

Les traitements cardiométaboliques font maintenant partie des outils de réduction du risque cardiovasculaire

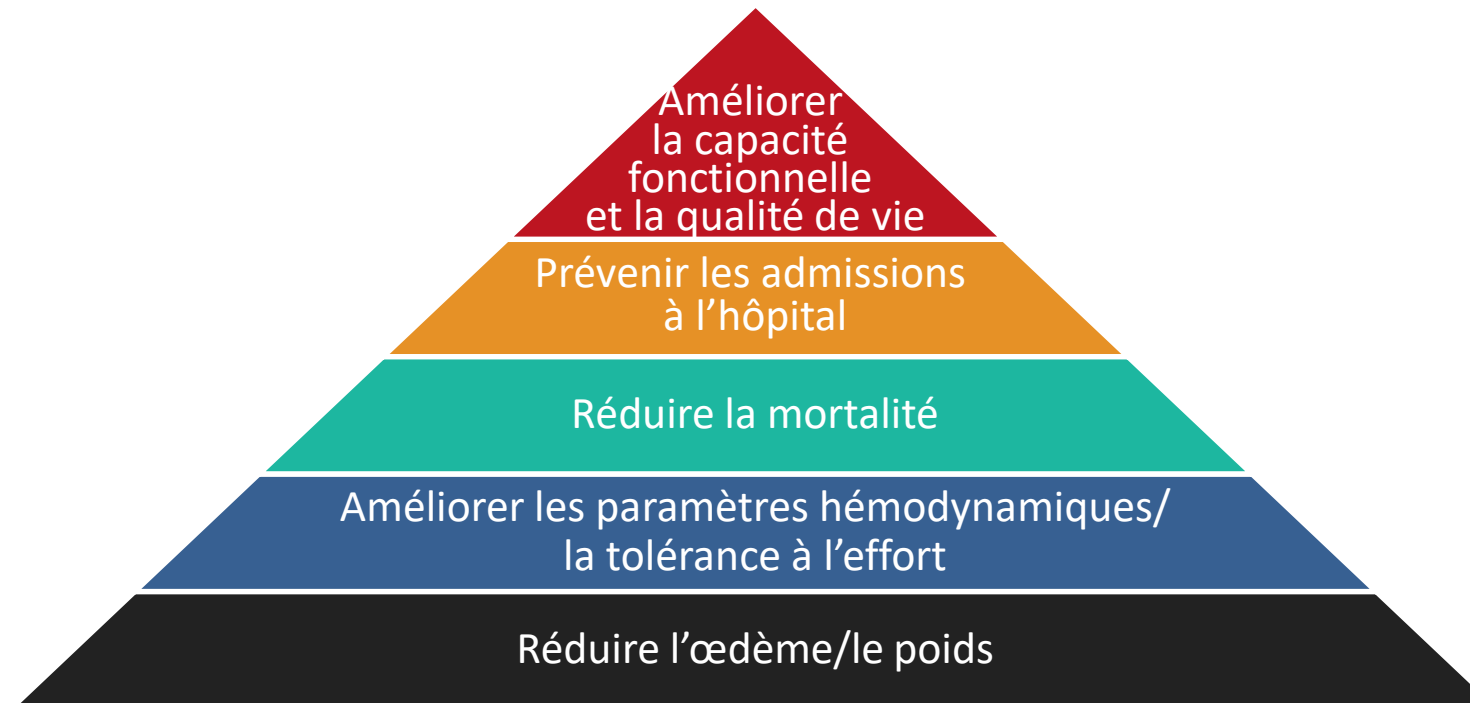
Dr Serge Lepage
cardiologue
professeur titulaire UdeS
responsable de la CLIC
member lignes directrice Canadienne IC
comité directeur HFU

Présentation SSVQ

Dr Serge Lepage
Cardiologue Université de Sherbrooke
responsable de la CLIC

- Conflits d'interet
 - Recherche: Novartis, Astra Zeneca et Pfizer
 - Présentation et ad board: BI , Astra Zeneca, pfizer , Servier , Novartis

Évolution des objectifs dans la prise en charge de l'IC

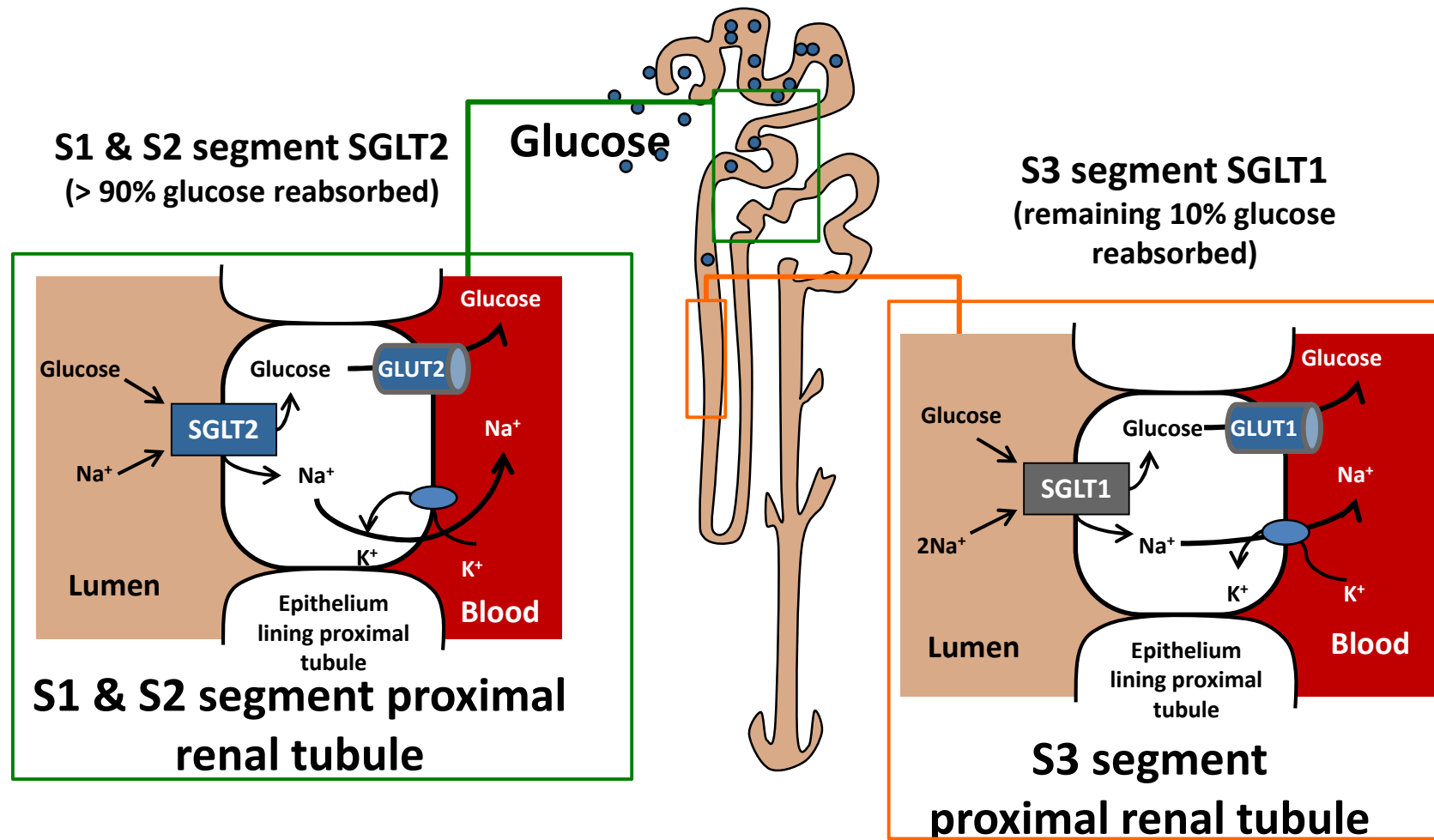


« Il est désormais reconnu que la prévention de l'hospitalisation pour IC et l'amélioration de la capacité fonctionnelle sont d'importants bénéfices à prendre en considération si un taux excessif de mortalité est exclu. »



#187302245

Location of Sodium Glucose Transporters in the Kidney



SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITOR THERAPY: MECHANISMS OF ACTION IN HEART FAILURE

SHRUTI S JOSHI ,¹ TRISHA SINGH ,¹ DAVID E NEWBY ,¹ JAGDEEP SINGH²

Table 1 Potential mechanisms of cardiovascular benefits associated with SGLT2-inhibitor therapy

Conventional mechanisms	Novel mechanisms
Diuresis and reduction in blood pressure	Improved myocardial energetics
Improved glycaemic control	Improved myocardial ionic homeostasis
Weight loss	Autophagy
Increase in red blood cell mass and haematocrit	Altered adipokine regulation

SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITOR THERAPY: MECHANISMS OF ACTION IN HEART FAILURE

SHRUTI S JOSHI ,1 TRISHA SINGH ,1 DAVID E NEWBY ,1 JAGDEEP SINGH2

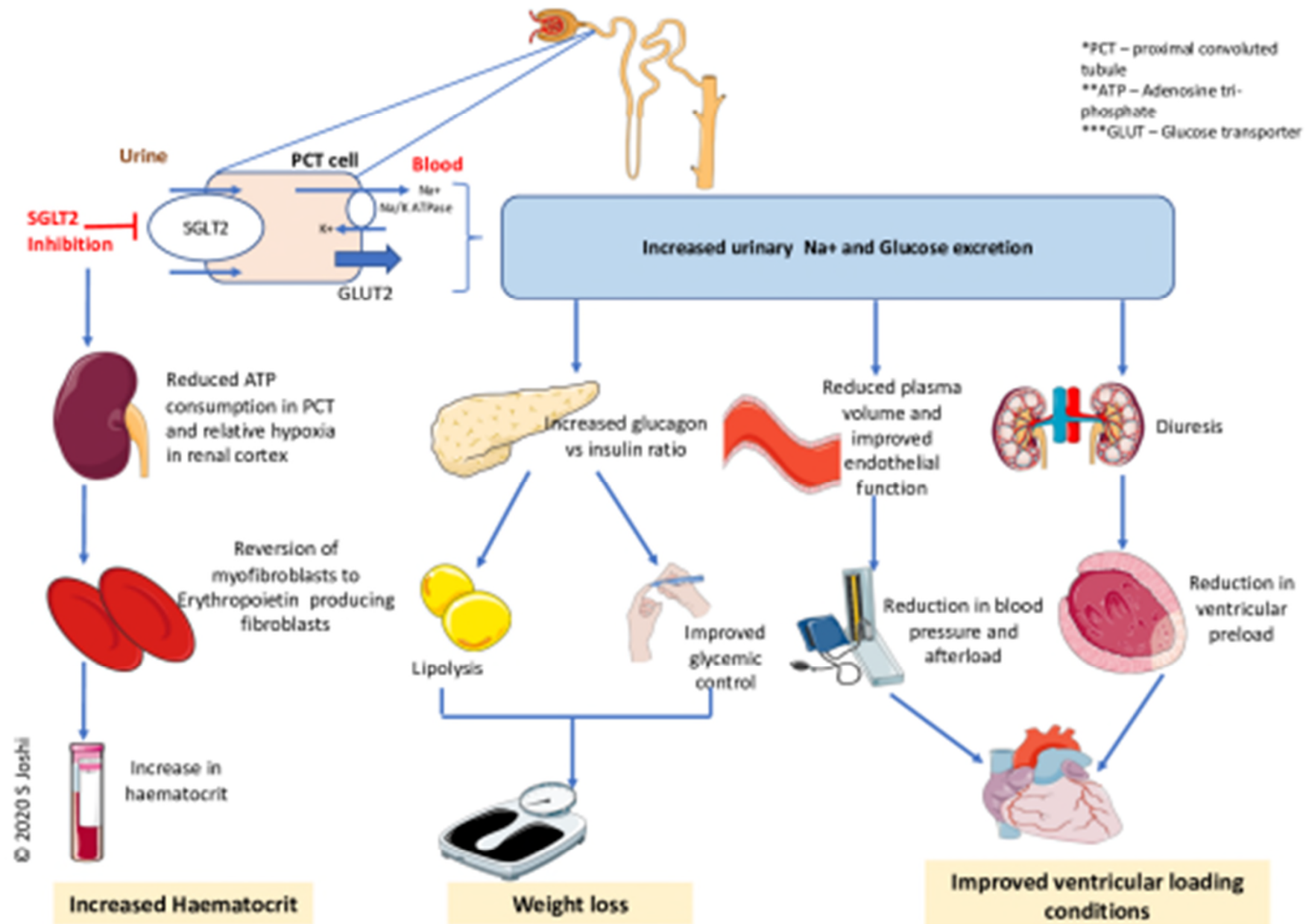


Figure 1 Schematic diagram showing conventional mechanisms of action of SGLT2 inhibitors. SGLT, sodium-glucose co-transporter.

SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITOR THERAPY: MECHANISMS OF ACTION IN HEART FAILURE

SHRUTI S JOSHI ,¹ TRISHA SINGH ,¹ DAVID E NEWBY ,¹ JAGDEEP SINGH²

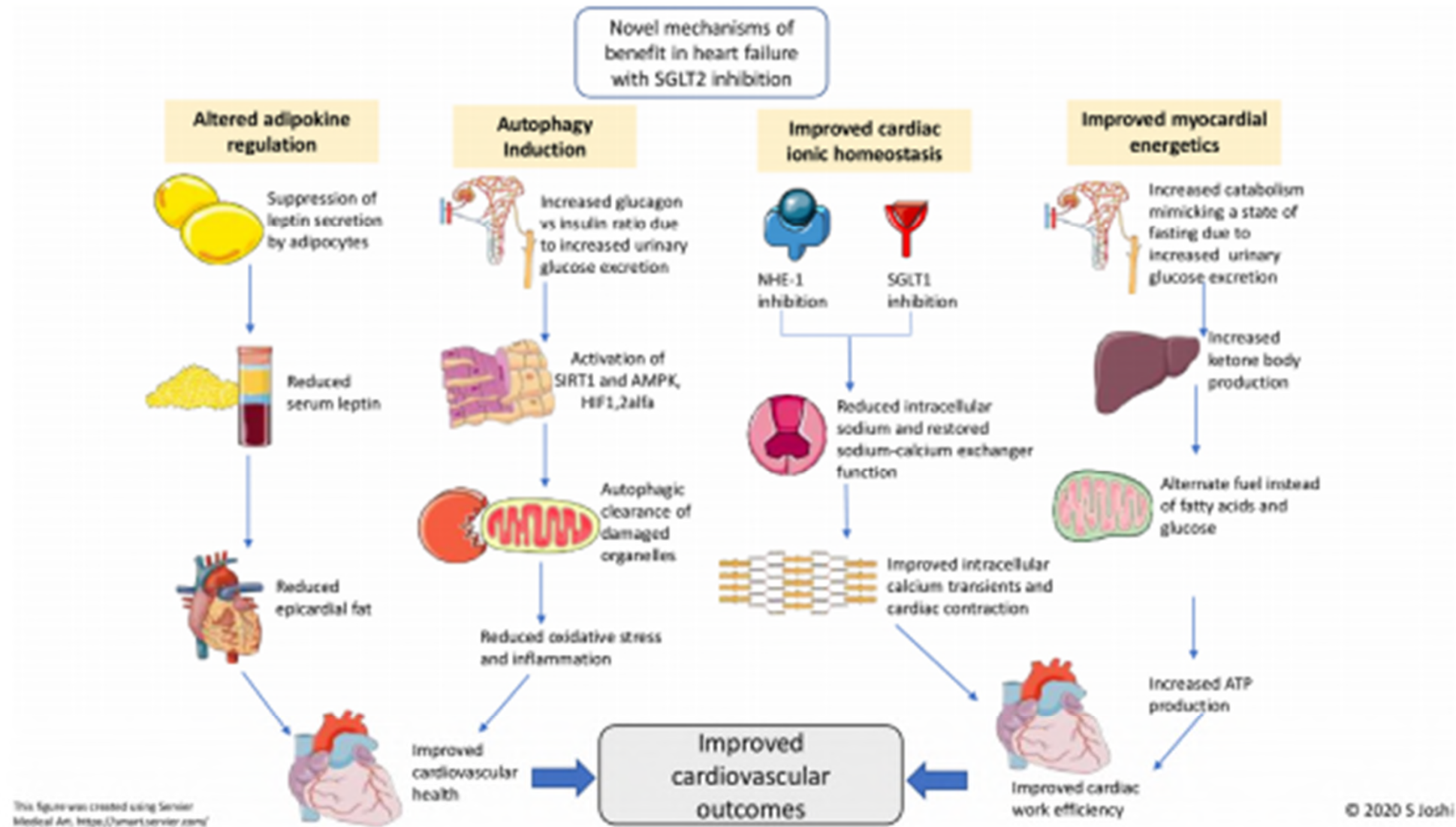


Figure 2 Schematic diagram showing proposed novel mechanisms of action of SGLT2 inhibitors in heart failure. AMPK, adenosine monophosphate-activated protein kinase; HIF, hypoxia-inducible factor; NHE, sodium-hydrogen exchanger; SGLT, sodium-glucose co-transporter; SIRT, sirtuin.

