

MISE À JOUR SUR LA MALADIE MICRO-VASCULAIRES ET LES AGONISTES DU GLP-1

RICHARD DUMAS, MD

PRÉSENTATEUR

- Endocrinologue
- Chargé d'enseignement de clinique UdeM
- Chef du service d'endocrinologie du CISSS de Laval
- Directeur du Centre de recherches cliniques de Laval
- Comité Développement professionnel de l'AMEQ

Conflits d'intérêts

- Conférencier, recherche clinique ou consultant:
 - Janssen, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi, Merck, Pfizer, Gilhead
- Matériel corporatif
- Sources principales:
 - Lignes directrices Diabète Canada 2018
 - Étude Accord: 2008,...
 - Autres sources: bas de page

PLAN

- Généralités
- Neuropathie diabétique
 - Effets des agents anti-diabétiques
- Rétinopathie diabétique
 - Effets des agents anti-diabétiques
- Néphropathie diabétique
 - Effets des agents anti-diabétiques

GÉNÉRALITÉS

- *Pour la question du Dr Trudeau:*
 - **Aucune évidence directe que les agonistes du GLP-1 offre une protection *significative* sur les complications micro-vasculaires**
 - **1 seul focus depuis 2008: le MACE**
 - **Merci!**

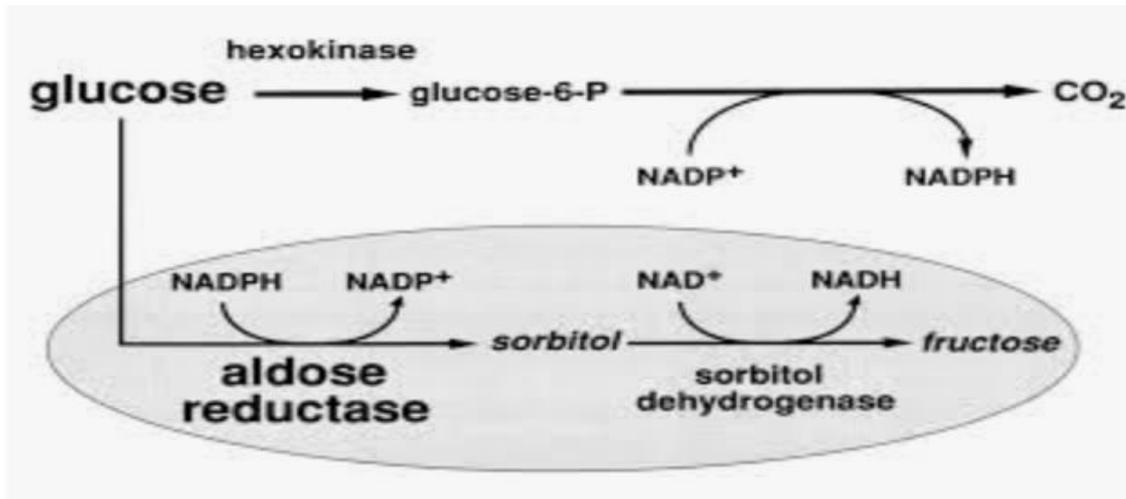
Il y a tant d'autres complications que les troubles cardio-vasculaires....

- **Arthropathies**
- **Neuropathies compressives**
 - Ex: tunnel carpien
- **Atteintes cutanées**
 - Ex: nécrobiose lipoïdique
- **Ostéoporose**
- **Troubles cognitifs**
- **Dysautonomies**
 - Ex: DÉ, gastroparésies



La cause les complications: l'hyperglycémie?

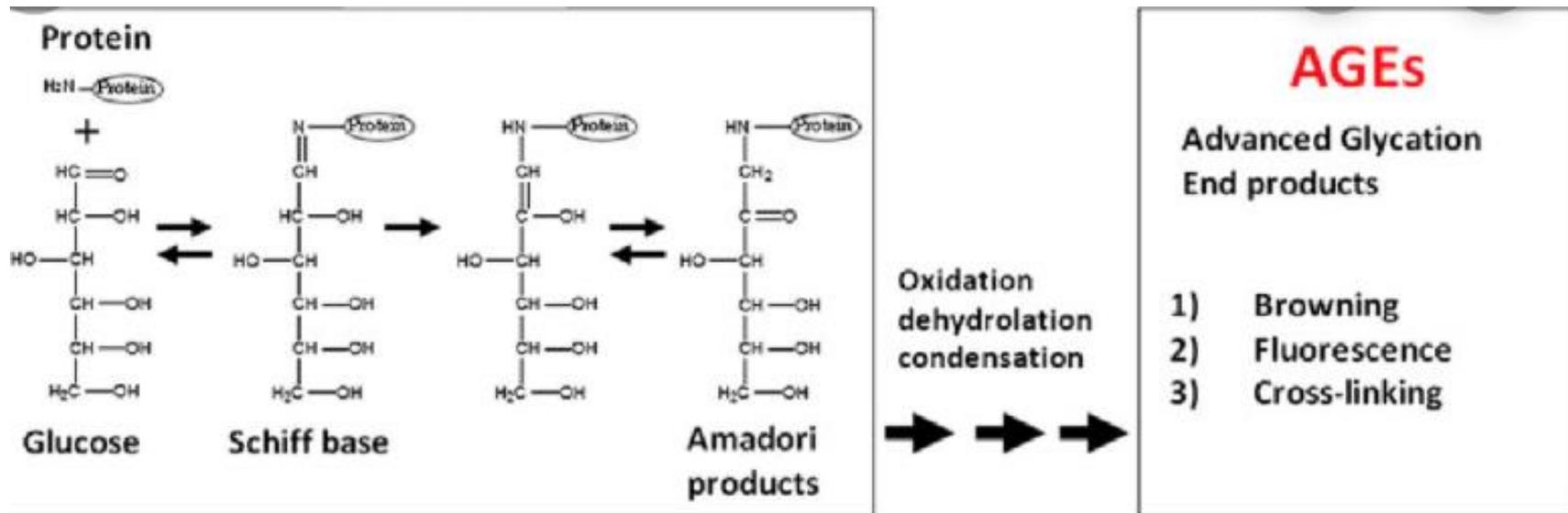
- Diabète mal contrôlé:
 - Glucose → Sorbitol



Tolrestat: toxicité hépatique
aucun effet sur la neuro/néphro/rétinopathie

Hyperglycémies: formation des AGEs?

