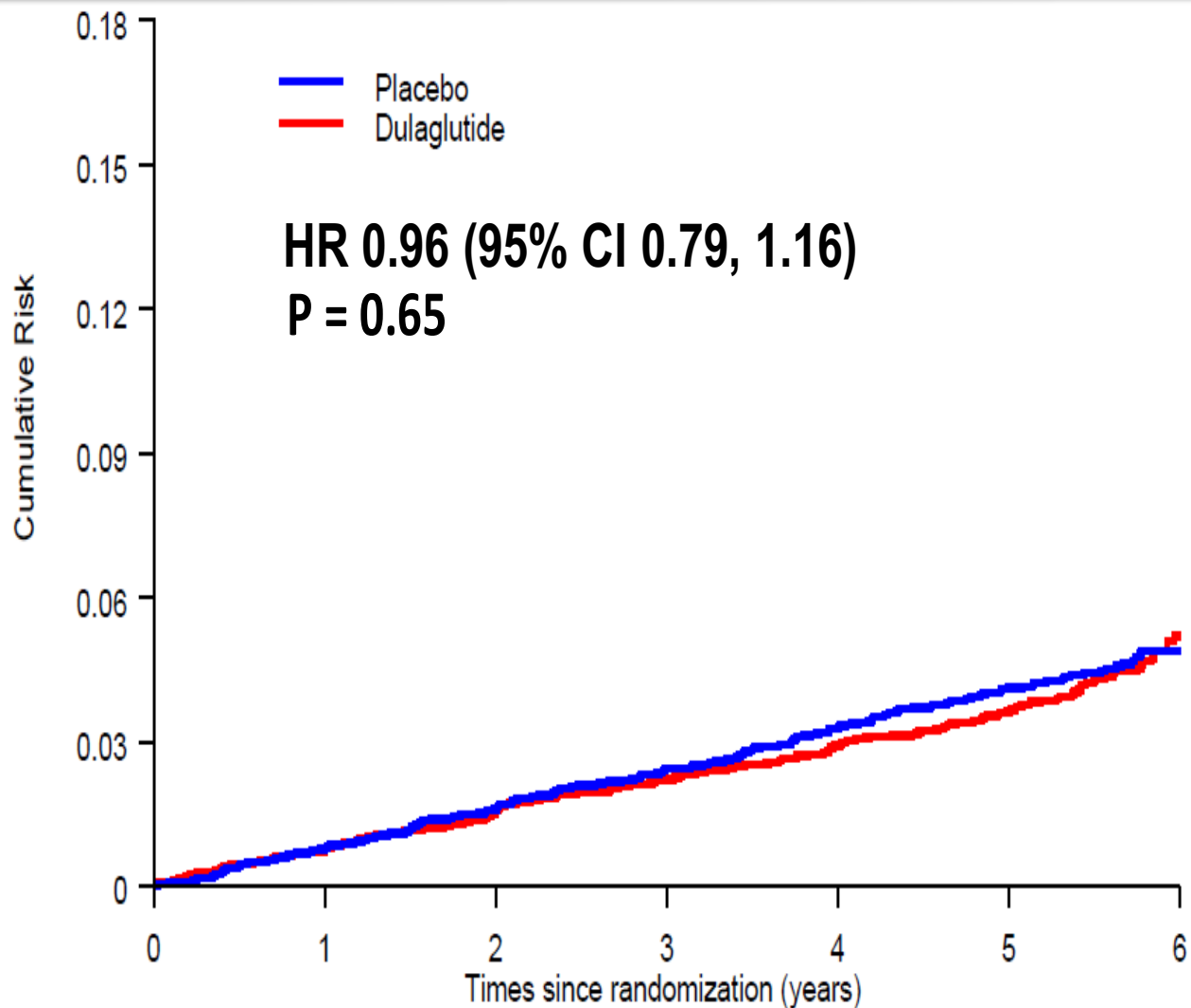
1er évènement: IM non-fatal, AVC non-fatal, décès CV



No. at Risk

Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutide	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