Les bienfaits CV des inhibiteurs du SGLT-2 ont été démontrés chez les patients atteints de diabète de type 2

ECIM*

	Traitement		Placebo		RRI (IC à 95 %)	En faveur du traitement	En faveur du placebo	Poids, %
	Nbre/Nbre total	Taux/1 000 patients-ans	Nbre/Nbre total	Taux/1 000 patients-ans				
EMPA-REG OUTCOME	490/4 687	37,4	282/2 333	43,9	0,86 (0,74-0,99)			15,72
Programme CANVAS	ND/5 795	26,9	ND/4 347	31,5	0,86 (0,75-0,97)			20,12
DECLARE-TIMI 58	756/8 582	22,6	803/8 578	24,2	0,93 (0,84-1,03)			32,02
CREDENCE	217/2 202	38,7	269/2 199	48,7	0,80 (0,67-0,95)			10,92
VERTIS CV	735/5 499	40,0	368/2 747	40,3	0,99 (0,88-1,12)			21,23
Modèle à effets fixes (Q=5,22; df=4; p=0,27; I ² =23,4 %)					0,90 (0,85-0,95)			

RRI : 0,90 (0,85-0,95)

Décès d'origine CV

	Traitement		Placebo		RRI (IC à 95 %)	En faveur du traitement	En faveur du placebo	Poids, %
	Nbre/Nbre total	Taux/1 000 patients-ans	Nbre/Nbre total	Taux/1 000 patients-ans				
EMPA-REG OUTCOME	172/4 687	12,4	137/2 333	20,2	0,62 (0,49-0,77)			15,61
Programme CANVAS	ND/5 795	11,6	ND/4 347	12,8	0,87 (0,72-1,06)			21,32
DECLARE-TIMI 58	245/8 582	7,0	249/8 578	7,1	0,98 (0,82-1,17)			25,24
CREDENCE	110/2 202	19,0	140/2 199	24,4	0,78 (0,61-1,00)			13,05
VERTIS CV	341/5 499	17,6	184/2 747	19,0	0,92 (0,77-1,10)			24,77
Modèle à effets fixes (Q=11,22; df=4; p=0,02; I ² =64,3 %)					0,85 (0,78-0,93)			

RRI : 0,85 (0,78-0,93)

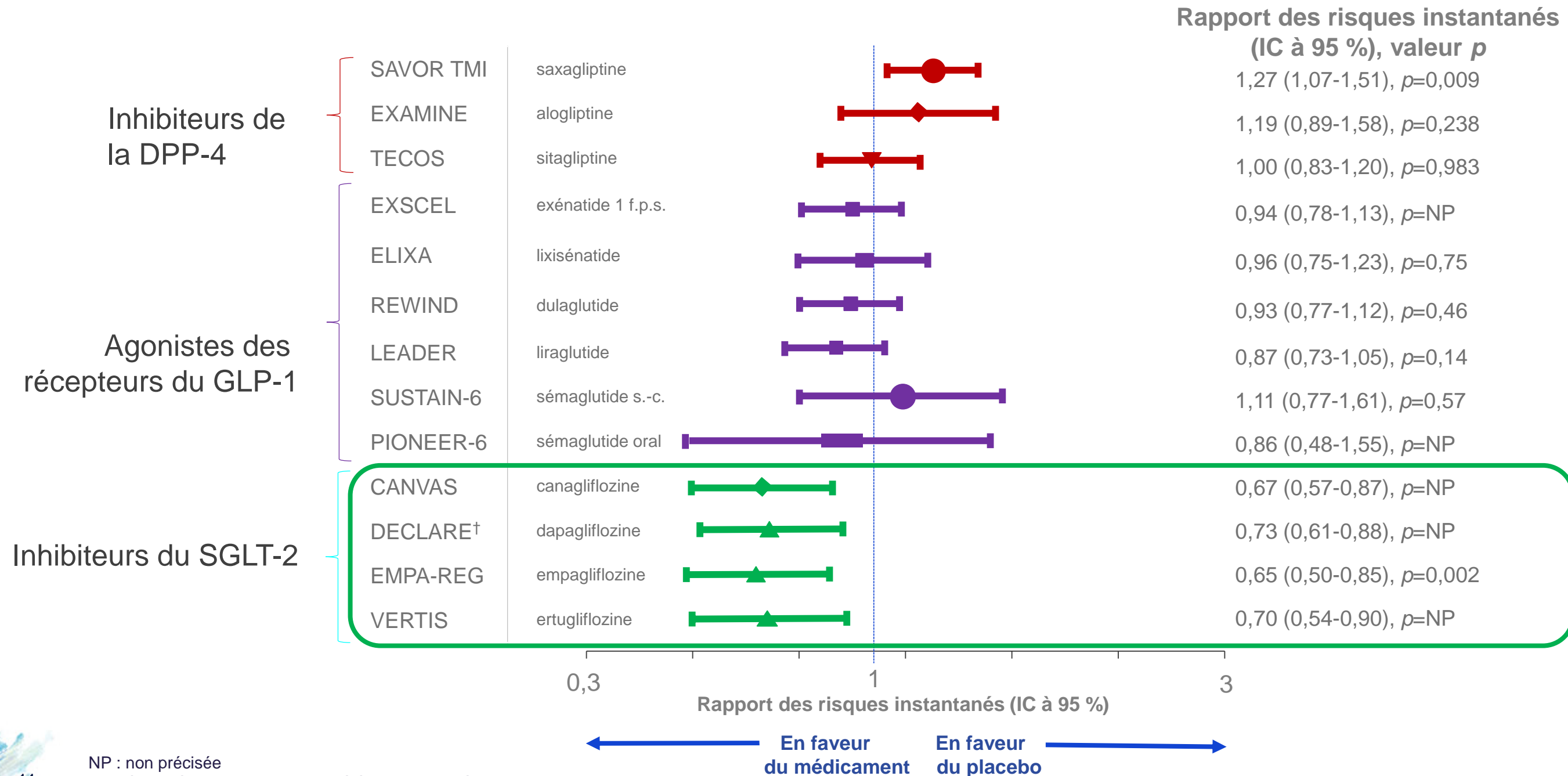
HIC

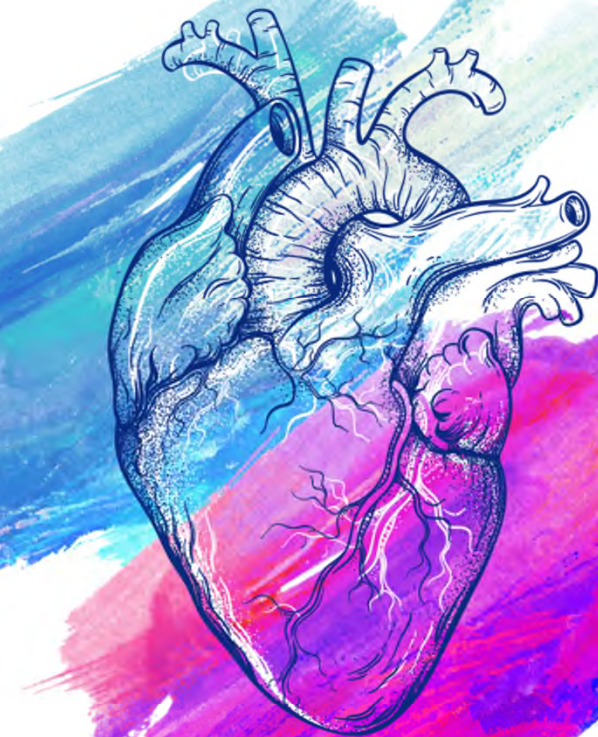
	Traitement		Placebo		RRI (IC à 95 %)	En faveur du traitement	En faveur du placebo	Poids, %
	Nbre/Nbre total	Taux/1 000 patients-ans	Nbre/Nbre total	Taux/1 000 patients-ans				
EMPA-REG OUTCOME	126/4 678	9,4	95/2 333	14,5	0,62 (0,50-0,85)			16,09
Programme CANVAS	ND/5 795	5,5	ND/4 347	8,7	0,67 (0,52-0,87)			17,10
DECLARE-TIMI 58	212/8 582	6,2	286/8 578	8,5	0,73 (0,61-0,88)			33,72
CREDENCE	89/2 202	15,7	141/2 199	25,3	0,61 (0,47-0,80)			16,01
VERTIS CV	139/5 499	7,3	99/2 747	10,5	0,70 (0,54-0,90)			17,08
Modèle à effets fixes (Q=1,39; df=4; p=0,85; I ² =0,0 %)					0,68 (0,61-0,76)			

RRI : 0,68 (0,61-0,76)

CV = cardiovasculaire; ECIM = événements cardiovasculaires indésirables majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès d'origine cardiovasculaire); HIC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés. McGuire DK, et al. JAMA Cardiol 2020; Oct. 7 [publication en ligne avant impression].

Hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans les études sur les résultats cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2 (études distinctes — aucune comparaison directe)





Les bienfaits CV des iSGLT-2 ont été démontrés auprès des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite indépendamment du statut diabétique

Principales études portant sur les iSGLT-2 contre l'IC à fraction d'éjection réduite

Paramètre	iSGLT-2 (DAPA-HF) ¹	iSGLT-2 (EMPEROR-Reduced) ²
N	4744	3730
Population	classe II, III ou IV selon la NYHA FE ≤ 40 %	classe II, III ou IV selon la NYHA FE ≤ 40 %
Comparaison	Dapagliflozine c. placebo (en plus du traitement recommandé dans les deux cas)	Empagliflozine c. placebo (en plus du traitement recommandé dans les deux cas)
Paramètre d'évaluation principal	Aggravation de l'insuffisance cardiaque* ou décès d'origine cardiovasculaire	Composé des décès d'origine cardiovasculaire ou des hospitalisations pour insuffisance cardiaque

*Hospitalisation ou visite urgente entraînant un traitement intraveineux pour insuffisance cardiaque

1. McMurray JJ, et al. *N Engl J Med* 2019; 381(21):1995-2008; Packer M, et al. *N Engl J Med* 2020; Aug 29. Online ahead of print.

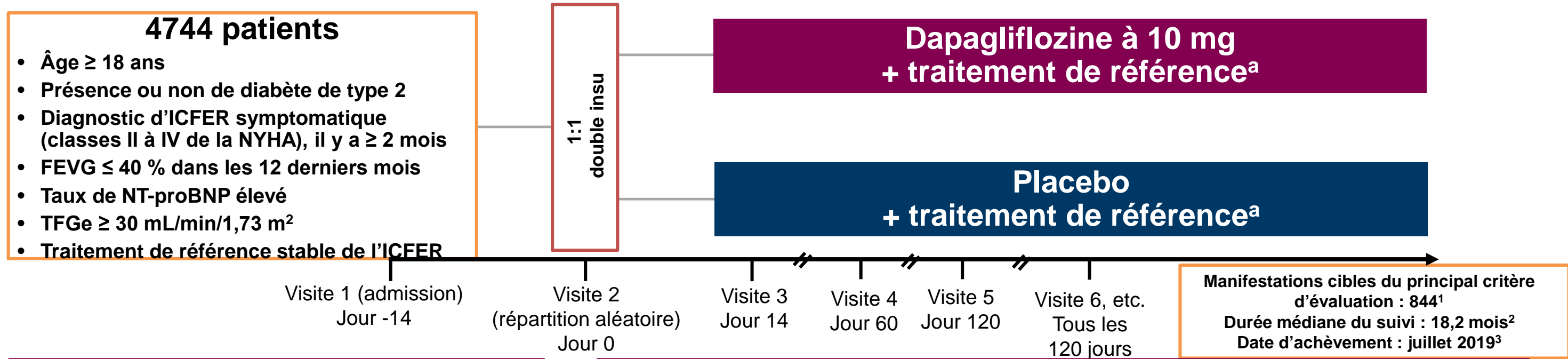
Les inhibiteurs du SGLT-2 ont fait l'objet d'études prospectives ayant inclus des patients atteints ou non de diabète de type 2

Étude	Population	N total	n non diabétiques (% de la pop. à l'étude)
DAPA-HF ¹ (dapagliflozine)	Classe II, III ou IV selon la NYHA, ou ICFEr IV (FE ≤ 40 %) avec ou sans diabète	4744	2761 (58 %)
EMPEROR-Reduced ² (empagliflozine)	Classe II, III ou IV selon la NYHA, ou ICFEr IV (FE ≤ 40 %) avec ou sans diabète	3730	1874 (52 %)

ICFER = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

1. McMurray JJ, et al. *N Engl J Med* 2019; 381(21):1995-2008 2. Packer M, et al. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1413-24.

Évaluation de la dapagliflozine chez des patients présentant une ICFER chronique avec ou sans DB 2¹⁻⁴



Principal critère d'évaluation

- Temps écoulé avant la première survenue de l'un ou l'autre des éléments du critère d'évaluation composé : décès d'origine CV, hIC ou consultation urgente en raison d'une IC

Critères d'évaluation secondaires

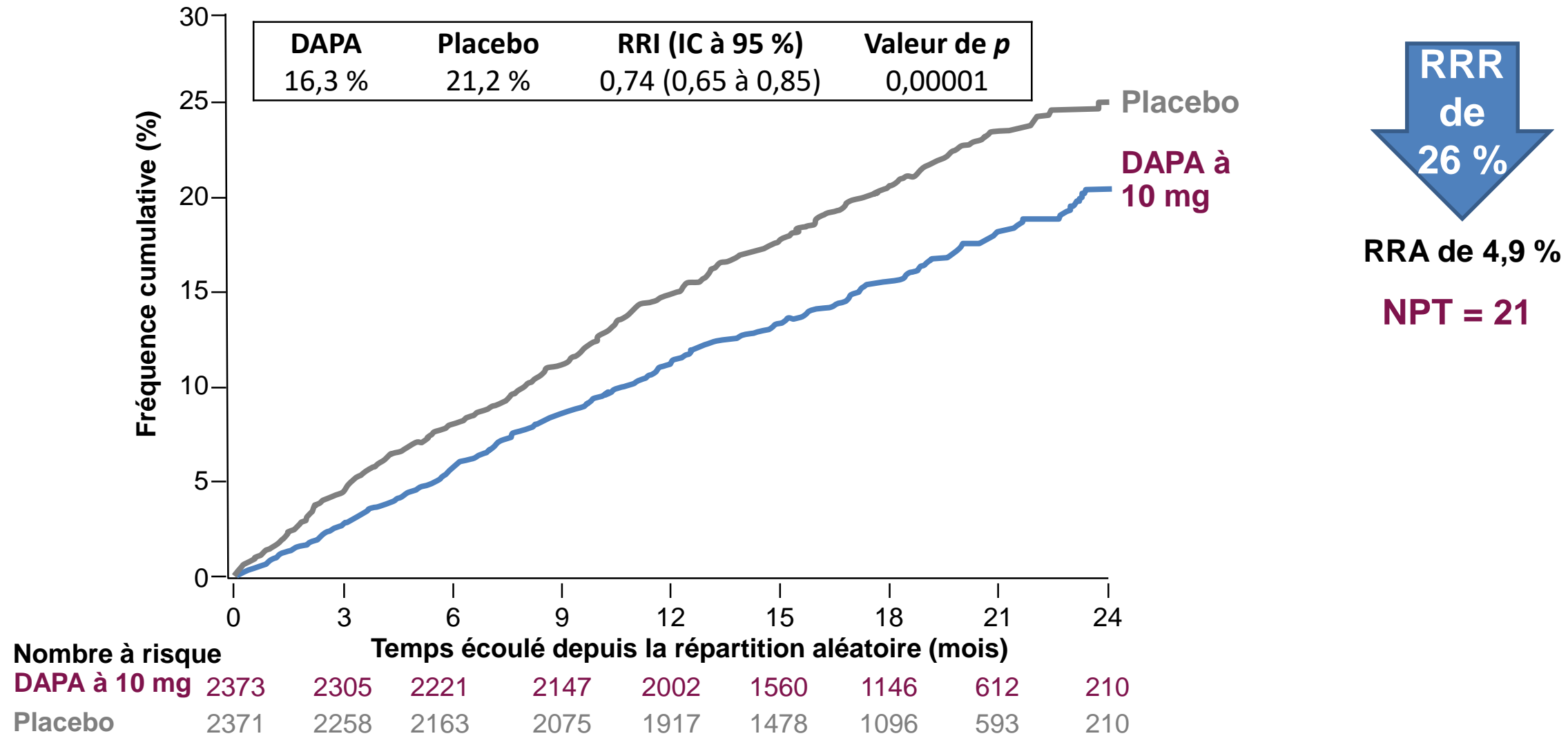
- Temps écoulé avant la première survenue de l'un ou l'autre des éléments du critère d'évaluation composé : décès d'origine CV ou hIC
- Nombre total d'hIC (inaugurales et récurrentes) et de décès d'origine CV
- Variation du score total sur les échelles des symptômes après 8 mois au questionnaire KCCQ par rapport au score initial
- Temps écoulé avant la première survenue de l'un ou l'autre des éléments du critère d'évaluation composé : réduction soutenue du TFG_e ≥ 50 %, néphropathie terminale^b ou décès d'origine rénale
- Temps écoulé avant le décès toutes causes confondues

^a Les patients étaient traités en fonction du traitement de référence régional de l'IC. La réduction de la dose et l'abandon du traitement de référence étaient déconseillés, sauf en cas d'échec de toutes les autres mesures. La modification des médicaments composant le traitement de référence était laissée à la discrétion de l'investigateur; ^b Définie par un TFG_e soutenu < 15 mL/min/1,73 m², une dialyse de longue date ou une greffe de rein.