Glucose+protéines= AGEs



Pimagédine: néphrotoxique et pas de protection

La neuropathie diabétique



Fréquente au diagnostic

50% à long terme

Douloureuse ou non

Rx populaires: prégabaline, gabapentine, duloxétine

Prévention: contrôle glycémique

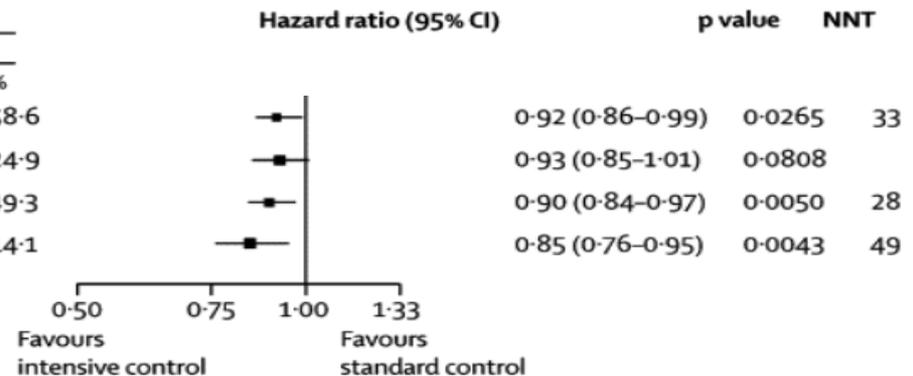
Étude Accord: 5128 type 2 glycémie intensif
5123 type 2 glycémie standard

A1c 6,4 vs 7,5

Durée: 5 ans

Arrêt prématuré: excès mortalité groupe intensif

	Glycaemia control			
	Intensive		Standard	
	Events/n	%	Events/n	%
Neuro-1: neuropathy (MNSI score >2.0)	1573/2829	55.6	1640/2797	58.6
Neuro-2: loss of vibratory sensation	981/4227	23.2	1050/4217	24.9
Neuro-3: loss of ankle jerk	1514/3312	45.7	1612/3271	49.3
Neuro-4: loss of sensation to light touch	554/4596	12.1	645/4573	14.1



Glycemic Control is the Only Disease-Modifying Treatment

- Glycemic control is effective for
 - Primary prevention
 - Secondary intervention (type 1 diabetes)

Treatments for Neuropathic Pain have Limited Effects

- Few patients have complete relief
- 30-50% reduction in pain considered to be clinically meaningful



Minimum
Pain



-50%

-30%



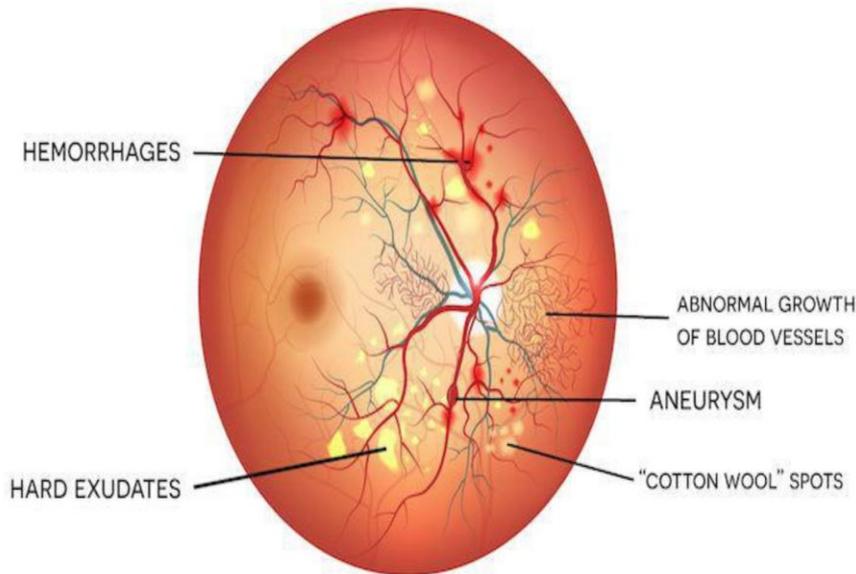
Maximum
Pain

Effets des nouveaux anti-diabétiques

- **IDPP-4**: aucune étude!
 - Réduction A1c $\approx 0,5\%$
 - 10 ans avant d'avoir un effet ?
- **iSGLT-2**: aucune étude!
 - Réduction A1c $\approx 0,8\%$
 - 7 ans avant avoir un effet?
- **A GLP-1**: aucune étude!
 - Réduction A1c $\approx 1\%$
 - 5 ans pour avoir un effet?

La rétinopathie diabétique

- La principale cause de cécité « adulte »



Diabetic Retinopathy Most Common Cause of Blindness Among Working Age

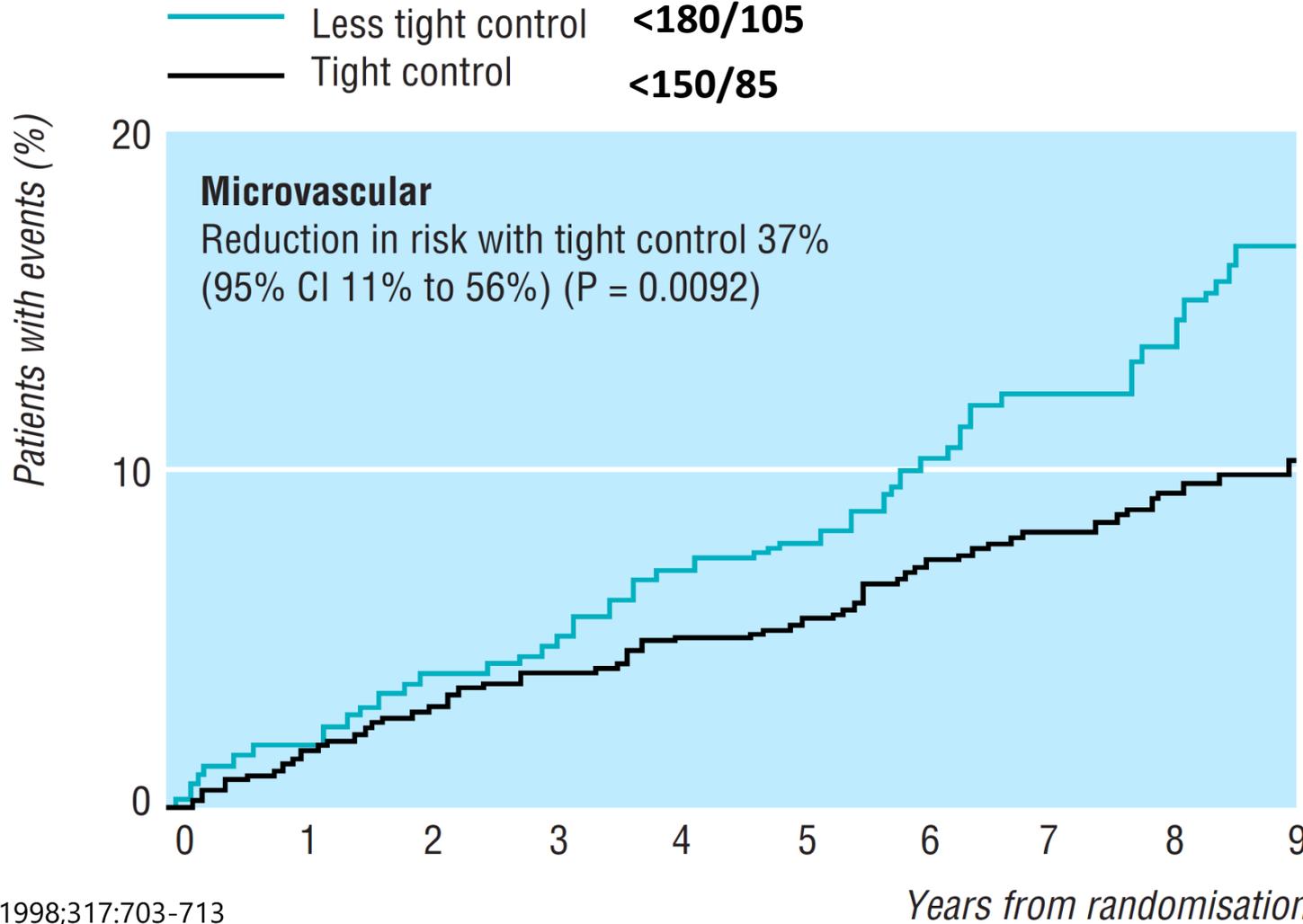
Category	Proliferative Retinopathy	Macular Edema
Type 1 DM	23%	11%
Type 2 DM on insulin	14%	15%
Type 2 DM on non-insulin antihyperglycemic agents	3%	4%