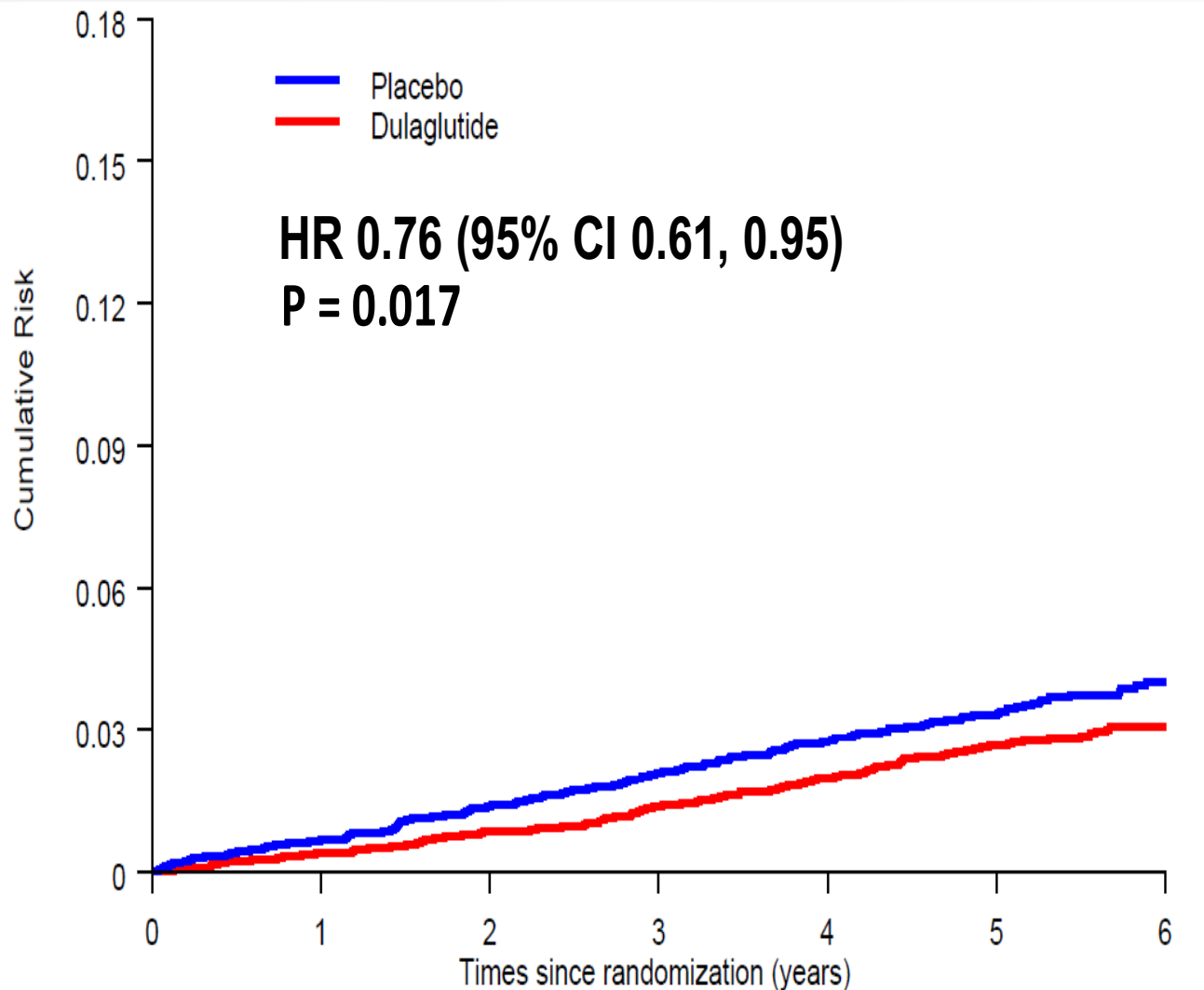
Effet sur IM non-fatal



No. at Risk

Placebo	4952	4819	4680	4518	4372	3672	766
Dulaglutide	4949	4833	4705	4574	4443	3772	767