CV : cardiovasculaire; DT2 : diabète de type 2; hIC : hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque; ICFER : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite; KCCQ : Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire;

NT-proBNP : fragment N-terminal du peptide natriurétique de type B; NYHA : New York Heart Association; TFG_e : taux de filtration glomérulaire estimé.

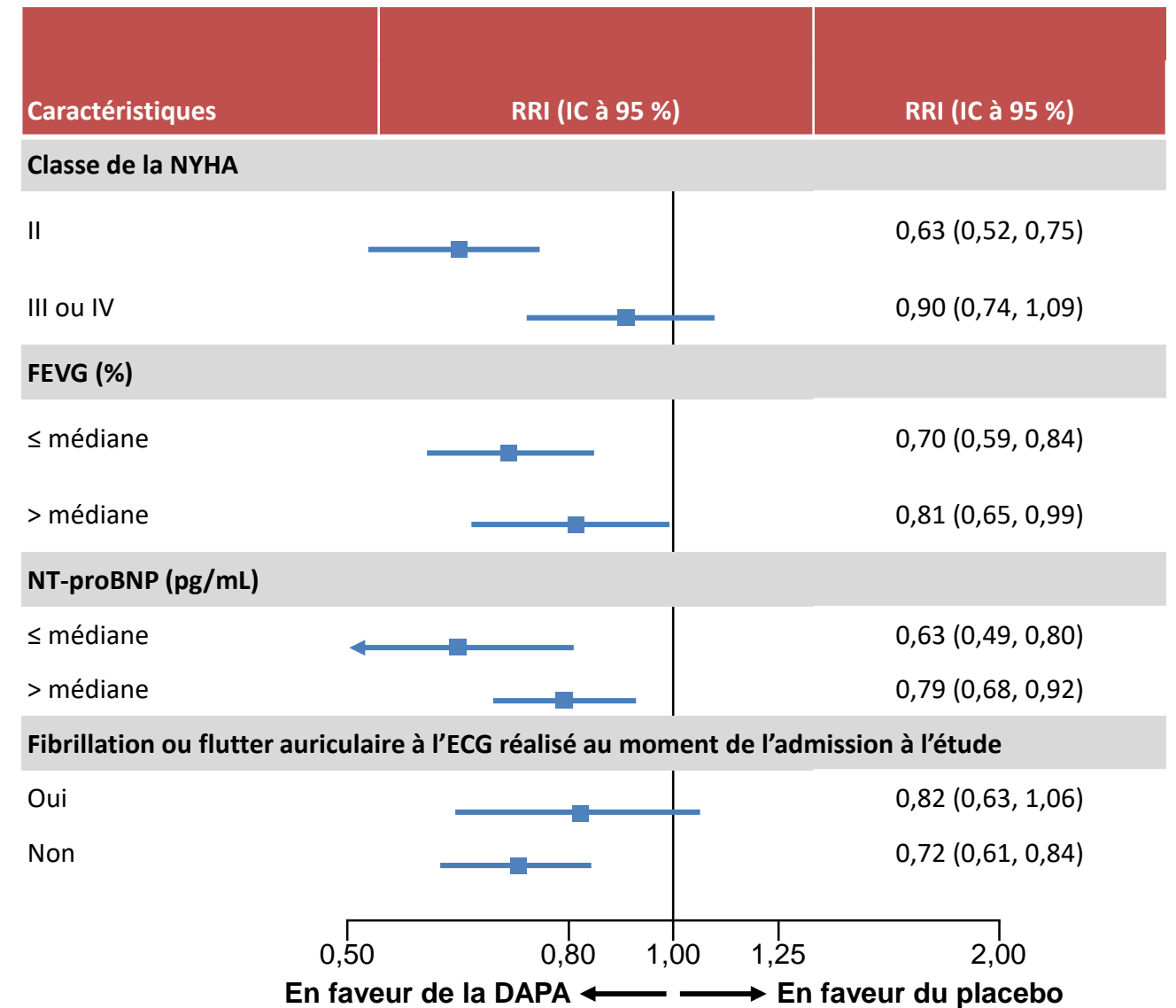
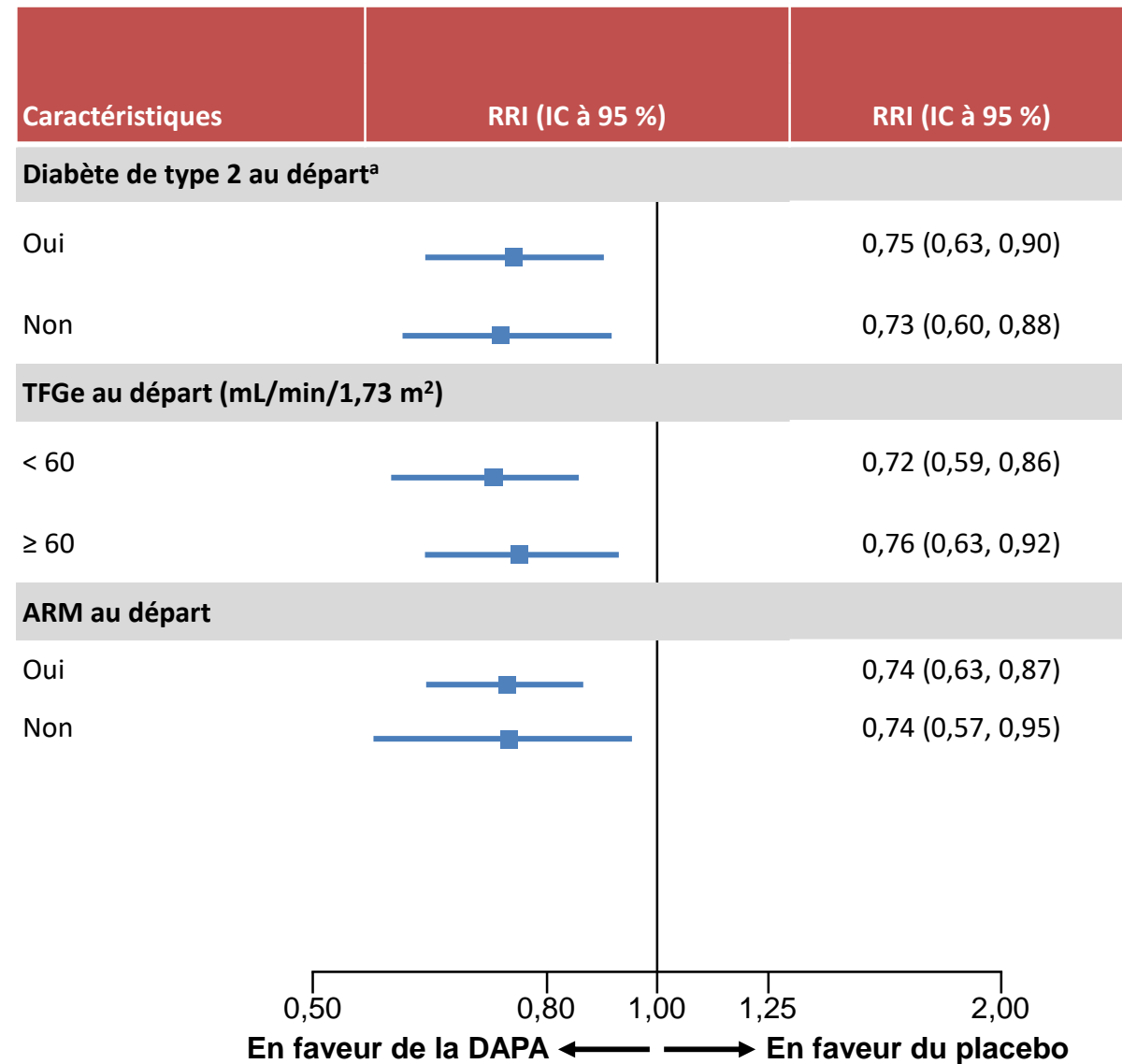
Critère d'évaluation principal : décès d'origine CV, Hospitalisation pour IC ou consultation urgente pour IC



CV = cardiovasculaire; DAPA = dapagliflozine; hIC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque; NPT, nombre de patients à traiter; RRA = réduction du risque absolu; RRI = rapport des risques instantanés; RRR = réduction du risque relatif

1. McMurray JJV *et al.* *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008; 2. McMurray J. Présenté au congrès de l'ESC, du 31 août au 4 septembre 2019 à Paris, France.

Principal critère d'évaluation : sous-groupes prédéterminés



Certains sous-groupes sont présentés ci-dessus.

^a Défini par des antécédents de diabète de type 2 ou par un taux d'HbA_{1c} ≥ 6,5 % au moment de l'admission à l'étude et de la répartition aléatoire.

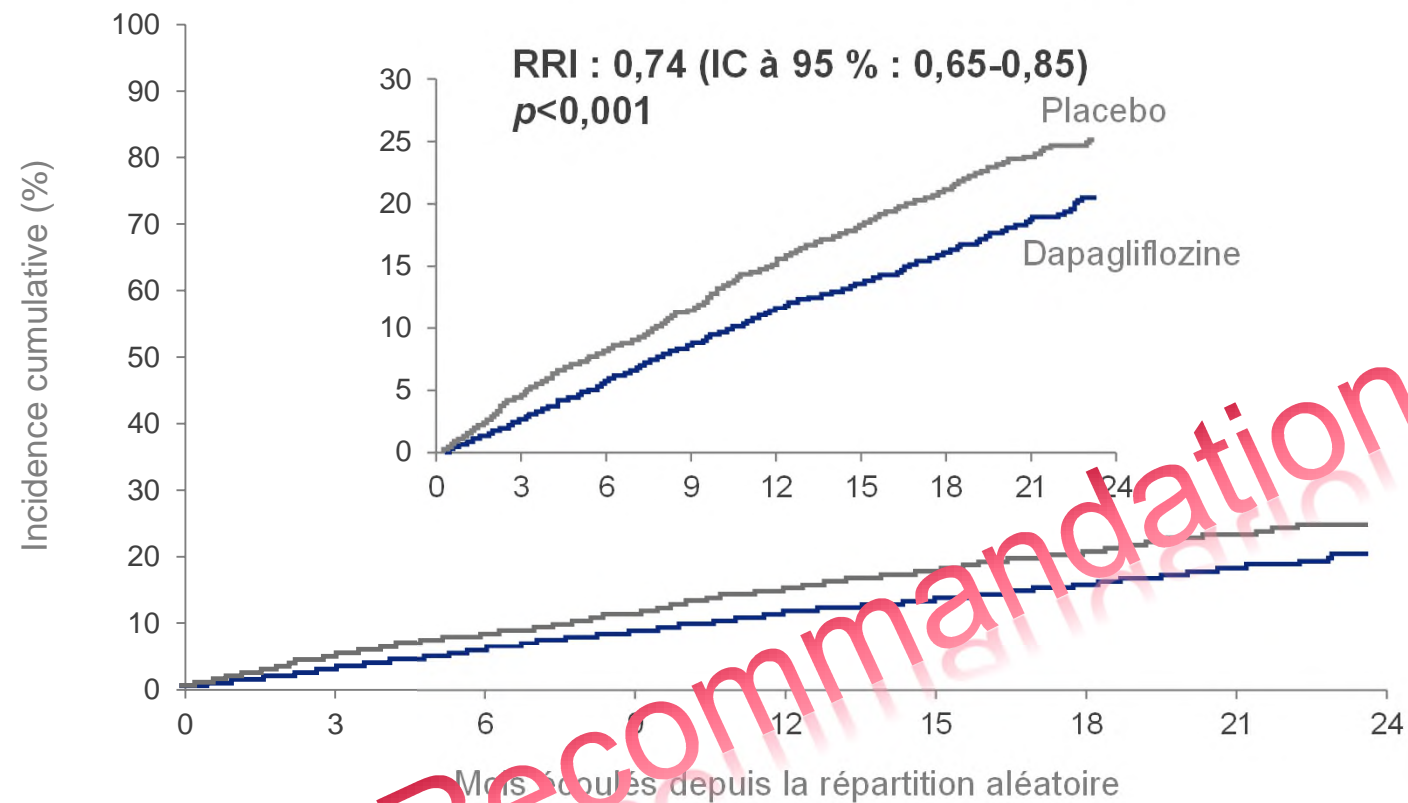
ARM = antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes; DAPA = dapagliflozine; ECG = électrocardiogramme; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; NT-proBNP = fragment N-terminal du peptide natriurétique de type B; NYHA = New York Heart Association; RRI = rapport des risques instantanés; TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé

McMurray JJV, *et al.* Supplementary material. *N Engl J Med.* 2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>. Consulté le 19 septembre 2019.

DAPA-HF : décès d'origine CV ou aggravation d'IC dans l'ensemble et en fonction de la présence ou non de diabète au départ

(paramètre d'évaluation principal)

Aggravation de l'IC ou décès d'origine CV



N ^{bre} de patients à risque	Mois écoulés depuis la répartition aléatoire								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	2 371	2 258	2 163	2 075	1 917	1 478	1 096	593	210
Dapagliflozine	2 373	2 305	2 221	2 147	2 002	1 560	1 146	612	210

Selon la présence ou non de diabète au départ

Sous-groupe	Dapagliflozine (N=2 373)	Placebo (N=2 373)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	
	n ^{bre} de patients/n ^{bre} total			
Tous les patients	386/2 373	502/2 371		0,74 (0,65-0,85)
Diabète de type 2 au départ				
Oui	215/1 075	271/1 064		0,75 (0,63-0,90)
Non	171/1 298	231/1 307		0,73 (0,60-0,88)

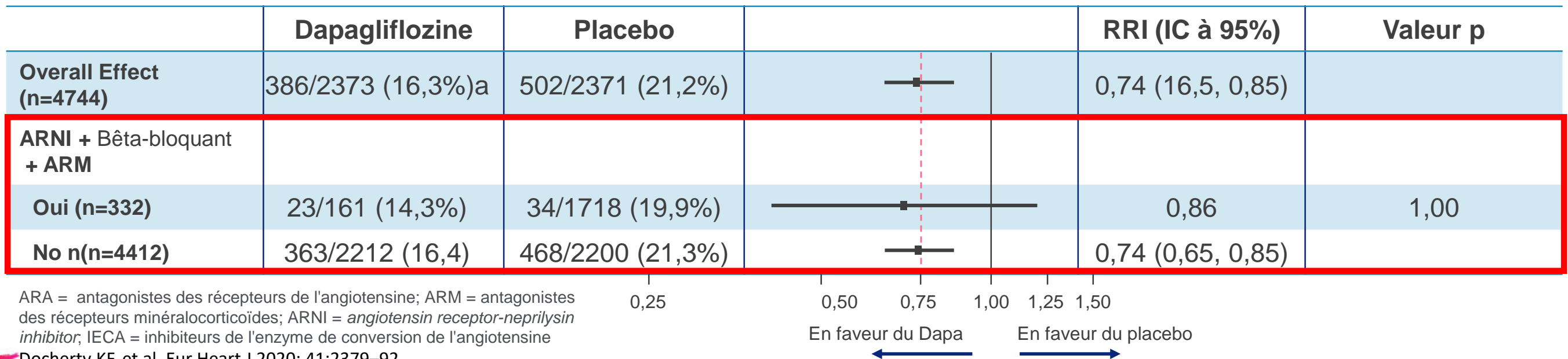
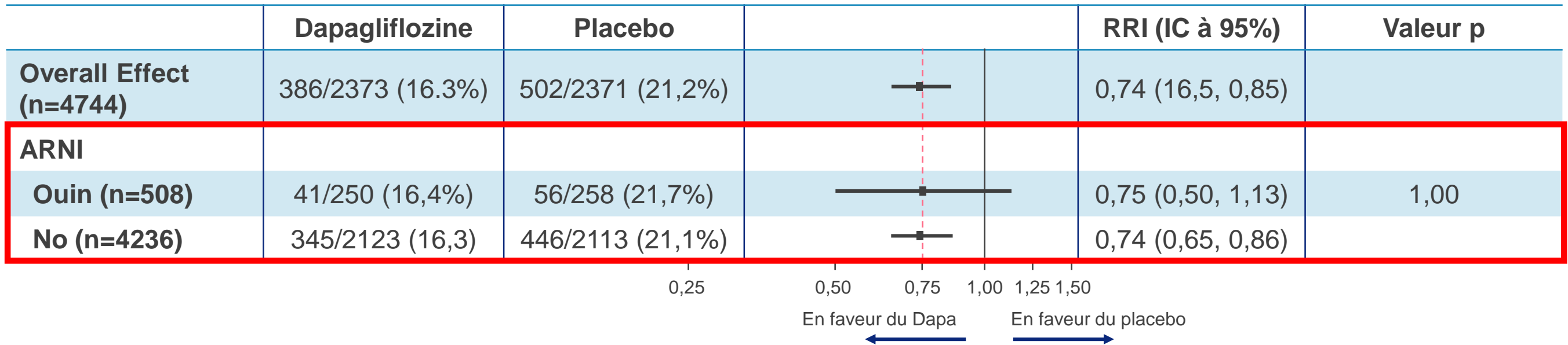
0,5 0,8 1,0 1,2