ACCORD Eye: Glycemic control and Combo of fenofibrate and simvastatin reduced progression

Effect	Odds Ratio	95% CI	P-value
Glycemia	0.67	(0.51 - 0.87)	0.0025
Lipid	0.60	(0.42 - 0.86)	0.0056
BP	1.23	(0.84 - 1.79)	0.29

Intensive glycemic control and **combination of fenofibrate and simvastatin**, but not intensive blood pressure control, reduced the rate of progression of diabetic retinopathy in this older, high-risk population.

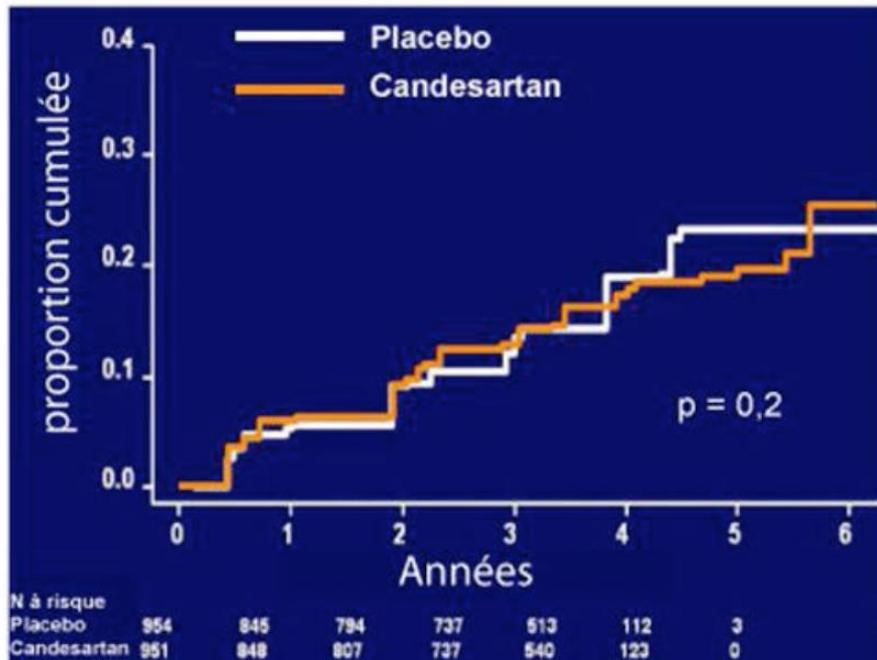
UKPDS38: Reduction in Microvascular Complications with Blood Pressure Control



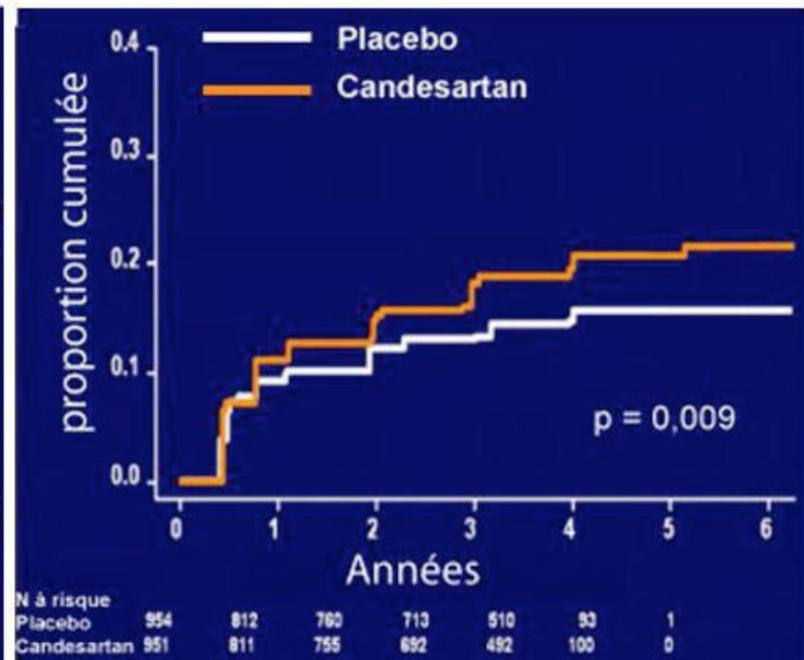
Effet du candésartan 32 mg sur la rétinopathie diabétique