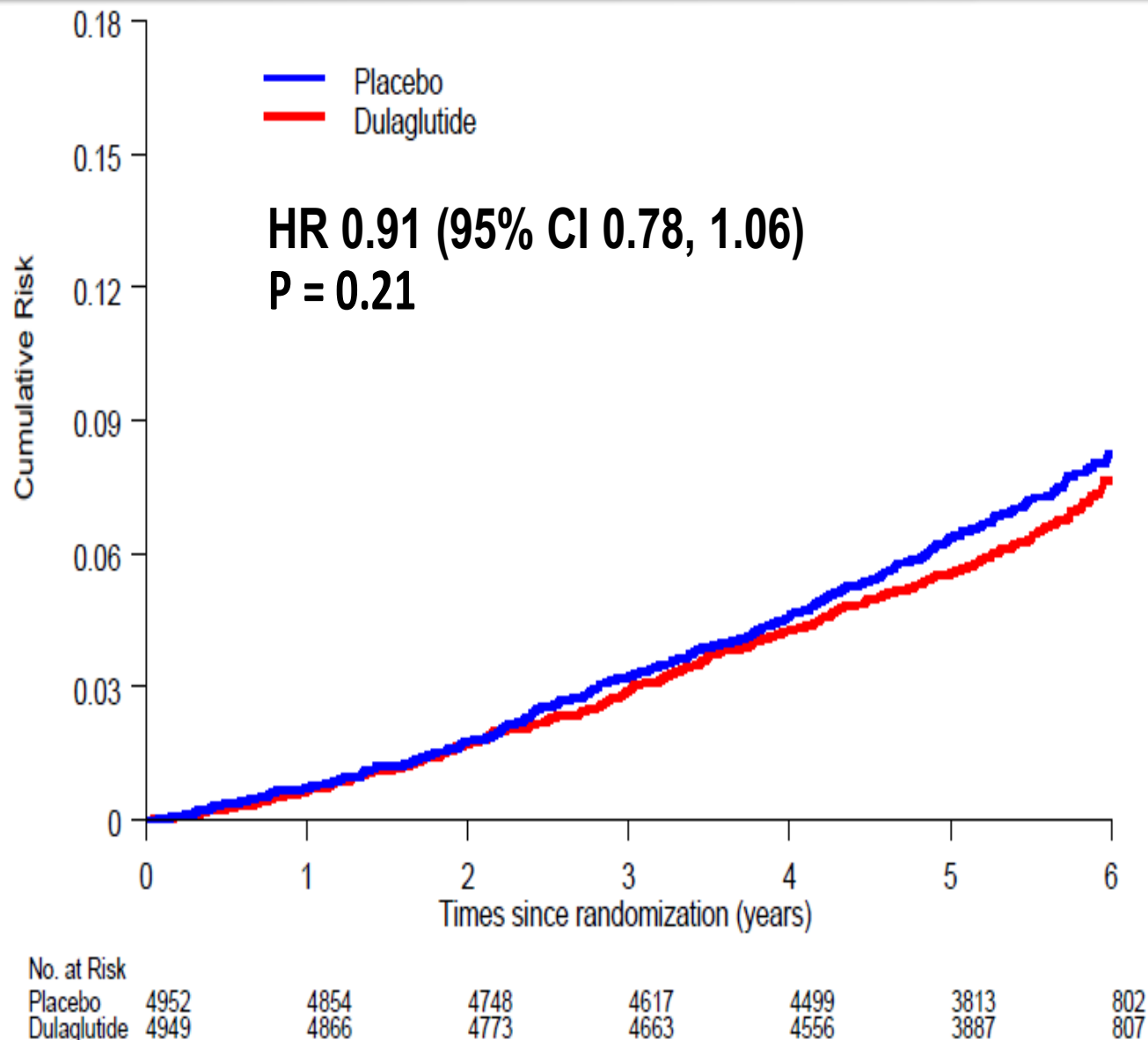
Effet sur AVC non-fatal



No. at Risk

Placebo	4952	4826	4692	4534	4396	3710	777
Dulaglutide	4949	4847	4736	4606	4476	3796	776