← En faveur de la dapagliflozine En faveur du placebo →

L'effet du traitement est manifeste et similaire chez les patients atteints ou non de diabète au départ

DAPA-HF : L'analyse de sous-groupe pointe vers un bienfait sans égard à l'emploi d'ARNI

Paramètre d'évaluation principal (aggravation de l'IC ou décès d'origine CV)

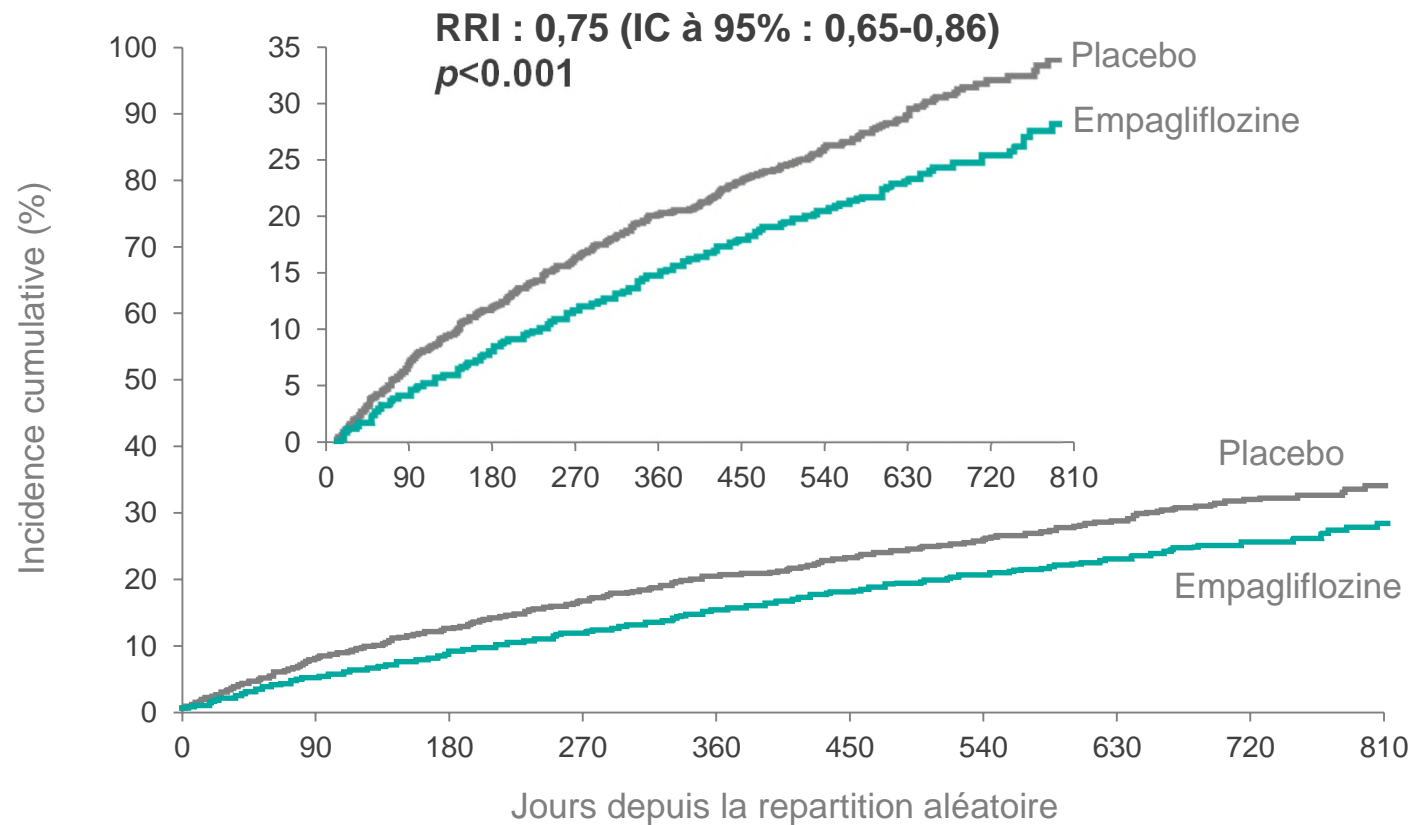


ARA = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine; ARM = antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes; ARNI = *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*; IECA = inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
 Docherty KF, et al. Eur Heart J 2020; 41:2379–92.

Empagliflozine chez les patients diabétiques ou non atteints d'IC (EMPEROR-Reduced Study) : Paramètre d'évaluation principal

(paramètre d'évaluation principal)

Décès d'origine CV ou hospitalisation pour IC



Selon la présence ou non de diabète au départ

Sous-groupe	Empagliflozine (N=2 373)	Placebo (N=2 373)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	
	n ^{bre} de patients/n ^{bre} total			
Tous les patients	361/1863	462/1867		0,75 (0,65-0,86)
Diabète de type 2 au départ				
Oui	200/927	265/929		0,72 (0,60-0,87)
Non	161/936	197/938		0,78 (0,64-0,97)

0,125 0,25 0,5 1,0 2,0 4,0 8,0

← En faveur de la empagliflozine En faveur du placebo →

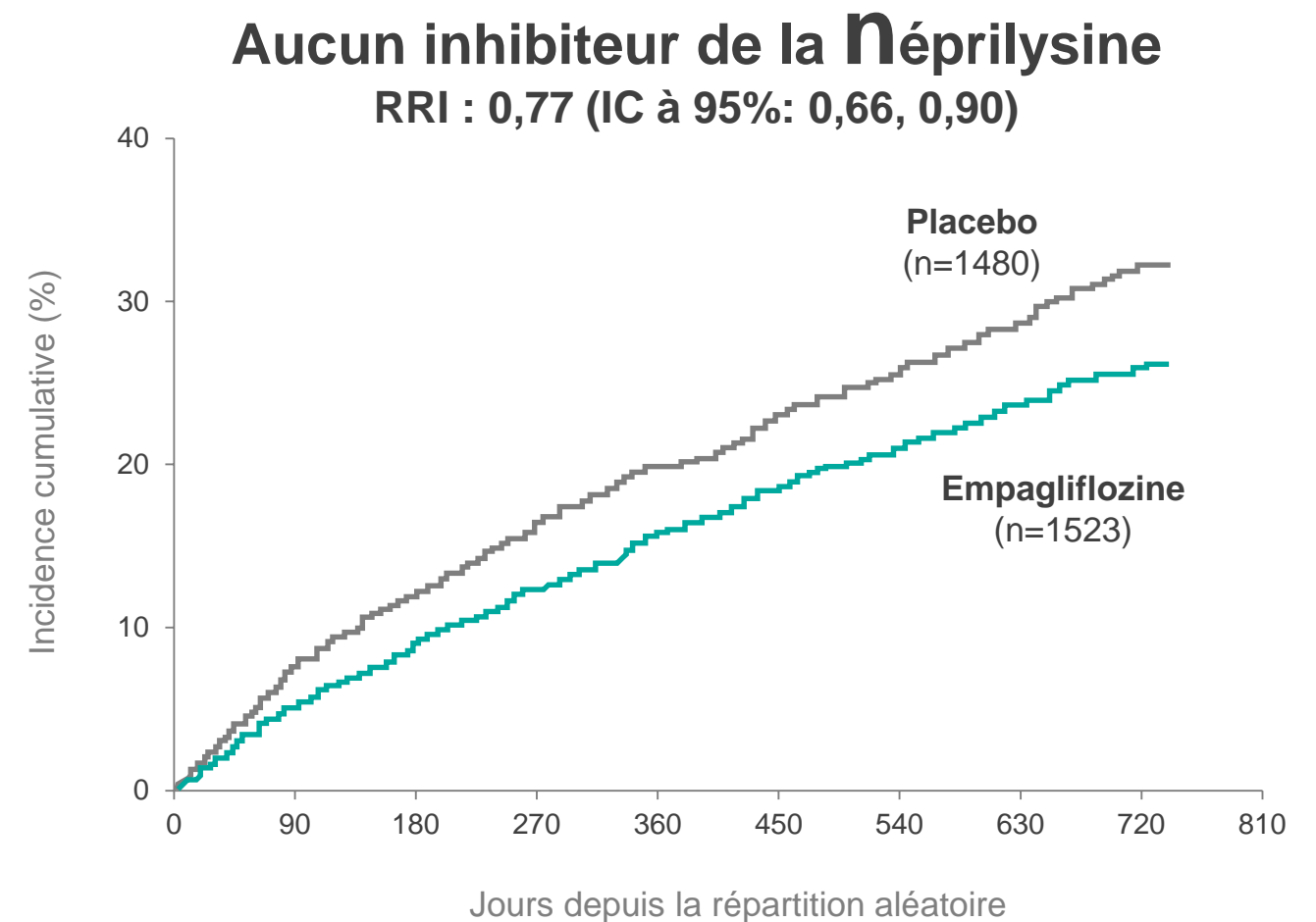
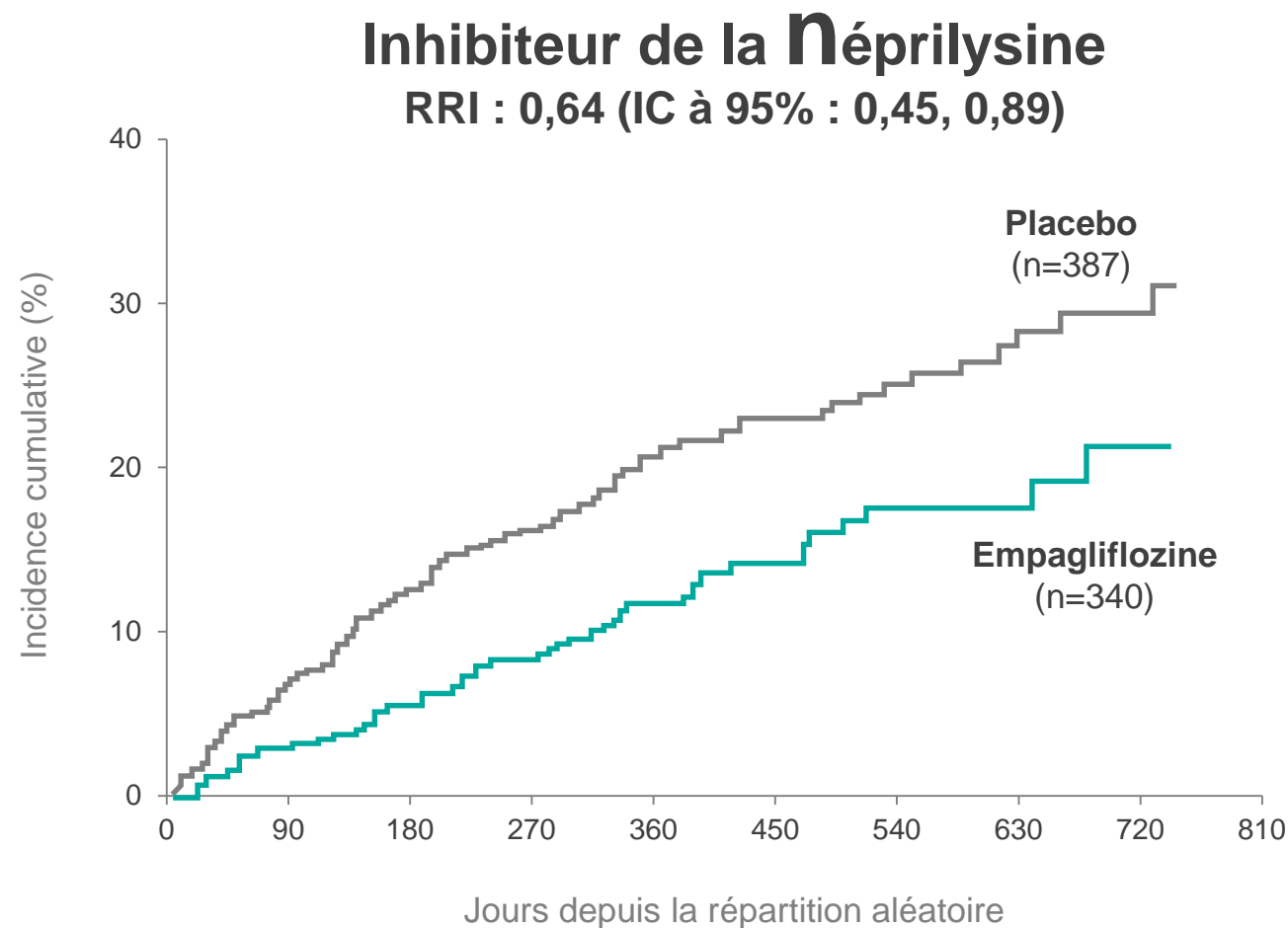
No. of Risk

	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810
Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozine	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

CV = cardiovasculaire; HIC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés.
Adapted from Packer M, et al. *N Engl J Med* 2020; Aug 29. Online ahead of print.