DIRECT-PROTECT 2

Progression ≥ 3 grades ETDRS

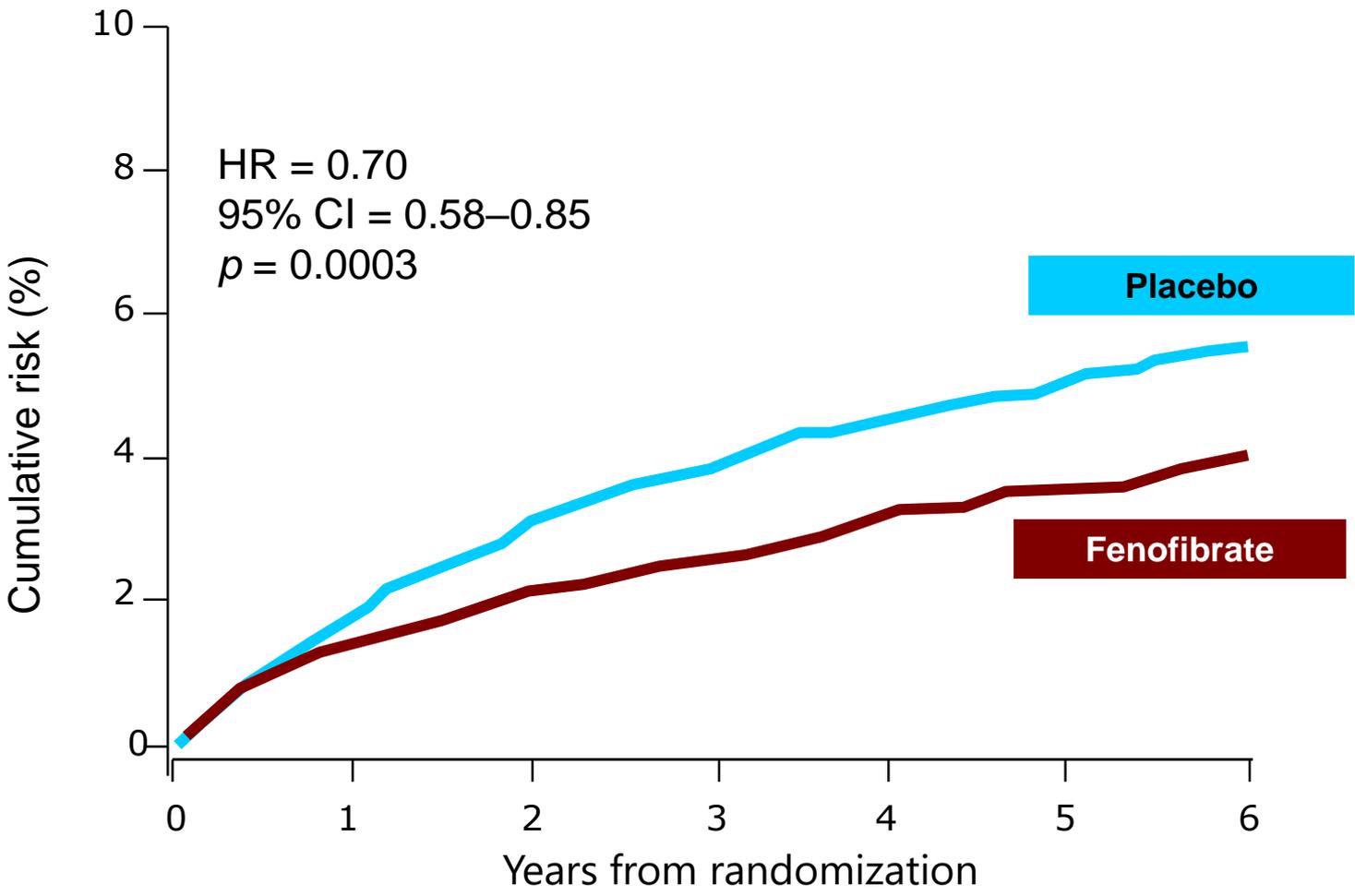


Régression ≥ 3 grades ETDRS



↓TA 4,3/2,5 mmHg

FIELD: Fenofibrate reduced retinopathy requiring laser



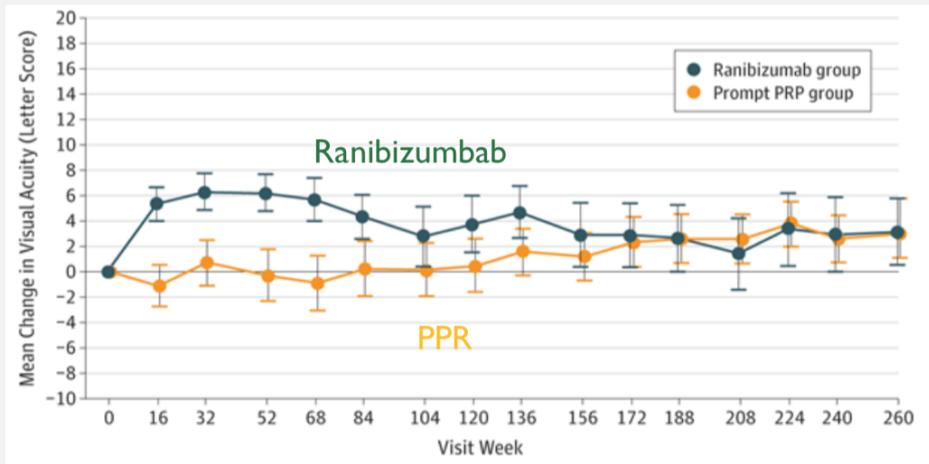
FIELD Study Investigators. Lancet 2005 ; 366 (9500): 1849-61

Delay of the Disease

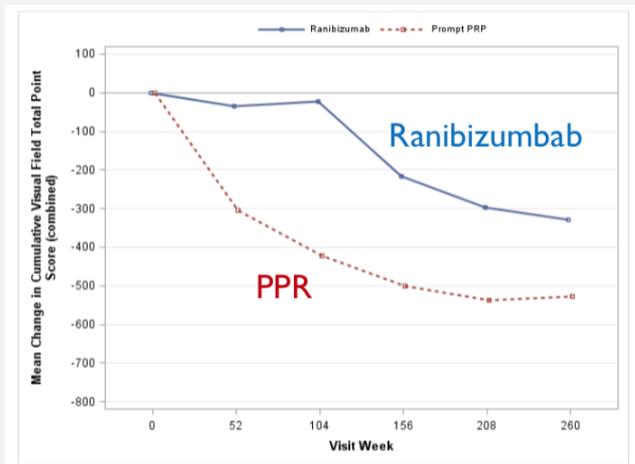
1. **Glycemic** control: target A1C $\leq 7\%$
2. **Blood pressure** control: target BP $< 130/80$
3. **Lipid-lowering** therapy: Fibrates have been shown to decrease progression and may be considered

Anti VGF vs laser

Acuité visuelle



Score de vision périphérique



- Dans cet essai clinique, l'acuité visuelle à 5 ans était bonne dans les deux groupes (~20/25).
- PPR: plus de perte de champ visuel périphérique que d'injection.
- Eylea: un taux de décollement de la rétine inférieur à le groupe PPR.

ROTCOLE S: RANIBIZUMAB V.S. PPR POUR LA RÉTINOATHIE PROLIFÉRANTE DIABÉTIQUE (PDR) (RÉSULTATS SUR 5 ANS)

JAMA OPHTHALMOL. 2018;136(10)

Effets des nouveaux anti-diabétiques

- **IDPP-4**: aucune étude!
 - Réduction A1c $\approx 0,5\%$
 - 10 ans avant d'avoir un effet ?
- **iSGLT-2**: aucune étude!
 - Réduction A1c $\approx 0,8\%$
 - 7 ans avant avoir un effet?
 - Plus tôt car réduction TA??
- **A GLP-1**: aucune étude!
 - Réduction A1c $\approx 1\%$
 - 5 ans pour avoir un effet?

Agonistes du GLP-1 et rétinopathie

- **Étude Rewind (dulaglutide)**
 - RR aggravation 1,24 (0,92-1,68)
- **Étude Leader (liraglutide)**
 - RR aggravation 1,15 (0,87-1,52)
- **Étude Pioneer 6 (sémaglutide orale)**
 - 7,1% vs 6,3% (placebo)
 - Rétinopathie active: critère d'exclusion

SUSTAIN 6: 3297 diabétiques de type 2 sémaglutide et rétinopathie diabétique

DÉLAI JUSQU'À LA PREMIÈRE SURVENUE D'UNE COMPLICATION LIÉE
À LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

RR : 1,76 (IC à 95 %, 1,11; 2,78)

Événements : 50 dans le groupe
sémaglutide; 29 dans le groupe placebo
 $p = 0,02$