Effet sur décès CV



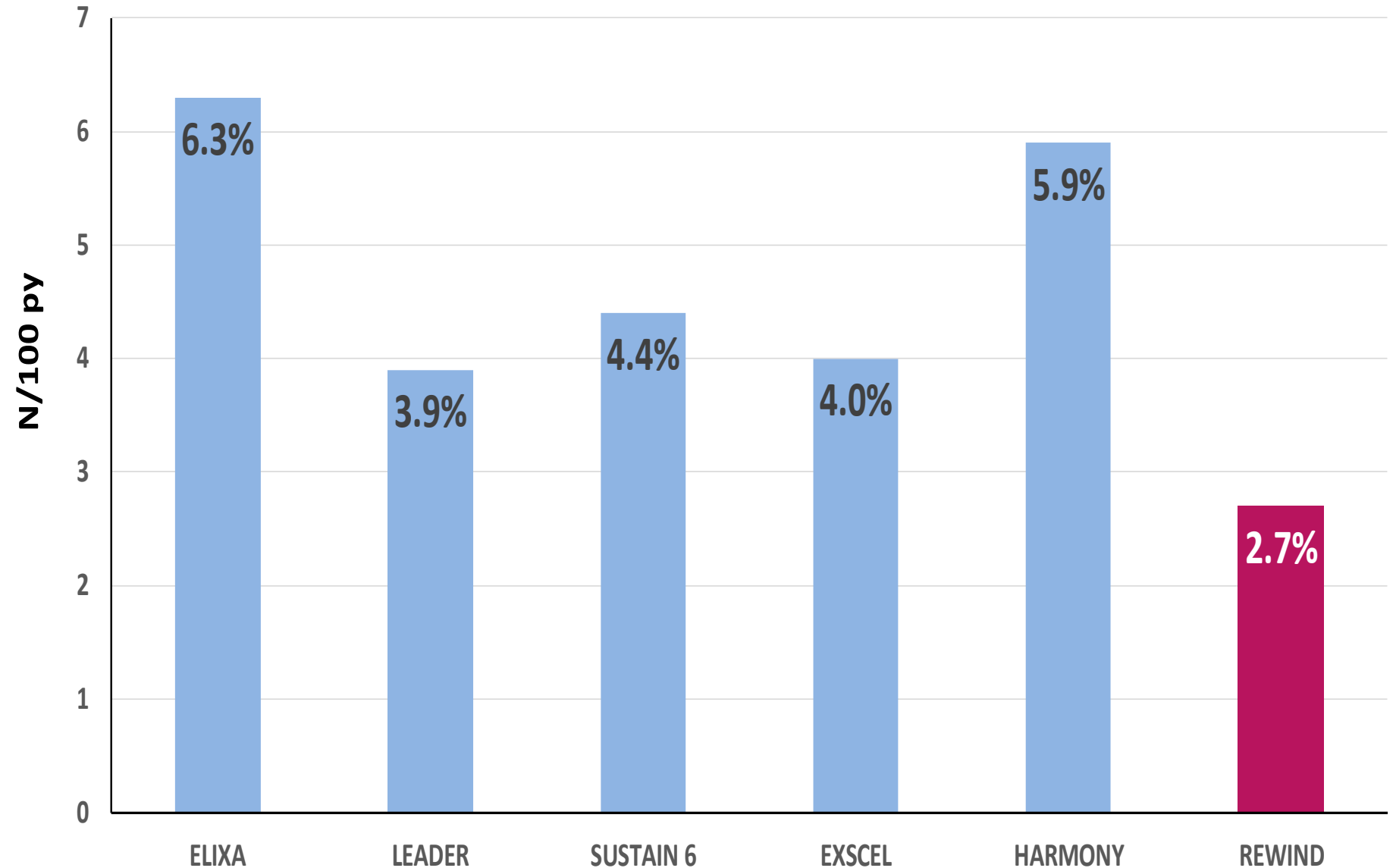
Effets secondaires

	Dulaglutide N = 4949	Placebo N= 4952	P
Ev. hépatique sérieux(%)	0.5	0.8	0.057
Ev. GU sérieux (%)	1.7	1.9	0.46
Réactions immunitaires (%)	0.2	0.4	0.022
Ev. GI sérieux*	2.4	2.4	0.87
Troubles électriques de conduction(%)	4.4	3.9	0.26
Hypoglycémie sévère(%)	1.3	1.5	0.38
<i>* All GI adverse events</i>	47.4%	34.1%	<0.0001

REWIND: résultats comparatifs

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN 6	EXSCEL	HARMONY	REWIND
N	6068	9340	3297	14752	9463	9901
Molécule	Lixi/j	Lira/j	Sema/s	Exen/s	Albig/s	Dula/s
MCV	100%	81%	83%	73%	100%	31%
Age med.	60 a	64 a	54 a	62 a	64 a	66 a
Femme	30%	36%	39%	38%	31%	46%
F/U med.	2.1 a	3.8 a	2.1 a	3.2 a	1.6 a	5.4 a
DM durée	9.2 a	12.8 a	13.9 a	13.1 a	14.2 a	10.5 y
A1c début	7.7%	8.7%	8.7%	8.1%	8.8%	7.3%
DFGe	76	~75	~75	76	79	77
Insuline	39%	45%	58%	46%	59%	24%

Incidence d'évènements CV dans les groupes placebo



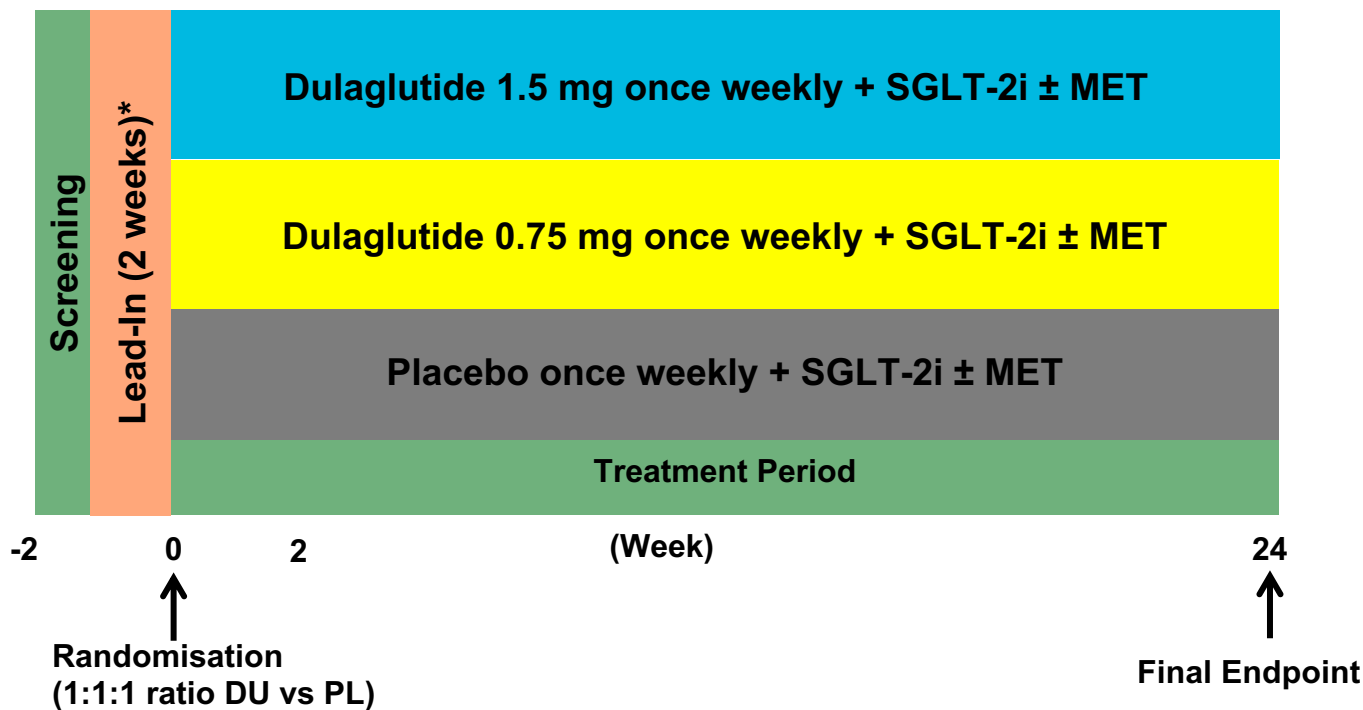
Étude AWARD-10: ajout de la dulaglutide à un iSGLT2