EMPEROR-Reduced : L'analyse de sous-groupe pointe vers un bienfait significatif sans égard à l'emploi d'ARNI

Paramètre d'évaluation principal : décès d'origine CV ou hospitalisation pour IC



Valeur p pour le traitement par un inhibiteur de la néprilyse à 0,31

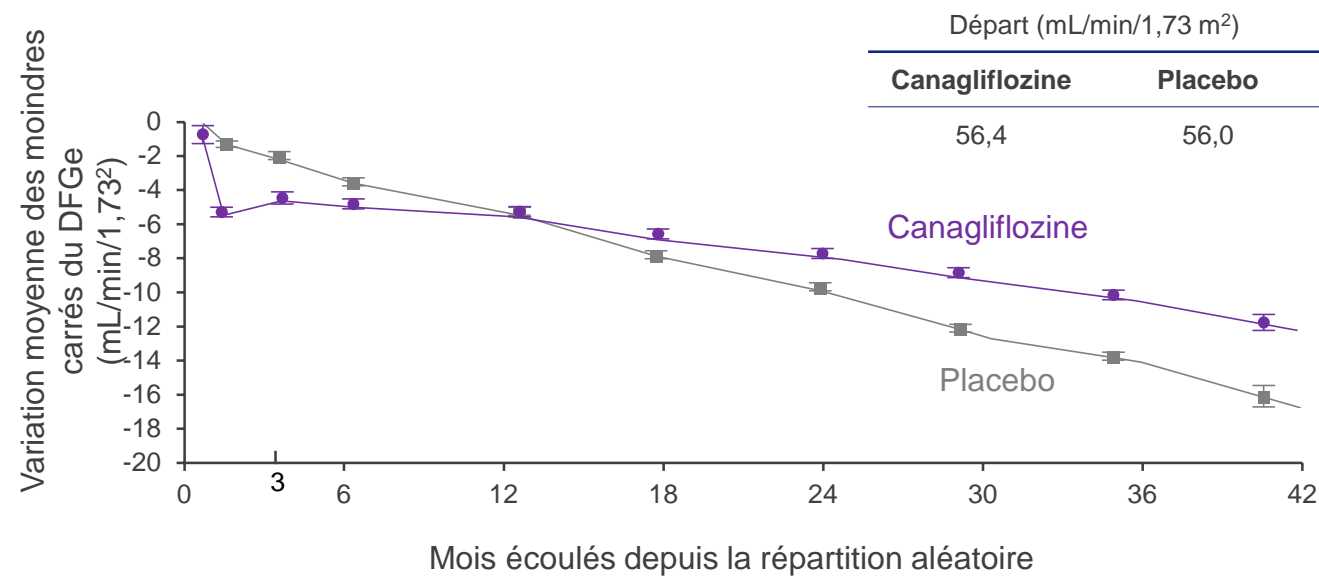
Population des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced

	DAPA-HF ^{1,2}	EMPEROR-Reduced ^{3,a}
Caractéristiques de l'insuffisance cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> • Classe fonctionnelle NYHA II : 68 % • Score moyen au KCCQ : 68 • FEVG moyenne : 31 % • Taux médian de NT-proBNP : 1437 pg/mL • Antécédents d'hIC : 47 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Classe fonctionnelle NYHA II : 75 % • Score moyen au KCCQ : ND • FEVG moyenne : 27 % • Taux médian de NT-proBNP : 1926 pg/mL • Antécédents d'hIC (≤ 12 mois) : 31 %
Antécédents et atteintes concomitantes	<ul style="list-style-type: none"> • Sans diabète de type 2 : 55 % • IMC médian : 27 kg/m² • Antécédents d'IM/de revascularisation coronarienne : IM (44 %), ICP (34 %) et PAC (17 %) • Antécédents d'hypertension/d'AVC : 74 %/10 % • TFGe moyen : 66 mL/min/1,73 m² 	<ul style="list-style-type: none"> • Sans diabète de type 2 : 50 % • IMC médian : 28 kg/m² • Antécédents d'IM/de revascularisation coronarienne : ND • Antécédents d'hypertension/d'AVC : 72 %/ND • TFGe moyen : 62 mL/min/1,73 m²
Traitement de fond	<ul style="list-style-type: none"> • IECA/ARA/iRAN : 94 % <ul style="list-style-type: none"> • IECA/ARA^a : 83 % • iRAN : 11 % • Bêta-bloquant : 96 % • ARM : 71 % • Diurétiques : 93 % • Digoxine : 19 % • TRC : 7 % • DCI : 26 % 	<ul style="list-style-type: none"> • IECA/ARA/iRAN : 90 % <ul style="list-style-type: none"> • IECA/ARA : 69 % • iRAN : 21 % • Bêta-bloquant : 95 % • ARM : 73 % • Diurétiques : ND • Digoxine : ND • TRC : 12 % • DCI : 32 %

hospitalisation pour insuffisance cardiaque; ICP = intervention coronarienne percutanée; IECA = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IM = infarctus du myocarde; IMC = indice de masse corporelle; iRAN = inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; ND = non disponible; NT-proBNP = fragment N-terminal du peptide natriurétique de type B; NYHA = New York Heart Association; PAC = pontage aortocoronarien; TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé; TRC = traitement de resynchronisation cardiaque.

Les inhibiteurs du SGLT-2 sont associés à une chute initiale du DFGe, mais ce déclin s'atténue par la suite

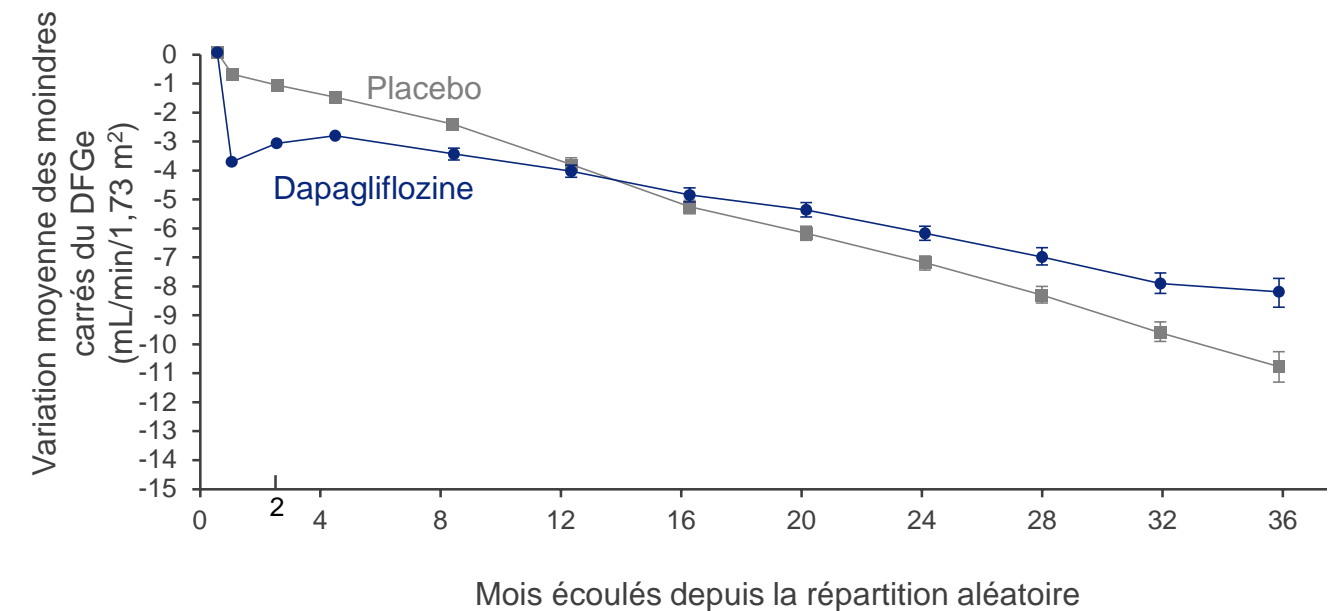
CREDESCENCE (diabète de type 2 et néphropathie établie)¹



Nbre de patients

Placebo	2 178	1 985	1 882	1 720	1 536	1 006	583	210
Canagliflozine	2 179	2 005	1 919	1 782	1 648	1 116	652	241

DAPA-CKD : néphropathie établie ± diabète de type 2



Nbre de participants

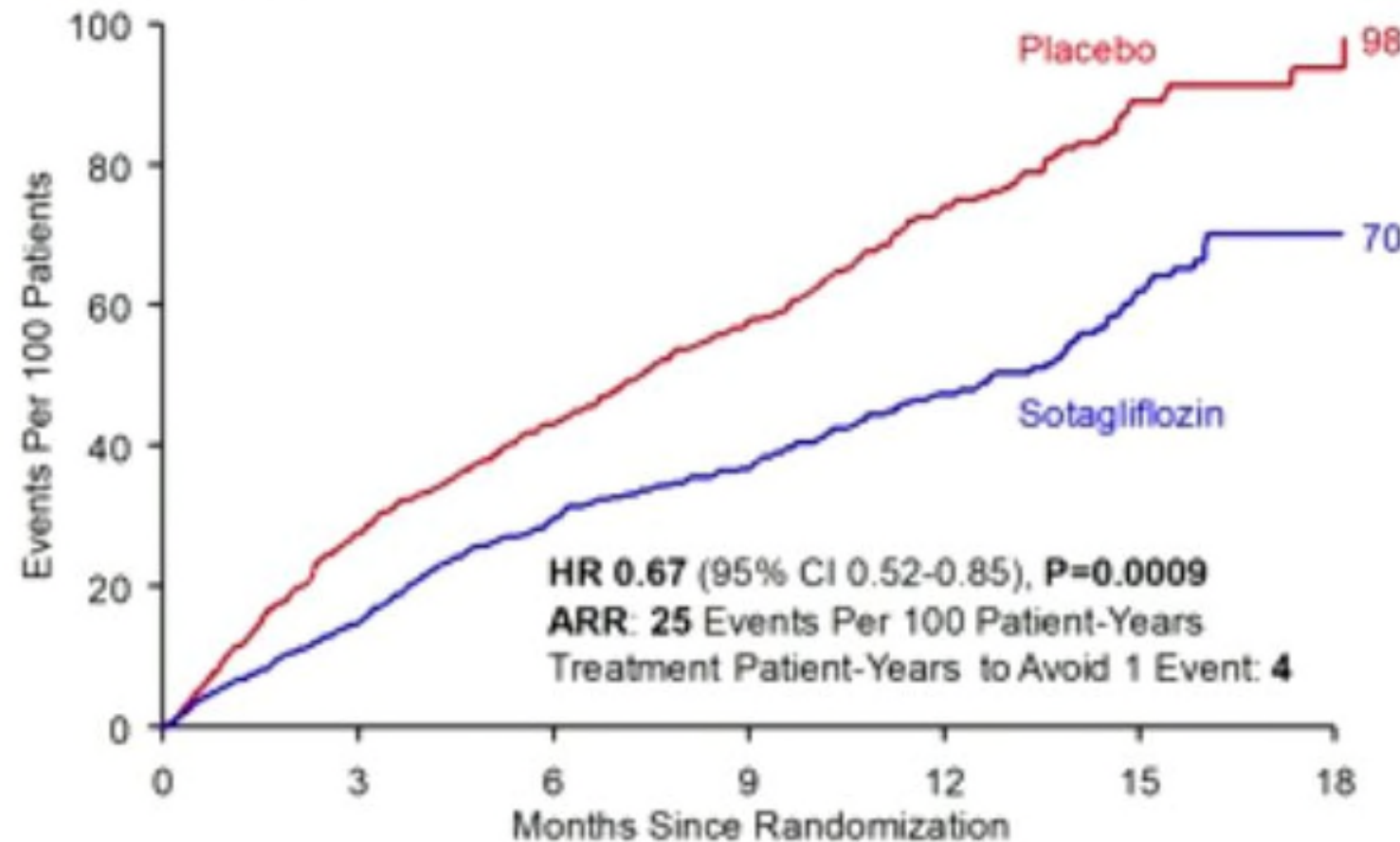
Placebo	2 152	2 029	1 981	1 866	1 795	1 753	1 672	1 443	935	447	157
Dapagliflozine	2 152	2 031	2 001	1 896	1 832	1 785	1 705	1 482	978	496	157

1. Perkovic V, et al. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-306.
 2. Heerspink HJ, et al. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46.

Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening HF (**SOLOIST-WHF Trial**) ...

Primary Efficacy: Total CV Death, HHF, and Urgent HF Visit

SOLOIST



...among patients with **diabetes** who had **worsening heart failure**, the primary end point of the total number of cardiovascular deaths and hospitalizations and urgent visits for heart failure was significantly lower with the **SGLT2 and SGLT1 inhibitor** sotagliflozin than with placebo



Approche pratique de l'inhibition du SGLT2 pour le traitement des maladies cardiovasculaires



Abréviations :

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; DS : diabète sucré; f.p.j. : fois par jour; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; ICFEr : insuffisance cardiaque avec fraction d'injection réduite; iSGLT2 : inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2; SU : sulfonylurées; RACU : rapport albumine/créatinine dans l'urine

Ce document a été conçu et approuvé exclusivement par la SCIC. La SCIC a reçu une aide financière inconditionnelle de la part d'AstraZeneca et de l'Alliance Boehringer Ingelheim et Eli Lilly.

RECOMMENDATIONS CCS/CHFS 2021

11. We recommend an SGLT2 inhibitor, such as *dapagliflozin or empagliflozin*, be used in patients with **HFrEF, with or without concomitant type 2 diabetes**, to improve symptoms and quality of life and to reduce the risk of HF hospitalization and/or CV mortality
(Strong Recommendation; High-Quality Evidence).
12. We recommend an SGLT2 inhibitor, such as empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin be used for treatment of patients with type 2 **diabetes and atherosclerotic CV disease** to reduce the risk of HF hospitalization and death (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).
13. We recommend an SGLT2 inhibitor, such as dapagliflozin, be used in patients with type 2 diabetes who are older than 50 years with additional **risk factors** for atherosclerotic CV disease to reduce the risk of HF hospitalization (Strong Recommendation; HighQuality Evidence).
14. We recommend SGLT2 inhibitors such as canagliflozin or dapagliflozin be used in patients with **albuminuric renal disease**, with or without type 2 diabetes, to reduce the risk of HF hospitalization and progression of renal disease (Strong Recommendation; High Quality Evidence).

Values and preferences. These recommendations place weight on the results from large randomized, placebo controlled trials that **consistently showed a benefit** of SGLT2 inhibitor treatment on **HF prevention and treatment** among patients with and without type 2 diabetes.

Cumulative impact of evidence-based HF with reduced EF medical therapies on all-cause mortality

	Relative Risk	Two-year Mortality
None	---	35.0%
ARNI (vs. imputed placebo)	↓ 28%	25.2%
BB	↓ 35%	16.4%
MRA	↓ 30%	11.5%
SGLT2i	↓ 17%	9.5%

Cumulative risk reduction in mortality if all evidence-based medical therapies are used:
 RRR 72.9%, ARR: 25.5%, **NNT=3.9**

ARNI, angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor; ARR, absolute risk reduction, BB, beta-blocker; EF, ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NNT, number needed to be treated to prevent prespecified outcomes within 1 year; RRR, relative risk reduction; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor
 Updated from Fonarow GC et al. Am Heart J 2011;161(6):1024-1030 and Fonarow GC et al. Lancet 2008;372(9645):1195-1196.

Étapes clés de la réévaluation de la prise en charge de l'IC

AMÉLIORER LE TRAITEMENT

- Le risque de mort et d'hospitalisation peut être réduit en optimisant le traitement par l'ajout iSGLT2. Les nouveaux traitements offrent des avantages en matière de QdV

RÉÉVALUER LES SYMPTÔMES

Les symptômes indiquant une aggravation de l'IC sont non spécifiques et ils peuvent facilement passer inaperçus, en particulier chez les patients présentant des comorbidités.

RÉÉVALUER LE RISQUE

Les patients atteints d'IC de la classe II de la NYHA sont généralement perçus comme présentant un faible risque, mais ils sont en fait exposés à un risque élevé d'issues CV négatives.

Traitement médical modificateur de la maladie contre l'ICF_{Er}

- Les quatre piliers du traitement médical contre l'ICF_{Er} pour réduire le risque de décès ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque

ARNI

Bienfaits dans les 30
jours suivant
l'instauration

BB

Bienfaits dans les 30
jours suivant
l'instauration

ARM

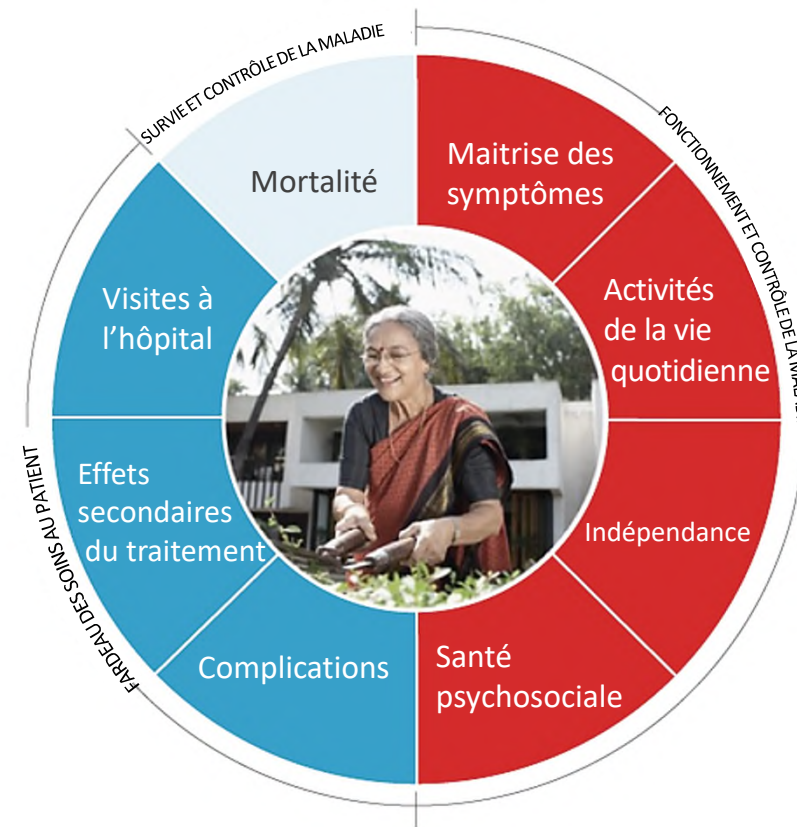
Bienfaits dans les 30
jours suivant
l'instauration

iSGLT-2

Bienfaits dans les 30
jours suivant
l'instauration

Réduction cumulative du risque de mortalité toutes causes confondues sur 24 mois si tous les traitements fondés sur des preuves sont utilisés : réduction du risque relatif 72,9%, réduction du risque absolu: 25,5%, NNT = 3,9

Quels sont les résultats qui comptent pour les patients atteints d'IC?