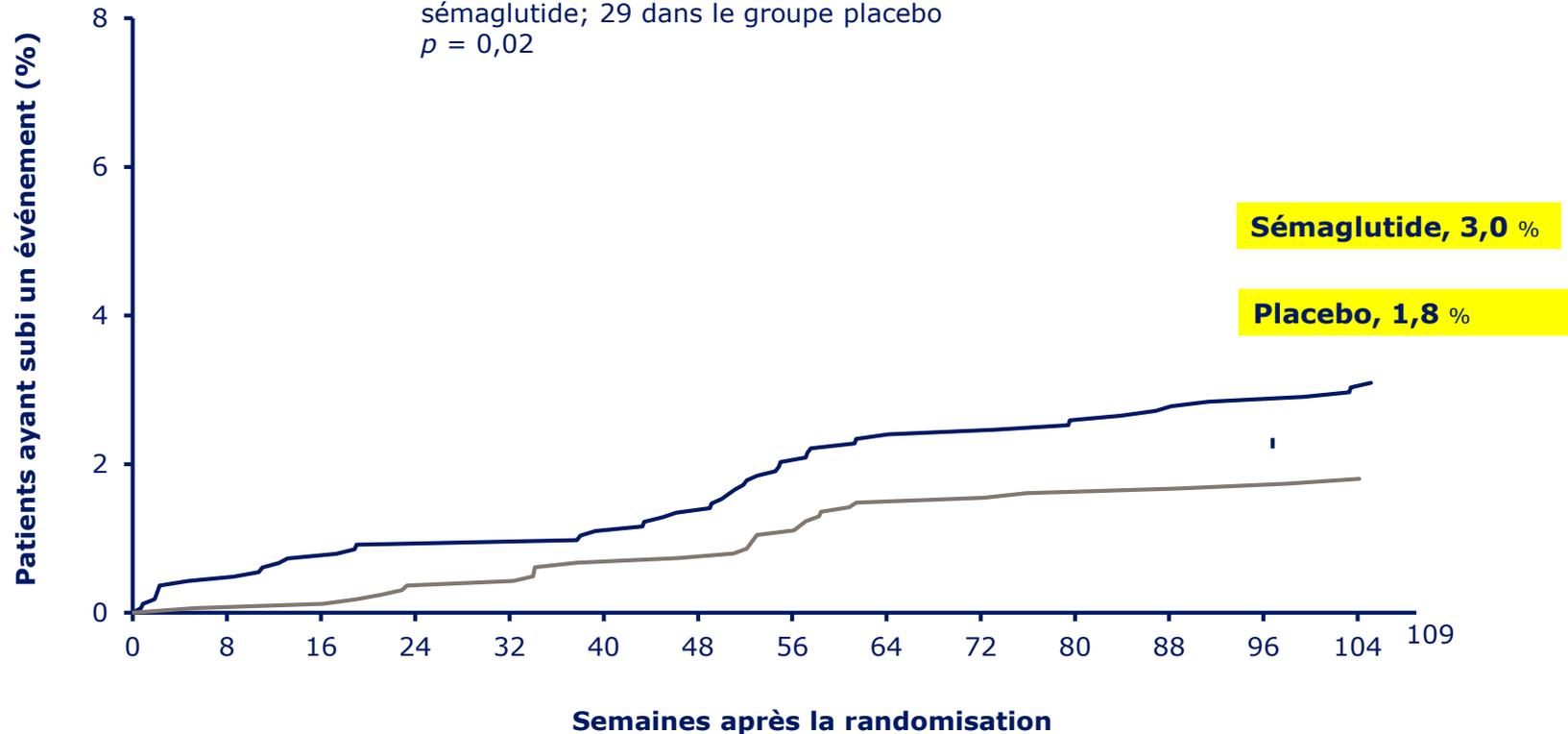


Figure supplémentaire 5A. Courbes de survie sans événement de Kaplan-Meier, depuis la répartition aléatoire jusqu'au premier événement de complication liée à la rétinopathie diabétique confirmé par le comité d'adjudication d'événements (CAE), construites à partir des données recueillies en fonction de l'intention de traiter sur les sujets compris dans l'ensemble de la population d'analyse. Le RR est tiré d'un modèle de risque proportionnel.
Marso et al. *NEJM* [sous presse]

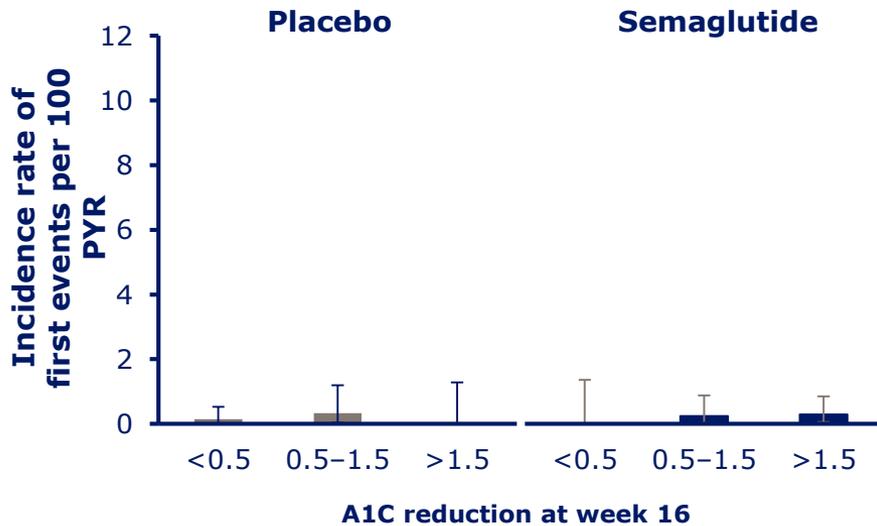
Complications liées à la rétinopathie diabétique

	Sémaglutide		Placebo		Total	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
Complications liées à la rétinopathie diabétique	50 (3,0)	62	29 (1,8)	36	79 (2,4)	98
Photocoagulation rétinienne requise	38 (2,3)	43	20 (1,2)	24	58 (1,8)	67
Hémorragie vitréenne	16 (1,0)	18	13 (0,8)	14	29 (0,9)	32
Traitement avec injections intravitréennes requis	16 (1,0)	19	7 (0,4)	8	23 (0,7)	27
Apparition d'une cécité liée au diabète	5 (0,3)	5	1 (0,1)	1	6 (0,2)	6

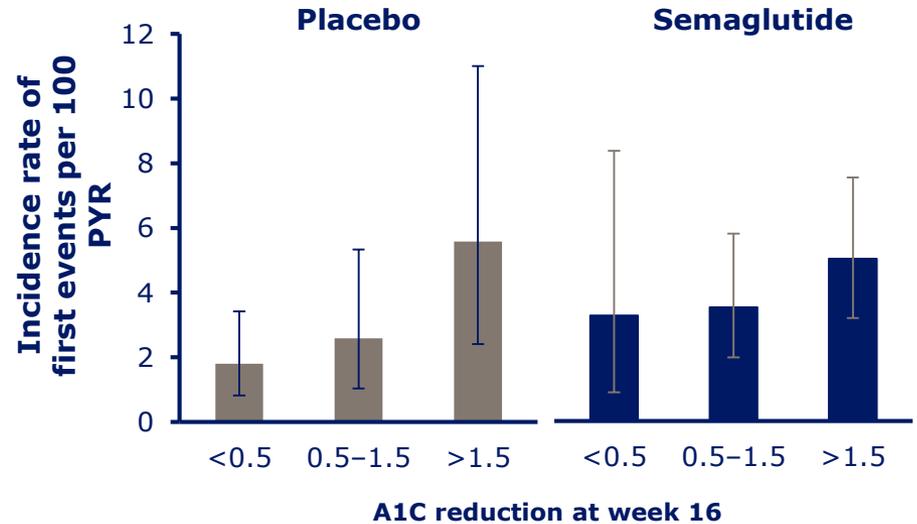
* Des données ont été obtenues après l'essai pour 3 sujets; deux d'entre eux ont vu leur état s'améliorer.