◆ Critères d'inclusionj:

- T2D
- HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 9.5\%$
- BMI $\leq 45 \text{ kg/m}^2$
- SGLT-2i at locally approved doses \pm metformin $\geq 1500 \text{ mg/day}$

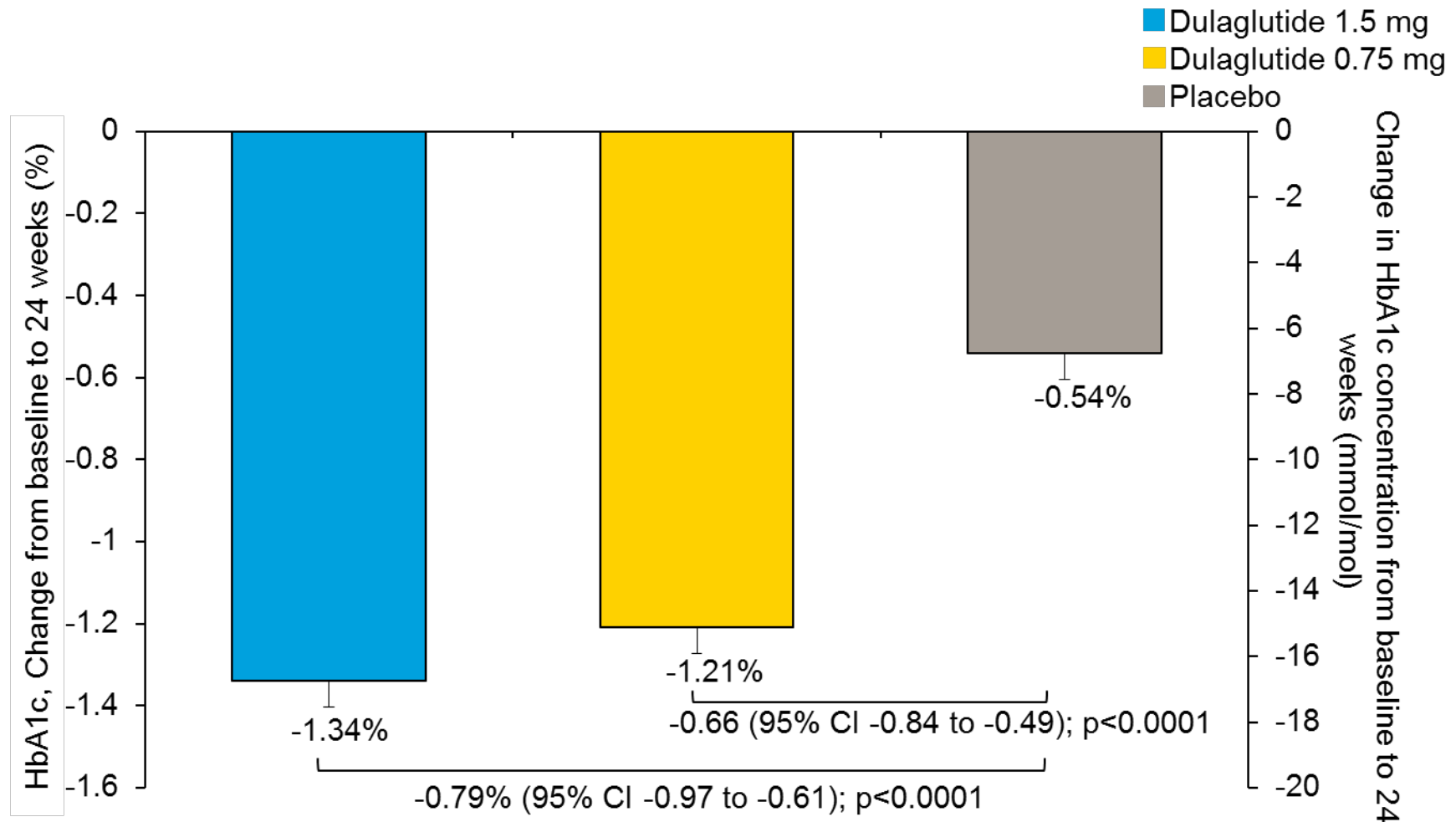
◆ Critères d'exclusion:

- T1D
- History of pancreatitis
- Ketoacidosis or hyperosmolar state/coma
- Recent CV event or active cancer



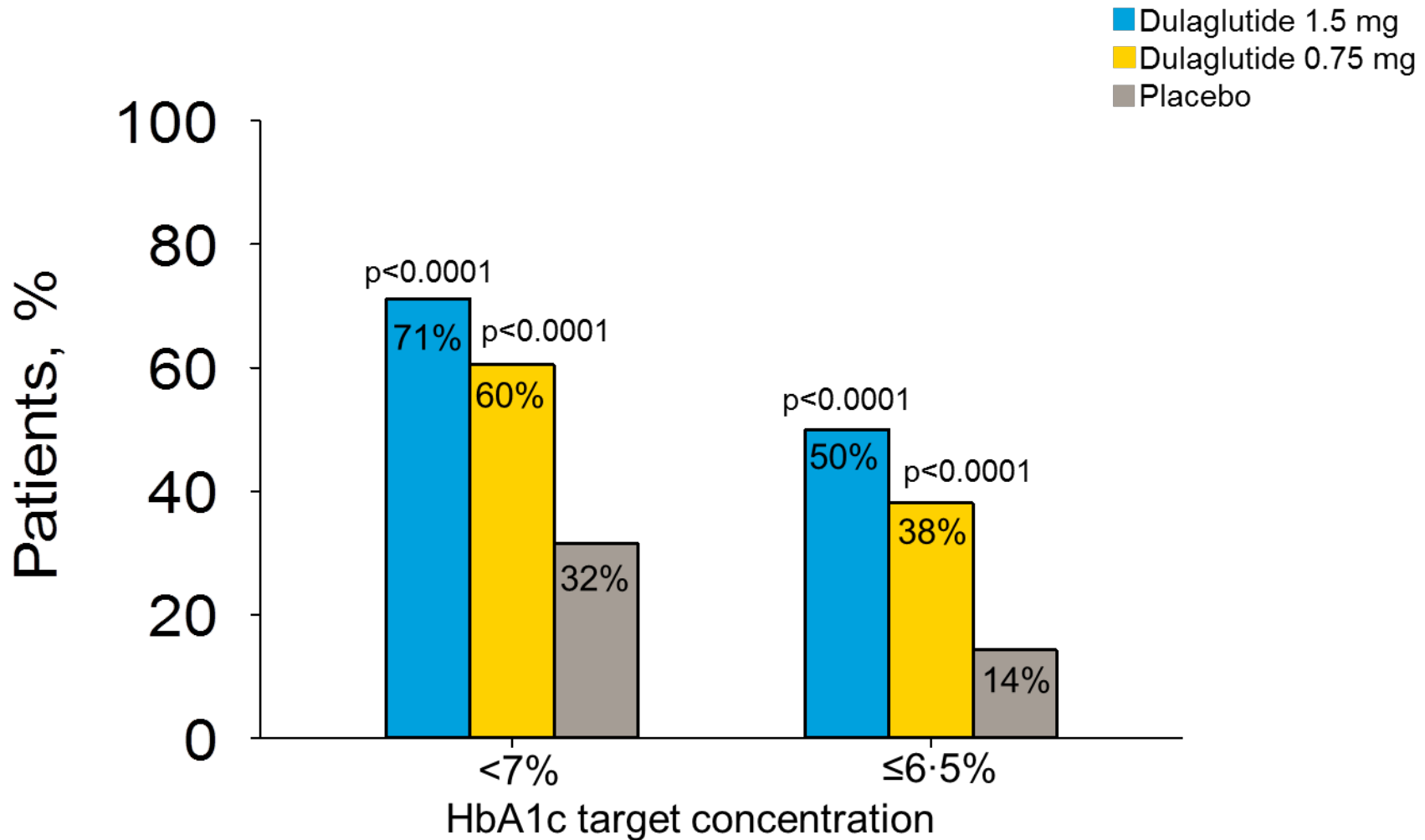
BMI=body mass index; CV=cardiovascular; HbA1c=glycated haemoglobin; MET=metformin; SGLT-2i=sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; DU=dulaglutide; PL=placebo *Patients requiring adjustment (metformin $< 1500 \text{ mg/day}$; eGFR 45-59 ml/min/1.73 m²) completed 12-week lead-in