Les patients atteints d'IC ont les attentes suivantes :

- Amélioration de la survie
- Réduction des visites à l'hôpital et des complications
- Optimisation du fonctionnement et de la qualité de vie
- Réduction maximale des effets secondaires des médicaments

Les médicaments recommandés en IC ont des effets distinctifs:
L'approche non-linéaire de l'utilisation de la pharmacopée
permet de potentialiser les bénéfices cliniques

	ACEi/ARB	ARNI	BB	Ivabradine	Diurétique	ARM	SGLT2i
Diurèse pour réduire œdème		X			X	X	X
Effet sur le remodelage cardiaque	X	X	X	X		X	
↓ Hospitalisation IC	X	X	X	X		X	X
↓ Mort CV	X	X	X			X	X
Protection Rénale	X	X					X
T2DM		X					X
↓ Effet sur la pression artérielle	X	X	X		X		X

Approche pratique pour l'utilisation des inhibiteurs du SGLT-2 : indications

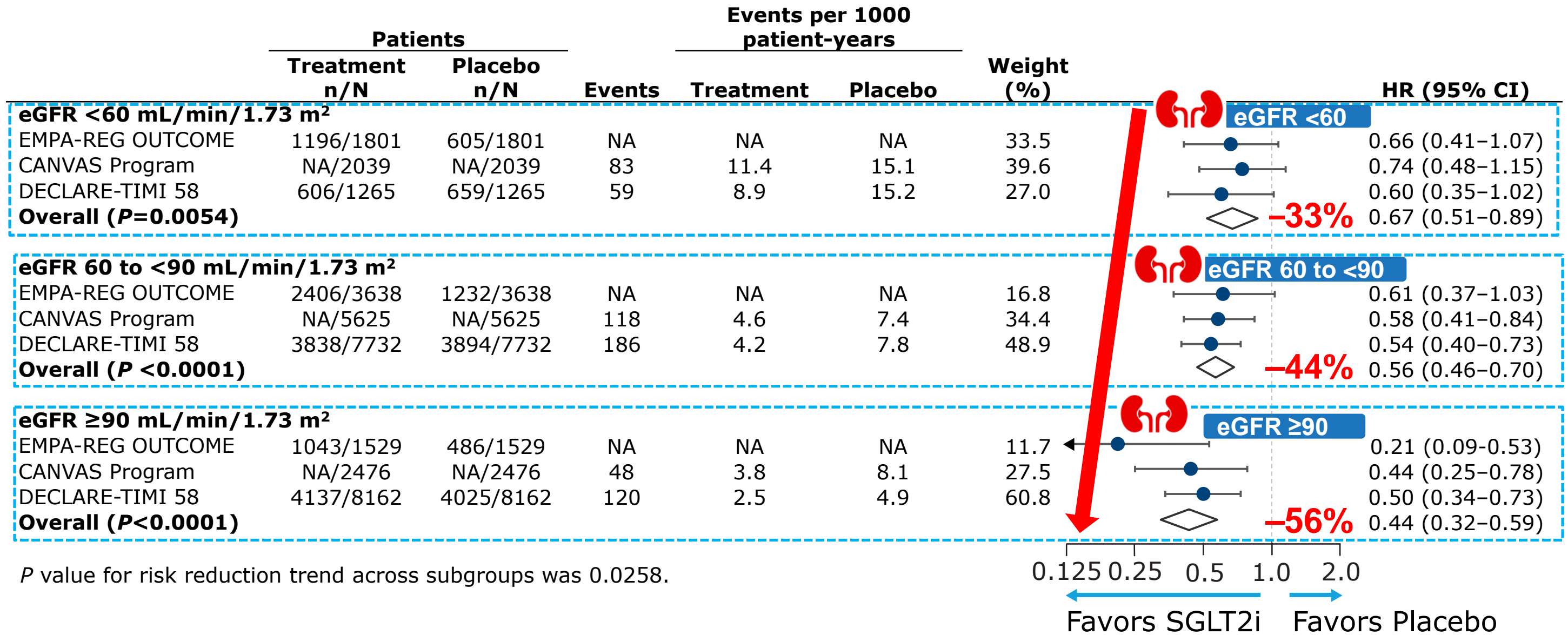
Indication		Canagliflozine	Dapagliflozine	Empagliflozine
Pour améliorer la maîtrise de la glycémie dans le DT2	En monothérapie lorsque la metformine n'est pas indiquée	✓	✓	✓
	En association avec d'autres antihyperglycémifiants par voie orale ou l'insuline	✓	✓	✓
Pour réduire le risque cardiorénal dans le DT2 accompagné de néphropathie diabétique		✓		
Pour réduire le risque CV dans le DT2 accompagné d'une maladie CV établie		✓†	✓‡	✓§
Pour réduire le risque CV chez les patients atteints d'ICFER			✓¥	

CV = cardiovasculaire; DT2 = diabète de type 2; ICFER = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

† Pour réduire le risque d'ECIM; ‡ Pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC § Pour réduire le risque de décès d'origine CV ¥ Pour réduire le risque de décès d'origine CV, d'hospitalisation pour IC ou de consultation à l'urgence liée à l'IC.

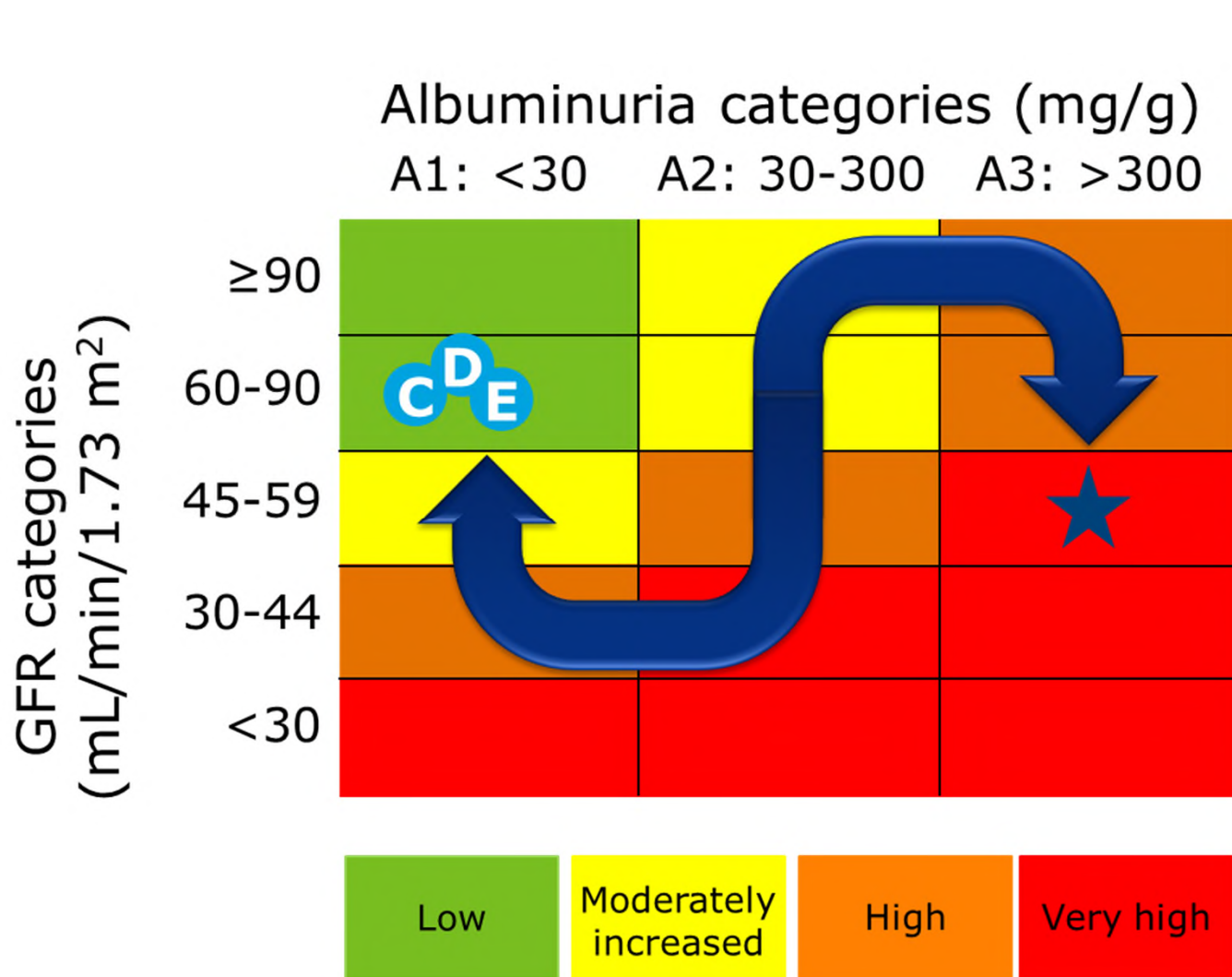
Janssen Inc. Monographie d'Invokana. Date de révision : 20 mai 2020; AstraZeneca Canada Inc. Monographie de Foxiga. Date de révision : 29 juin 2020; Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. Monographie de Jardiance. Date de révision : 15 avril 2020.

Efficacité des iSGLT2 pour la protection renale



Renal benefit has been showed at all eGFR categories and seems **greater effect with better eGFR**

Higher Renal Risk Population in CREDENCE



	Mean eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Median UACR (mg/g)
D DECLARE	85	13
C CANVAS Program	76	12
E EMPA-REG OUTCOME	74	18
★ CREDENCE	56	927

Number of Events: ESKD/Death

DECLARE	34/17160
CANVAS Program	21/10142
EMPA-REG OUTCOME	14/7020
CREDENCE	183/4401

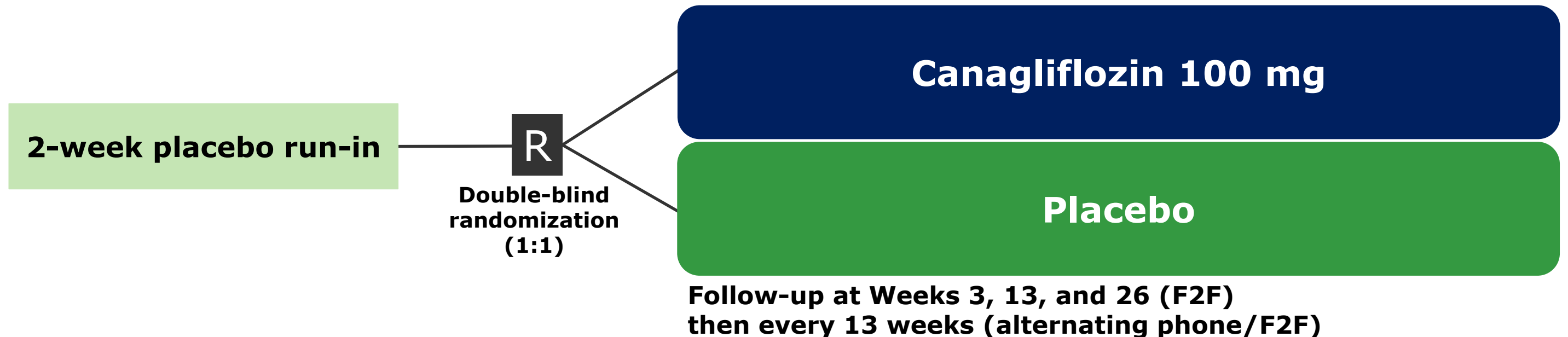
CREDESCENCE - Study Design

Key inclusion criteria

- ≥ 30 years of age
- T2DM and HbA1c 6.5% to 12.0%
- eGFR 30 to 90 mL/min/1.73 m²
- UACR 300 to 5000 mg/g
- Stable max tolerated labelled dose of ACEi or ARB for ≥ 4 weeks

Key exclusion criteria

- Other kidney diseases, dialysis, or kidney transplant
- Dual ACEi and ARB; direct renin inhibitor; MRA
- Serum K⁺ >5.5 mmol/L
- CV events within 12 weeks of screening
- NYHA class IV heart failure
- Diabetic ketoacidosis or T1DM



Participants continued treatment if eGFR was <30 mL/min/1.73 m² until chronic dialysis was initiated or kidney transplant occurred.

CREDESCENCE - Primary Endpoint Definitions

- **ESKD**

- Chronic dialysis for ≥ 30 days
- Kidney transplantation
- eGFR < 15 mL/min/1.73 m² sustained for ≥ 30 days by central laboratory assessment

- **Doubling of serum creatinine**

- Doubling from the baseline average sustained for ≥ 30 days by central laboratory assessment

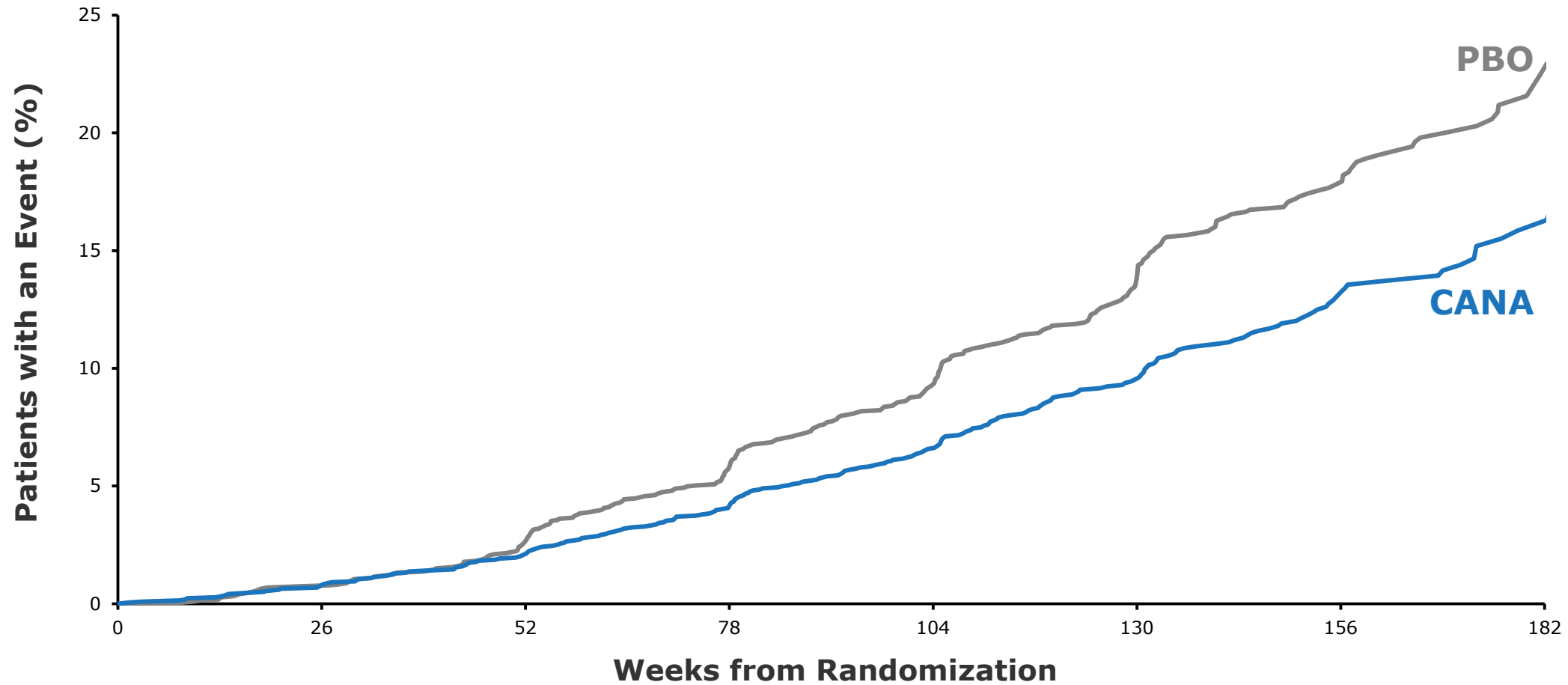
- **Renal death**

- Deaths in patients who have reached ESKD who die prior to initiating renal replacement therapy and no other cause of death is adjudicated

- **CV death**

- Death due to MI, stroke, heart failure, sudden death, death during a CV procedure or as a result of procedure-related complications, presumed sudden CV death, death of unknown cause, or death resulting from a documented CV cause other than those listed

CREDESCENCE Primary Composite Outcome (ESRD, Doubling of SCr, or Renal or CV Death)