SUSTAIN 6: Réduction A1c et rétinopathie

Patients without baseline DR



Patients with baseline DR



Patients with event/at risk 2/658 2/291 0/140 0/131 2/399 3/493

9/245 7/138 8/76 4/61 15/213 23/236

Figure shows incidence of diabetic retinopathy complications in SUSTAIN 6 by baseline diabetic retinopathy and A1C reduction: patients without baseline diabetic retinopathy (A); patients with known pre-existing diabetic retinopathy (B). Values are observed incidence rates per 100 patient years of risk with error bars representing 95% confidence intervals. A patient's risk time is defined as the time from randomization to first event or censoring. DR, diabetic retinopathy; DRC, diabetic retinopathy complications; PYR, patient-years.
 Vilsbøll T, et al. Diabetes Obes Metab 2018;20(4):889-897.

Monographie de la sémaglutide

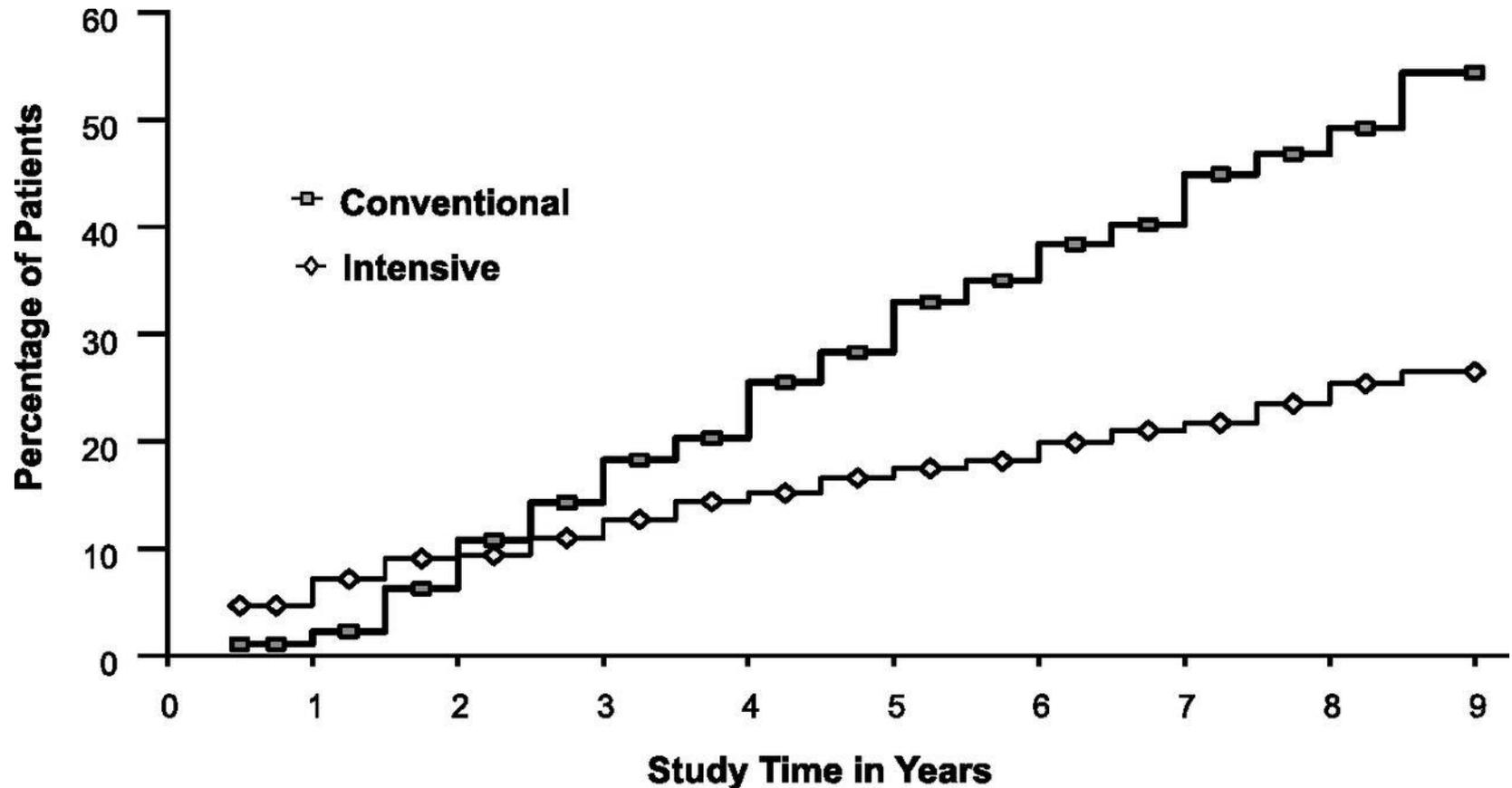
Yeux

Complications liées à une rétinopathie diabétique

Dans le cadre d'un essai de 2 ans mené auprès de patients atteints de diabète de type 2 et présentant un risque cardiovasculaire élevé, des complications liées à une rétinopathie diabétique sont survenues chez un nombre plus élevé de patients traités par OZEMPIC[®] (3,0 %) que chez ceux sous placebo (1,8 %). L'augmentation absolue du risque de complications liées à une rétinopathie diabétique était plus importante chez les patients présentant des antécédents de rétinopathie diabétique au départ comparativement aux patients sans antécédents connus de rétinopathie diabétique.

Une amélioration rapide de la maîtrise de la glycémie a été associée à une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique. La maîtrise à long terme de la glycémie peut diminuer le risque de rétinopathie diabétique. On doit surveiller les patients ayant des antécédents de rétinopathie diabétique afin d'évaluer la progression de la rétinopathie diabétique.

DCCT: Aggravation initiale de la rétinopathie groupe intensif (type 1)



Lloyd Paul Aiello, and for the DCCT/EDIC Research Group
Dia Care 2014;37:17-23

La néphropathie diabétique

- Principale cause d'insuffisance chronique
- Peu de progrès, ... sauf depuis quelques années

Au cours des 20 dernières années, Diabète Canada a recommandé trois principales cibles pour les patients atteints de diabète et d'insuffisance rénale

**Maîtrise du taux
d'HbA_{1c}**

≤ 7,0 %

(Catégorie A)

Maîtrise de la TA

< 130/80 mmHg

(Catégorie A)

IECA ou ARA

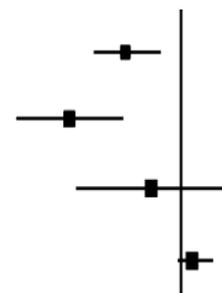
Traitement

(Catégorie A)

Néphropathie diabétique: contrôle glycémique

- Étude Accord
- 5 ans
- A_{1c} 6,4 (int.) vs 7,5 (standard)