Changement de l'HbA1c à 24 semaines



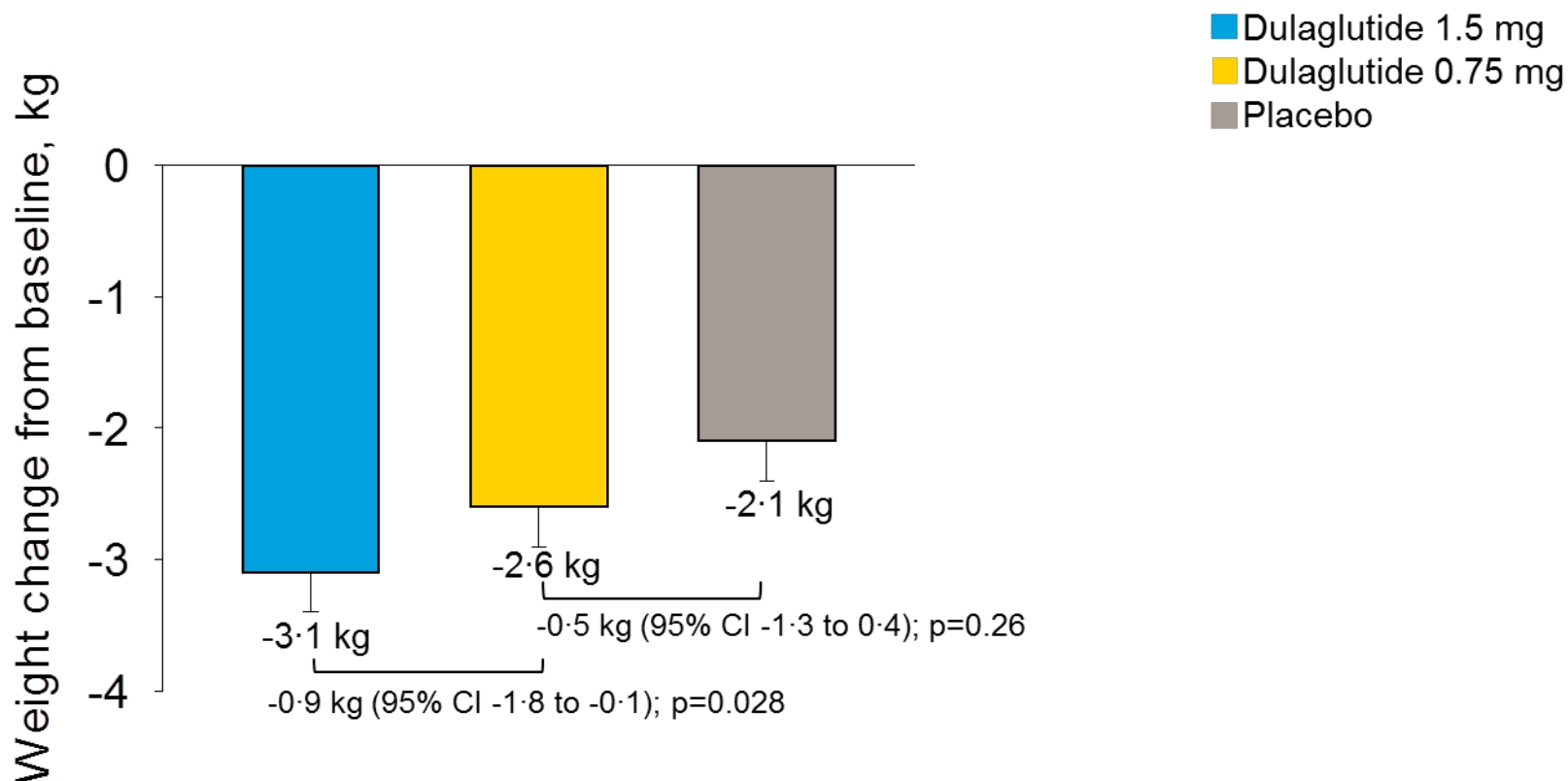
Error bars show SEs; HbA1c=glycated haemoglobin; SE=standard error