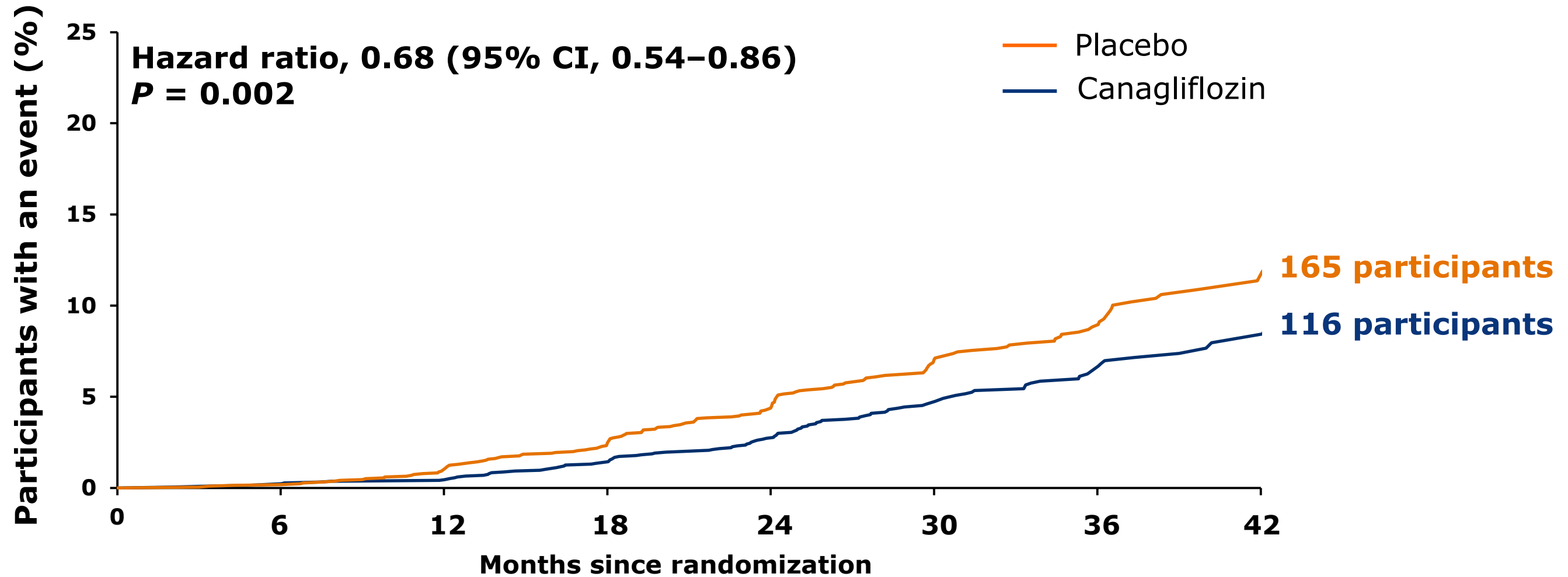
Primary Composite Outcome
30%
Relative Risk Reduction

HR (95% CI):
0.70 (0.59-0.82)
 $P < 0.00001$

11.1% canagliflozin vs **15.5%** placebo

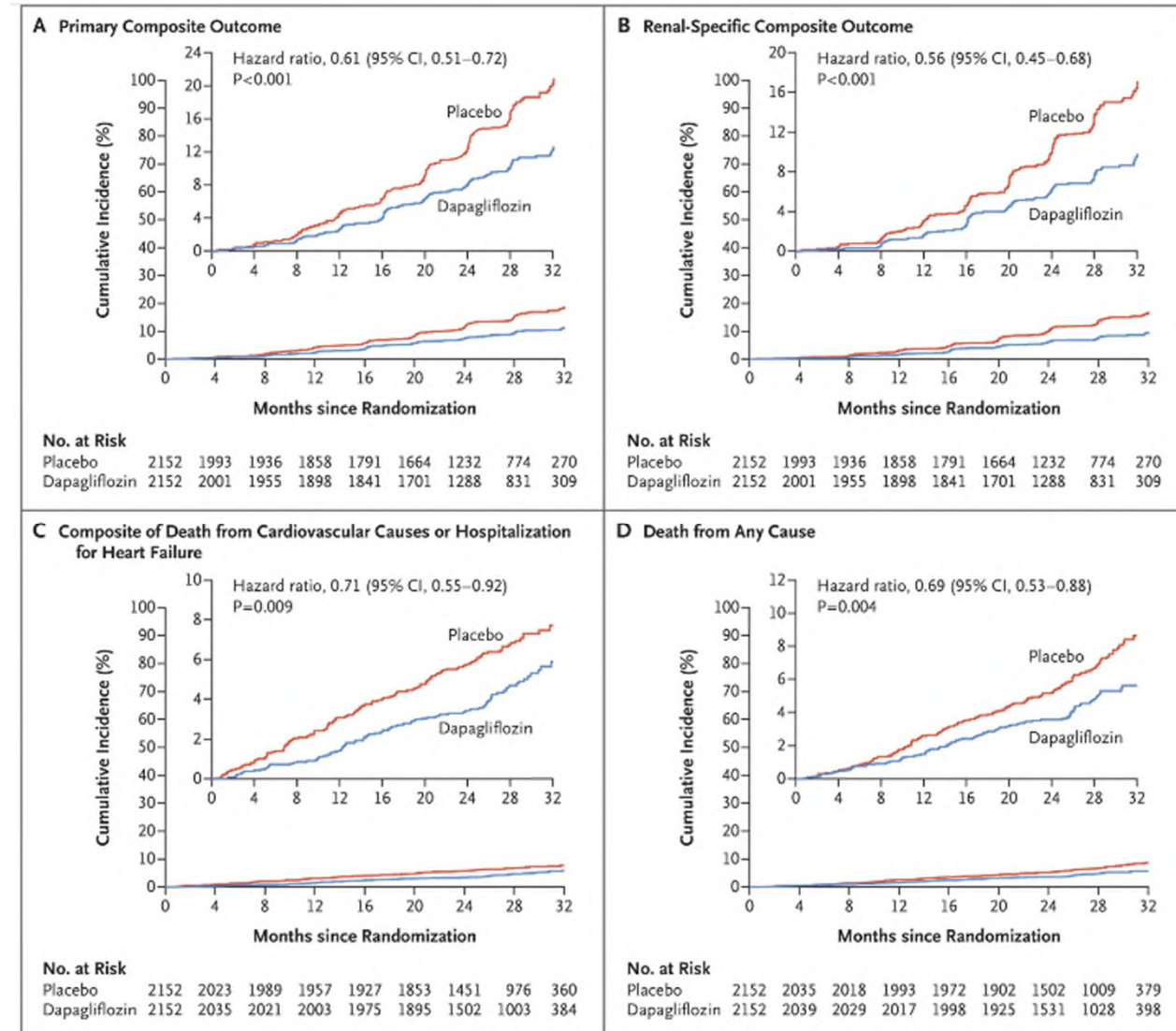
No. at risk	0	26	52	78	104	130	156	182
Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Canagliflozin	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

End-stage Kidney Disease



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	2199	2182	2141	2063	1752	1152	641	178
Canagliflozin	2202	2182	2146	2091	1798	1217	654	199

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

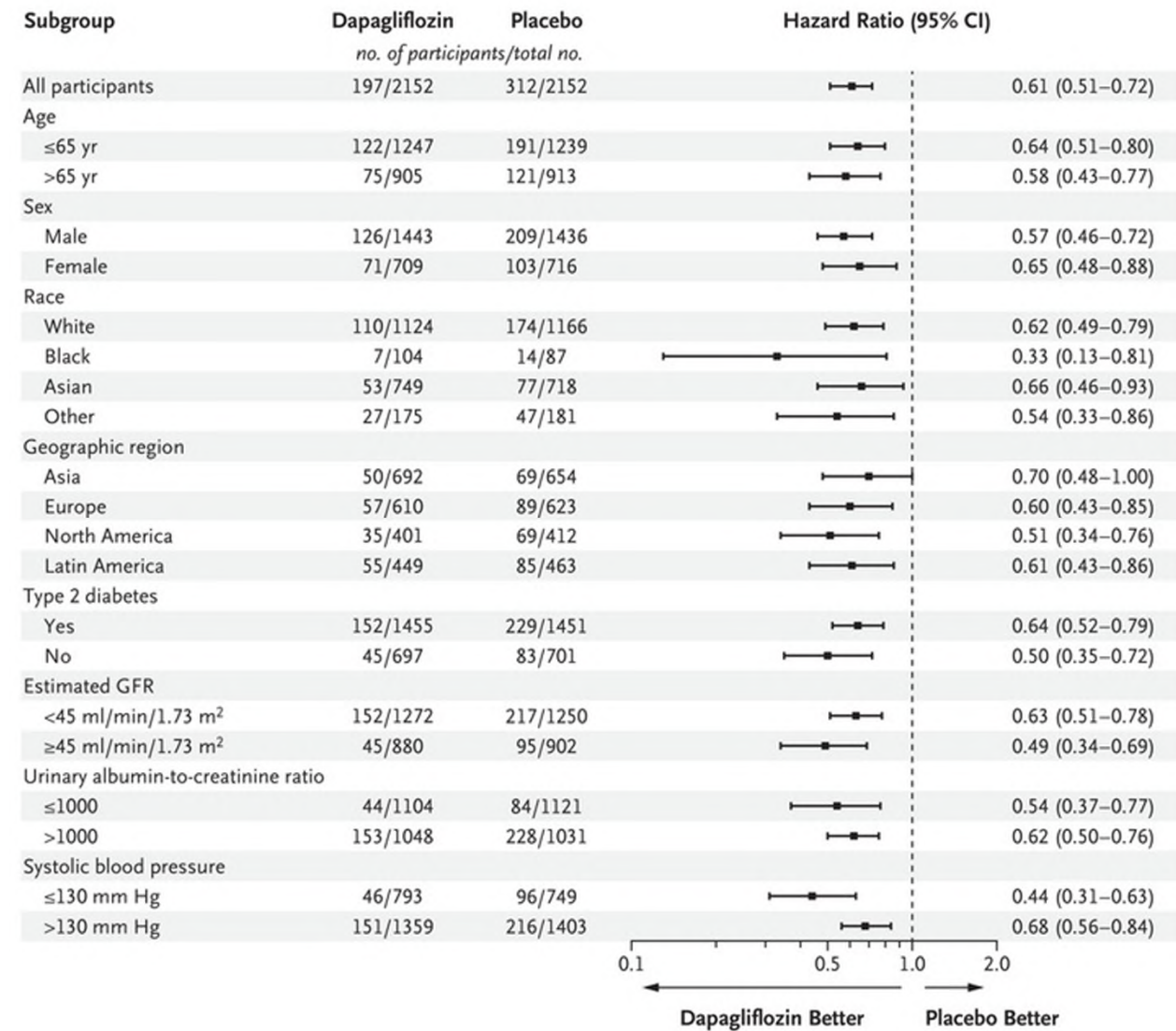


Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

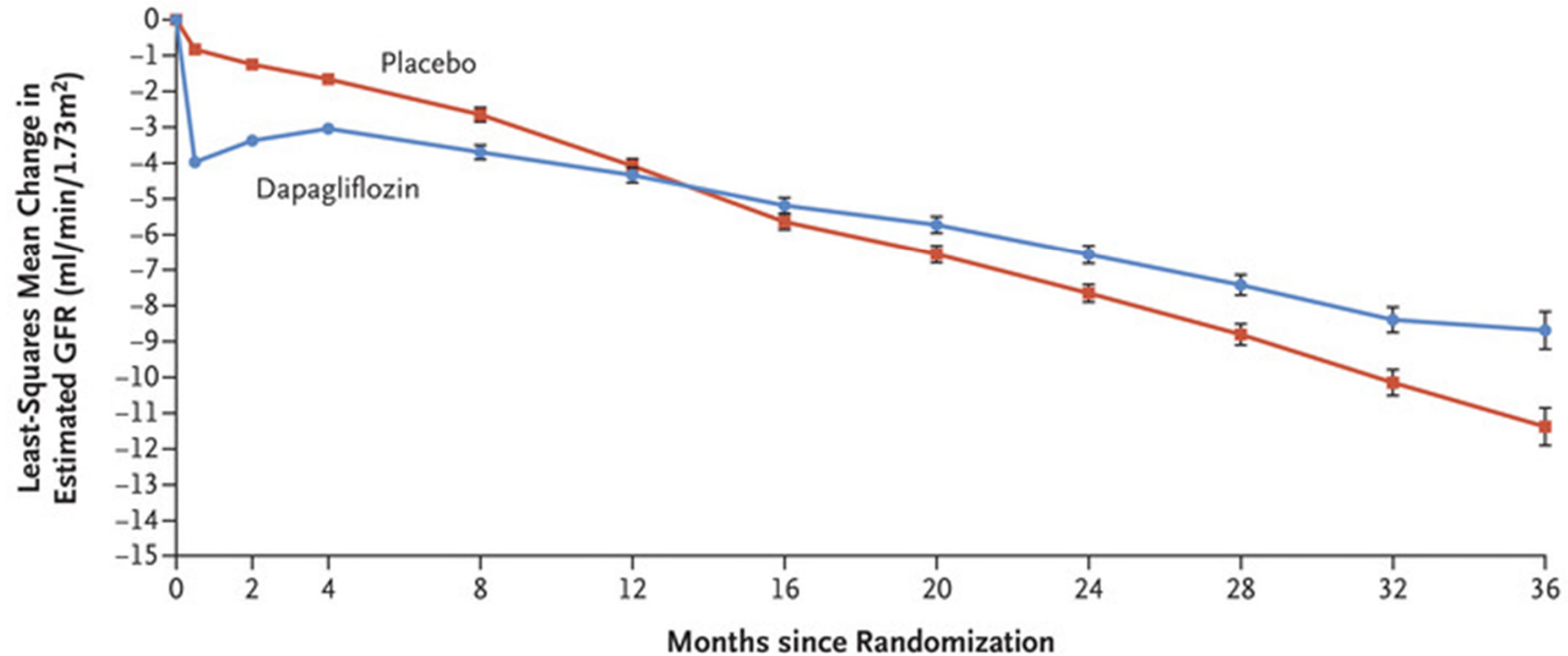
Table 2. Primary and Secondary Outcomes and Adverse Events of Special Interest.^a

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
Primary outcome						
Primary composite outcome	197/2152 (9.2)	4.6	312/2152 (14.5)	7.5	0.61 (0.51–0.72)	<0.001
Decline in estimated GFR of $\geq 50\%$	112/2152 (5.2)	2.6	201/2152 (9.3)	4.8	0.53 (0.42–0.67)	NA
End-stage kidney disease	109/2152 (5.1)	2.5	161/2152 (7.5)	3.8	0.64 (0.50–0.82)	NA
Estimated GFR of <15 ml/min/1.73 m ²	84/2152 (3.9)	1.9	120/2152 (5.6)	2.8	0.67 (0.51–0.88)	NA
Long-term dialysis [†]	68/2152 (3.2)	1.5	99/2152 (4.6)	2.2	0.66 (0.48–0.90)	NA
Kidney transplantation [†]	3/2152 (0.1)	0.1	8/2152 (0.4)	0.2	—	NA
Death from renal causes	2/2152 (<0.1)	0.0	6/2152 (0.3)	0.1	—	NA
Death from cardiovascular causes	65/2152 (3.0)	1.4	80/2152 (3.7)	1.7	0.81 (0.58–1.12)	NA
Secondary outcomes						
Composite of decline in estimated GFR of $\geq 50\%$, end-stage kidney disease, or death from renal causes	142/2152 (6.6)	3.3	243/2152 (11.3)	5.8	0.56 (0.45–0.68)	<0.001
Composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure	100/2152 (4.6)	2.2	138/2152 (6.4)	3.0	0.71 (0.55–0.92)	0.009
Death from any cause	101/2152 (4.7)	2.2	146/2152 (6.8)	3.1	0.69 (0.53–0.88)	0.004
Safety outcomes[‡]						
Discontinuation of regimen due to adverse event	118/2149 (5.5)	—	123/2149 (5.7)	—	—	0.79
Any serious adverse event	633/2149 (29.5)	—	729/2149 (33.9)	—	—	0.002
Adverse events of interest						
Amputation [§]	35/2149 (1.6)	—	39/2149 (1.8)	—	—	0.73
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	0/2149	—	2/2149 (<0.1)	—	—	0.50
Fracture [¶]	85/2149 (4.0)	—	69/2149 (3.2)	—	—	0.22
Renal-related adverse event [¶]	155/2149 (7.2)	—	188/2149 (8.7)	—	—	0.07
Major hypoglycemia	14/2149 (0.7)	—	28/2149 (1.3)	—	—	0.04
Volume depletion [¶]	127/2149 (5.9)	—	90/2149 (4.2)	—	—	0.01