	Glycaemia control				Hazard ratio (95% CI)	p value	NNT
	Intensive		Standard				
	Events/n	%	Events/n	%			
Neph-1: incident microalbuminuria	720/3250	22.2	828/3273	25.3	0.85 (0.77-0.94)	0.0012	32
Neph-2: incident macroalbuminuria	264/4397	6.0	362/4424	8.2	0.72 (0.61-0.84)	<0.0001	46
Neph-3: ESRD	138/5119	2.7	151/5115	3.0	0.92 (0.73-1.16)	0.4881	
Neph-4: doubling of SCr or >20 U eGFR decrease	2956/5041	58.6	2943/5035	58.5	1.04 (0.99-1.10)	0.1071	



Étude Credence: canagliflozine vs placebo

Résumé de la hiérarchie

Primary	Hazard ratio (95% CI)	P value	
1. ESKD, doubling of serum creatinine, or renal or CV death	0.70 (0.59–0.82)	0.00001	✓
Secondary			
2. CV death or hospitalization for heart failure	0.69 (0.57–0.83)	<0.001	✓
3. CV death, MI, or stroke	0.80 (0.67–0.95)	0.01	✓
4. Hospitalization for heart failure	0.61 (0.47–0.80)	<0.001	✓
5. ESKD, doubling of serum creatinine, or renal death	0.66 (0.53–0.81)	<0.001	✓
6. CV death	0.78 (0.61–1.00)	0.0502	Not significant
7. All-cause mortality	0.83 (0.68–1.02)	–	Not formally tested
8. CV death, MI, stroke, hospitalization for heart failure, or hospitalization for unstable angina	0.74 (0.63–0.86)	–	Not formally tested

Caractéristiques des patients ayant pris part aux essais sur les effets cardiovasculaires des agonistes du récepteur GLP-1

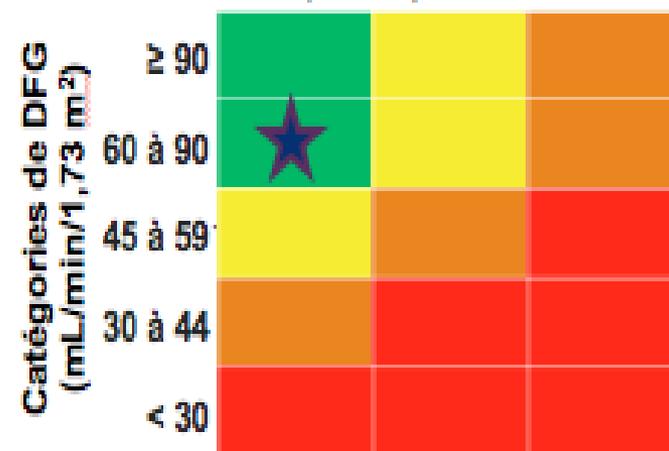
Agent	Étude	DFGe (mL/min/1,73 m ²)		Patients atteints d'albuminurie* (%)	RAC urinaire médian (mg/mmol)
		Moyenne	< 60 (%)		
Exénatide XR ¹	EXSCEL	79	21,7	NR	NR
Dulaglutide ²	REWIND	76,9	22,2	35,0	1,94
Liraglutide ³	LEADER	80	20,7	36,8	NR
Lixisénatide ⁴	ELIXA	76,0	23,2	25,7	NR
Sémaglutide ⁵	SUSTAIN-6	NR	28,5	NR	NR

* Définie par un seuil de $\geq 3,34$ mg/mmol

NR : non rapporté; XR : à libération prolongée

Catégories d'albuminurie (mg/mmol)

A1 : < 3,4
A2 : 3,4 à 34
A3 : > 34

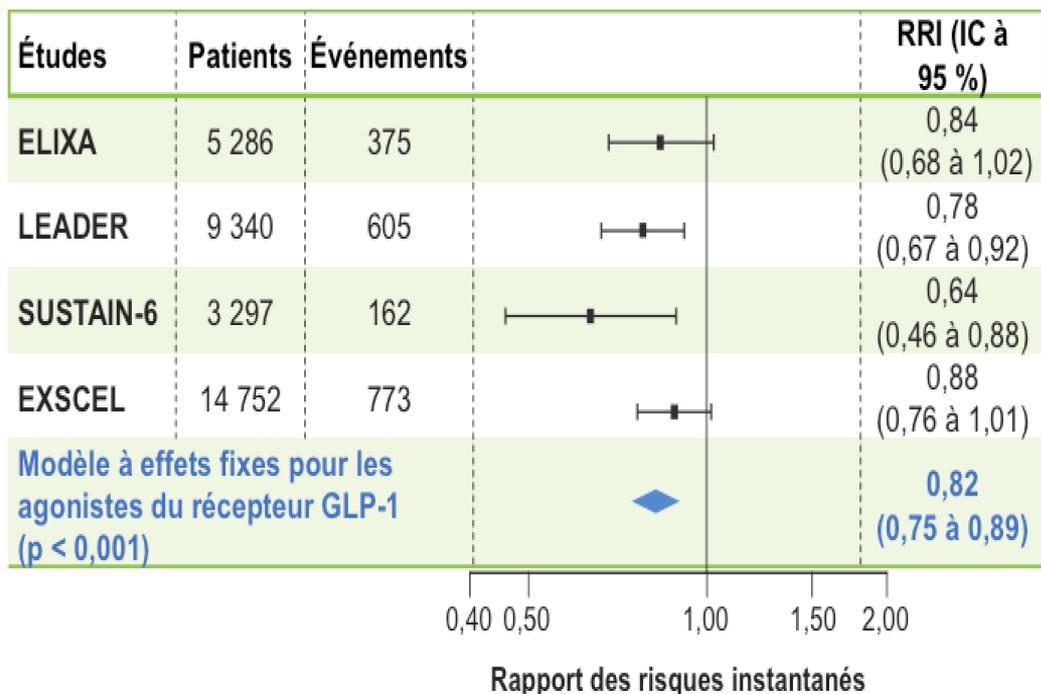


Représente le patient « type » lors des études sur les agonistes du récepteur GLP-1, selon les données recueillies

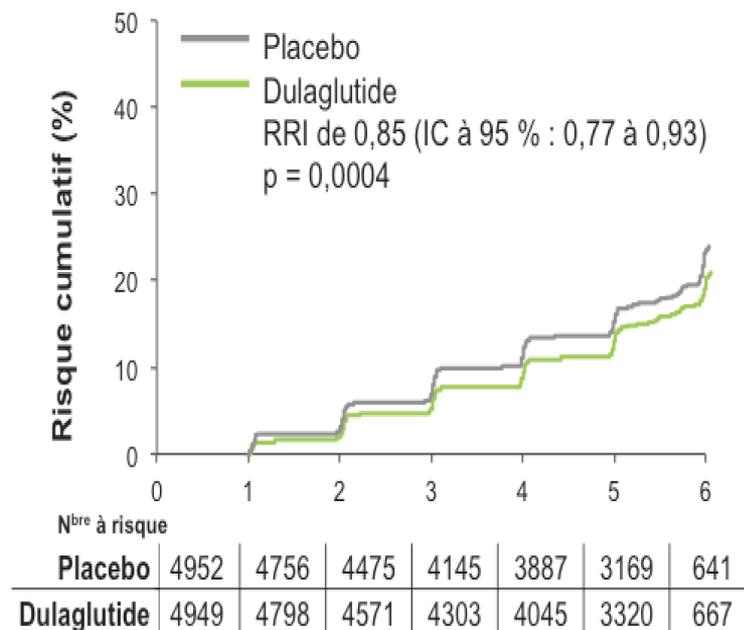
1. Mentz et al. *Am Heart J* 2017;187:1-9.
2. Gerstein et al. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Jan;20(1):42-49.
3. Mann et al. *New Engl J Med* 2017;377:939-49.
4. Bendley-Lewis et al. *Am Heart J* 2015;169:631-638.e7.
5. Marso et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.