Pourcentage d'atteinte des cibles d'HbA1c à 24 semaines



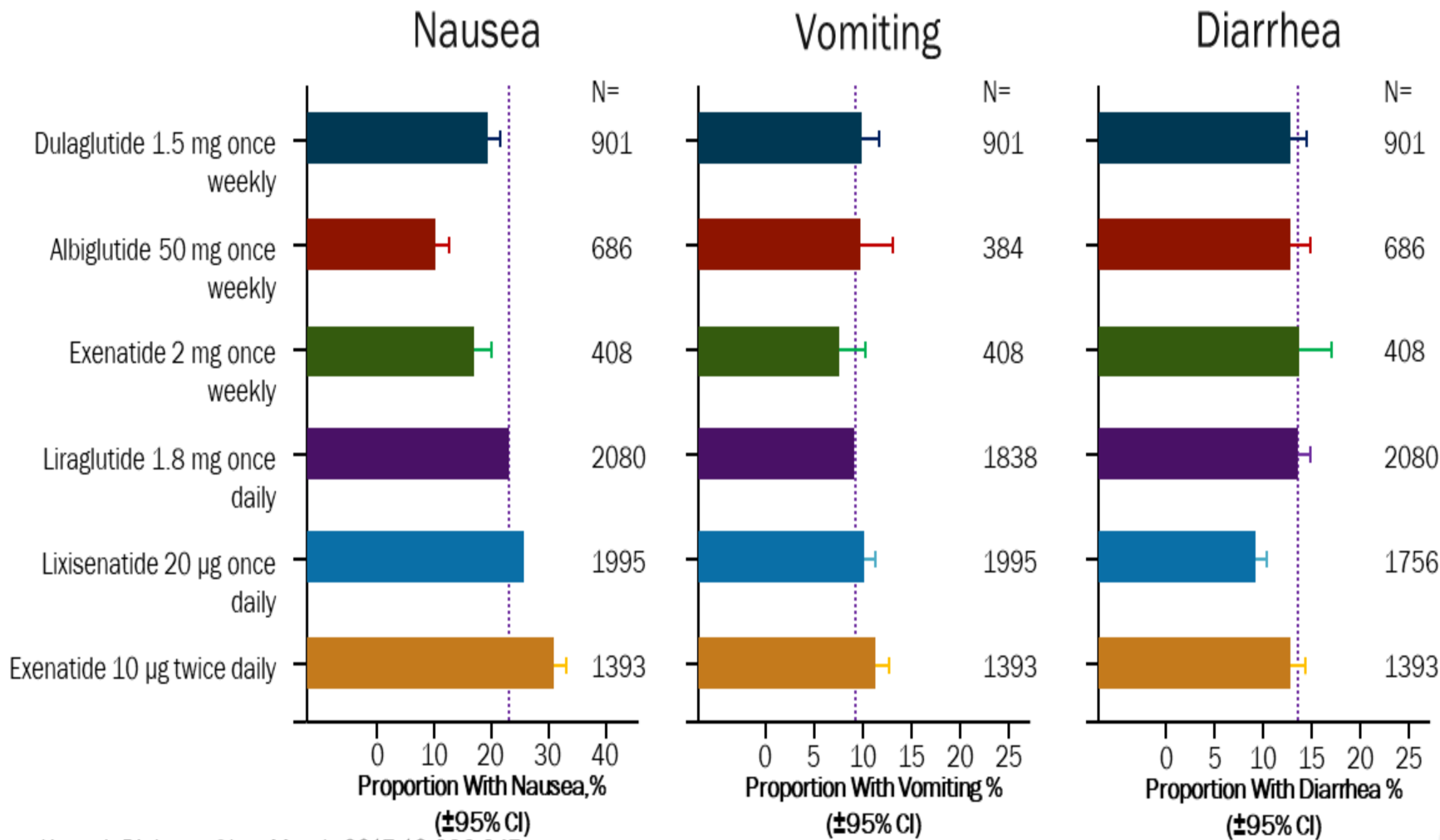
HbA1c=glycated haemoglobin

Changement de poids à 24 semaines



Error bars show SEs; HbA1c=glycated haemoglobin; SE=standard error

Méta-analyse: effets digestifs des aGLP-1



Bettge K, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:336-347.

Agonistes des récepteurs du GLP-1 et nausées : Mieux faire les choses

- Établir des attentes appropriées par rapport au traitement
 - Bien qu'ils soient courants, les effets secondaires gastro-intestinaux peuvent être pris en charge et sont transitoires
(Ils se résorbent habituellement d'eux-mêmes après 4 à 8 semaines)
- Ajuster la dose graduellement à la hausse
 - L'administration d'une dose plus faible au départ, que l'on ajuste ensuite graduellement à la hausse, peut également contribuer à réduire l'incidence des nausées
- Respecter la satiété
 - Recommander de petites portions tout au long de la journée
 - Éviter les aliments à forte teneur en gras
 - Les patients pourraient trouver que les nausées sont plus tolérables s'ils ont l'estomac vide au moment de l'administration de la dose (p. ex. au coucher)

aGLP-1 et autres effets secondaires



- Pas plus d'épisodes d'insuffisance cardiaque (*Scheen, 2017*)
- Pas plus d'épisodes de pancréatite aiguë (*Storgaard, 2017*)
- Plus de lithiases biliaires et de complications biliaires avec la liraglutide (*Nauck, 2019*)
- Sont contre-indiqués chez les patients avec antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la glande thyroïde ou de néoplasie endocrinienne multiple type 2 (MEN)

Liste de vérification – protection vasculaire

- ✓ 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 les habitudes 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

Résumé

- Le diabète est associé à un risque élevé d'évènements CV à long terme
- Le diabète comporte un risque de décès CV qui est au moins le double de la population générale
- Pour ces raisons, de saines habitudes de vie sont nécessaires, spécialement le contrôle de la TA, du poids et l'arrêt du tabagisme.
- Il est important d'atteindre les cibles de HbA1C
- Seule la dulaglutide a l'indication en rajout à un iSGLT2
- Un changement de paradigme a pris place pour les diabétiques : favoriser l'emploi d'antihyperglycémifiants qui comportent un effet CV protecteur

Merci de votre attention !