Effets des agonistes du récepteur GLP-1 sur un critère d'évaluation composite lié à la fonction rénale des essais sur les effets cardiovasculaires

Méta-analyse



REWIND



Effets des agonistes du récepteur GLP-1 sur un critère d'évaluation composite lié à la fonction rénale des essais sur les effets cardiovasculaires

Études

ELIXA

LEADER

SUSTAIN

EXSCEL

Modèle à
agoniste
($p < 0,001$)

Les bienfaits observés à l'évaluation des critères composites liés à la fonction rénale ont été entraînés par la réduction des nouveaux cas de macroalbuminurie.

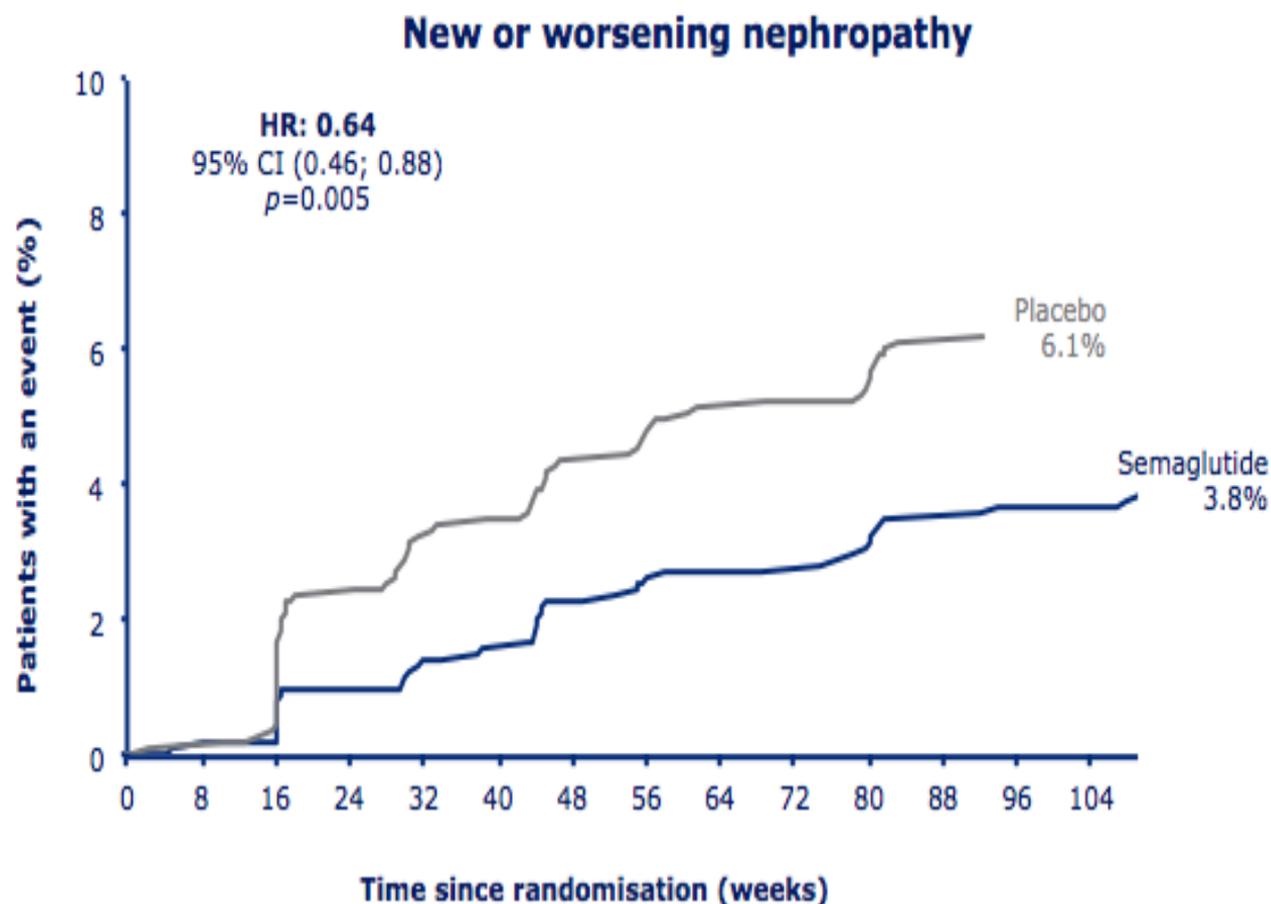
Aucune réduction des critères objectifs liés à la fonction rénale n'a été observée.

Rapport des risques instantanés

Duraglutide 4949 | 4798 | 4571 | 4303 | 4045 | 3320 | 667

3169 | 641

SUSTAIN 6: Diabetic nephropathy



Risk of new or
worsening
nephropathy

36%
risk reduction

vs placebo

*and eGFR ≤ 45 mL/min/1.73 m² per MDRD

CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; HR, hazard ratio; MDRD; 1. Mann JFE et al. *N Engl J Med* 2017;377:839-848; 2. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844

Résumé des résultats liés à la fonction rénale des essais cliniques

	<u>IDPP-4</u>	Agonistes du récepteur <u>GLP-1</u>	ISGLT2
Bienfaits CV chez les patients atteints de DT2 et de MRC	✗	✓*	✓
Atténuation du déclin du <u>DFGe</u>	✗	✗	✓
Réduction du doublement de la créatinine sérique	✗	✗	✓
Réduction du RAC urinaire	✓	✓	✓
Réduction du nombre de patients dont l'état évolue en <u>MRT</u>	✗	✗	✓
Réduction du nombre de nouveaux cas de macroalbuminurie	✓**	✓	✓

Les effets secondaires à divulguer (d'un point de vue légal)

- **a GLP-1: DIGESTIFS, PANCRÉATITES**

À RISQUE: RÉTINOPATHIE

- **iDPP-4: PANCRÉATITES**

- **i-SGLT-2: INFECTIONS MYCOTIQUES, JOURS DE MALADIES**

À RISQUE: AMPUTATIONS ET ACIDOSES

SOURCE: VOTRE CONFÉRENCIER...

Résumé: Neuropathie

- **Contrôle glycémique**

Résumé: Rétinopathie

- **Contrôle glycémique**
- **Contrôle TA**
 - Du moins jusqu'à 130-140
- **Fénofibrate?**
- **Bénéfice possible des nouveaux agents à long terme via contrôle glycémique ?**
- **Aggravation possible initiale de la rétinopathie avec GLP-1**
 - Réduction trop rapide de la glycémie?
 - Étude à venir avec la sémaglutide

Résumé: Néphropathie

- **Contrôle glycémique, TA, IECA/ARA**
- **i DPP-4: négligeable**
- **i SGT-2: « gold standard »?**
 - Études dapa et empa à venir
- **a GLP-1: réduction albuminurie**
 - Étude SURE (sémaglutide) à venir