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease



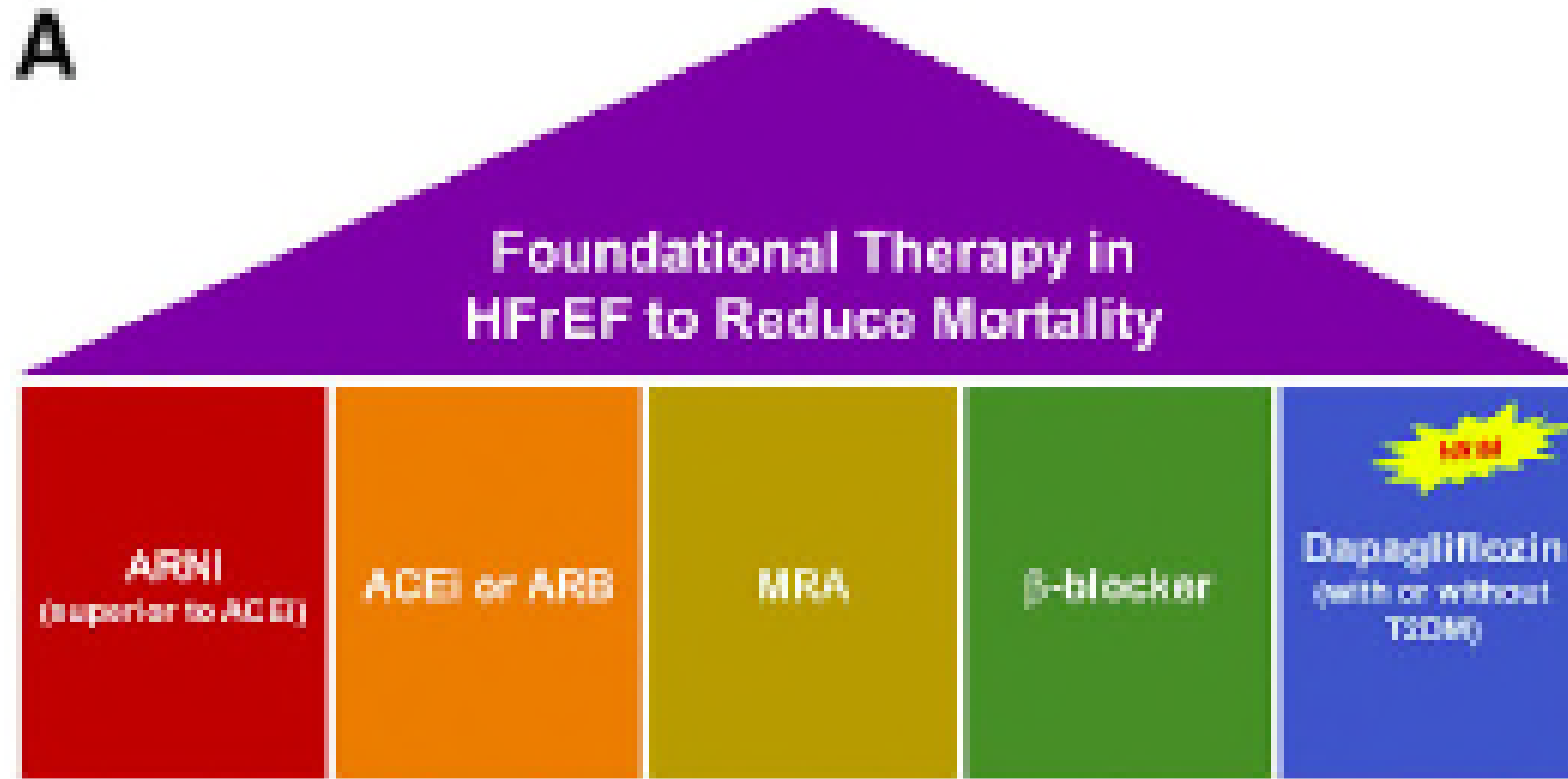
Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease



No. of Participants

Placebo	2152	2029	1981	1866	1795	1753	1672	1443	935	447	157
Dapagliflozin	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157

Moving towards non-linear management of HF pharmacotherapy



ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction;

MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; T2DM, type 2 diabetes mellitus

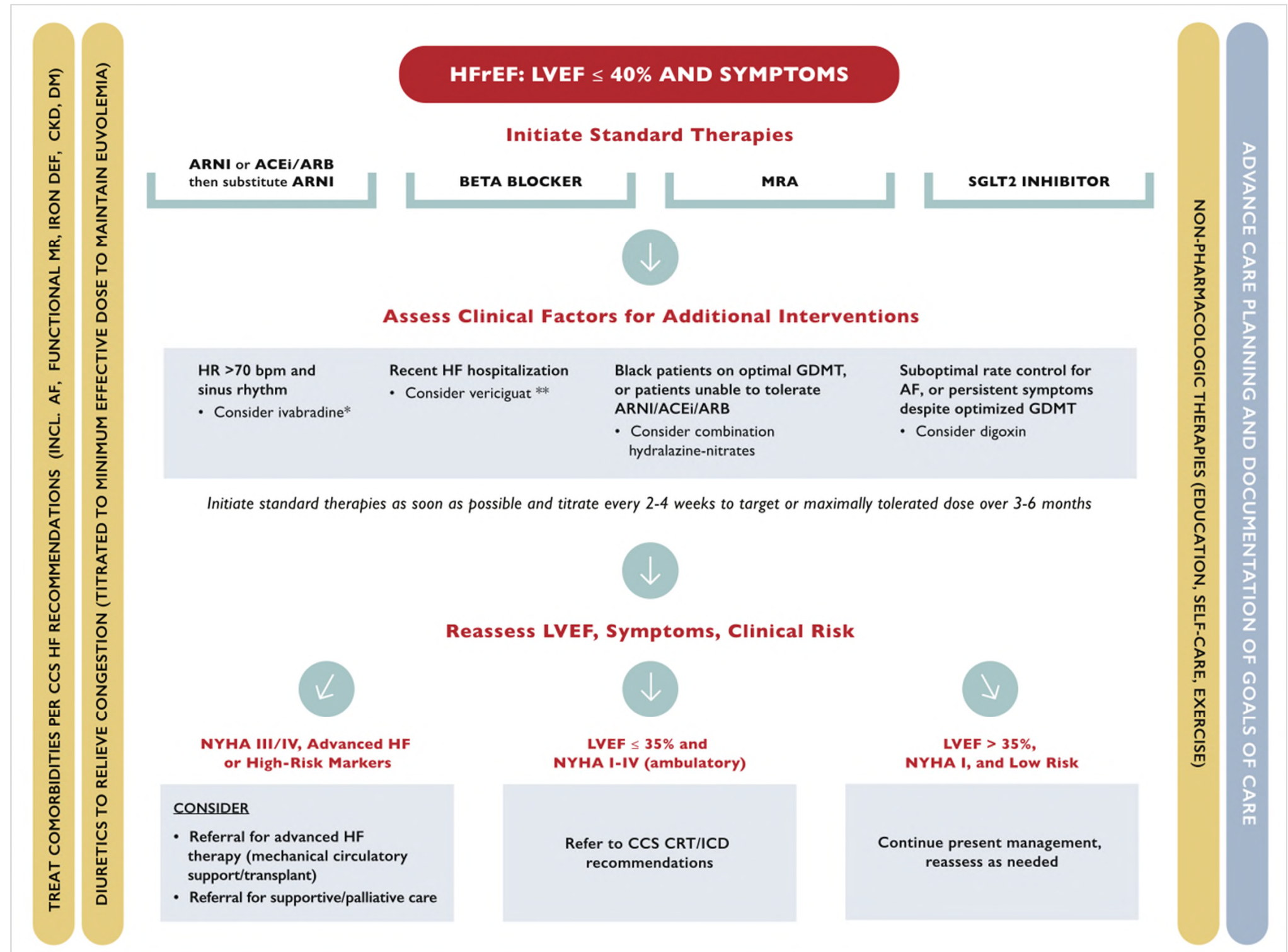
Bhatt DL, Verma S, Braunwald E. *Cell Metab* 2019;30:847-9

Lignes directrices 2021 de la SCC / SCIC pour l'insuffisance cardiaque

Définition d'une nouvelle norme de soins pharmacologiques pour l'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite

RECOMMENDATION

1. We recommend that in the absence of contraindications, patients with HFrEF be treated with combination therapy including 1 evidence-based medication from each of the following categories:
 - a. ARNI (or ACEI/ARB);
 - b. β -blocker;
 - c. MRA; and
 - d. SGLT2 inhibitor.
 (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).



ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CCS, Canadian Cardiovascular Society; CKD, chronic kidney disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; DM, diabetes mellitus; GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure; HR, heart rate; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association; SGLT, sodium glucose transport.

Approche pratique pour l'utilisation des inhibiteurs du SGLT-2 : contre-indications et mises en garde

Contre-indications

- Ischémie critique des membres
- DFGe <25 mL/min/1,73 m²
- Allergie ou intolérance aux inhibiteurs du SGLT-2

**Ne pas instaurer un traitement
par un inhibiteur du SGLT-2**

Mises en garde

- Déplétion volémique
- Mycose génitale évolutive
- Hypotension (TAS <95 mmHg)
- Antécédents d'ischémie critique des membres
- Acidocétose diabétique (propre au diabète)
- Antécédents d'hypoglycémie grave

**Retarder l'instauration du traitement par
un inhibiteur du SGLT-2 jusqu'à ce que le
patient soit rétabli ou que son traitement
soit modifié pour réduire le risque**

DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé

Janssen Inc. Monographie d'Invokana. Date de révision : 20 mai 2020; AstraZeneca Canada Inc. Monographie de Foxiga. Date de révision : 29 juin 2020; Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. Monographie de Jardiance. Date de révision : 15 avril 2020; et la Société canadienne d'insuffisance cardiaque. Consulté le 27 octobre 2020.

https://heartfailure.ca/sites/default/files/chfs_algorithme_approche_pratique_sglt2i_0.pdf

Approche pratique pour l'utilisation des inhibiteurs du SGLT-2 : instauration du traitement et considérations particulières

Instauration du traitement chez un patient en consultation externe

- Dose initiale de 10 mg 1 f.p.j.
 - Dapagliflozine
 - Empagliflozine
- Dose initiale de 100 mg 1 f.p.j.
 - Canagliflozine

Considérations particulières

- Surveiller l'apparition de mycoses génitales, prodiguer des conseils en matière d'hygiène
- Maladie concomitante entraînant une déshydratation (SIDMAAI)
- Fonction rénale limite
- Déplétion volémique

Interactions médicament-médicament possibles avec :

Diurétiques de l'anse

- Réduction optionnelle de la dose en cas d'euvolémie, réduction de la dose de 30-50 % en cas de déplétion volémique

Insulines ou sulfonyles

- Si le taux d'HbA_{1c} est <7,5 %, envisager une réduction de la dose (p. ex., insulines : 10-20 %, sulfonyles : 50 %)
- En cas d'épisodes d'hypoglycémie, interrompre la prise de la sulfonyle et réduire la dose d'insuline

Inhibiteurs du SGLT-2 au Canada : contre-indications liées à la fonction rénale

Médicament	Contre-indications
Canagliflozine	Le traitement par la canagliflozine doit être interrompu en cas de dialyse.
Dapagliflozine	DFGe <30 mL/min/1,73 m ² , néphropathie terminale (NT) ou dialyse
Empagliflozine	Insuffisance rénale avec DFGe <30 mL/min/1,73 m ² , insuffisance rénale grave, NT et dialyse

Approche pratique pour l'utilisation des inhibiteurs du SGLT-2 : suivi de routine en fonction du trouble sous-jacent



Suivi en fonction du trouble sous-jacent

- Poids
- Symptômes d'hypotension
- Observance du traitement
- Fonction rénale
- Glycémie (propre au diabète)

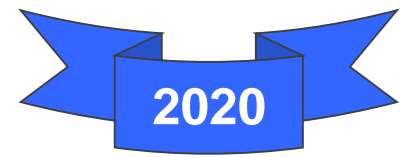
Principales considérations relatives aux antihyperglycémiantes : réduction du taux d'HbA_{1c}, tension artérielle, poids et hypoglycémie

	Sulfonylurées	Inhibiteurs de la DPP-4	AR du GLP-1	Inhibiteurs du SGLT-2
Réduction du taux d'HbA _{1c}	0,6 à 1,2 %	0,5 à 0,7 %	0,6 à 1,4 %	0,5 à 0,7 %
Réduction de la tension artérielle	NON	NON	↓	↓
Poids	Gain de poids 1,2 à 3,2 kg	Neutre	Perte de poids 1,1 à 4,4 kg	Perte de poids 2 à 3 kg
Risque d'hypoglycémie	OUI	Rare	Rare	Rare

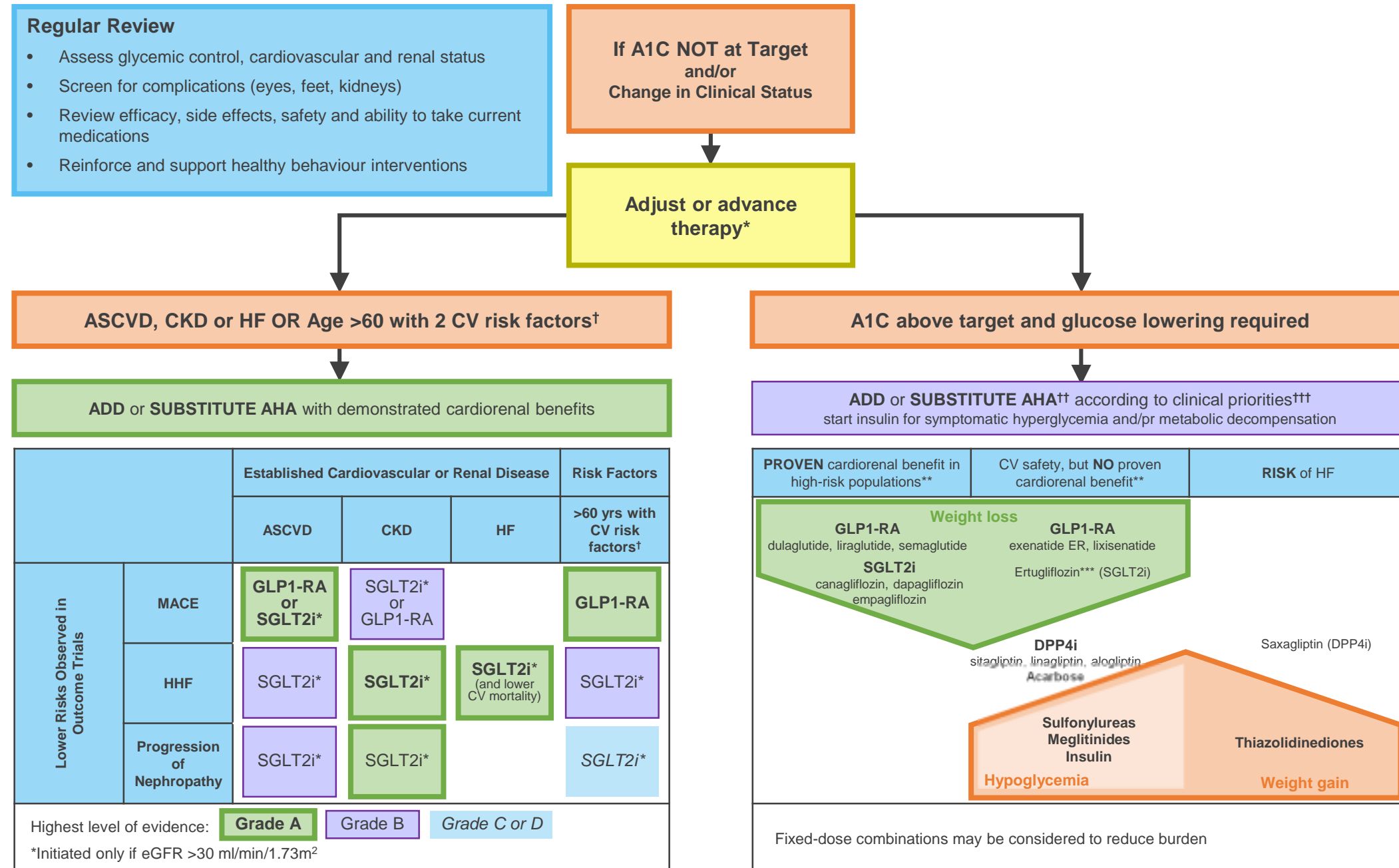
AR GLP-1 = agoniste des récepteurs du GLP-1

Majewski C, Bakris GL. *Diabetes Care*. 2015 Mar 1;38(3):429–30; Sun F, et al. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Oct;110(1):26–37; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2020; 44:575–91.

Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada : mise à jour de 2020

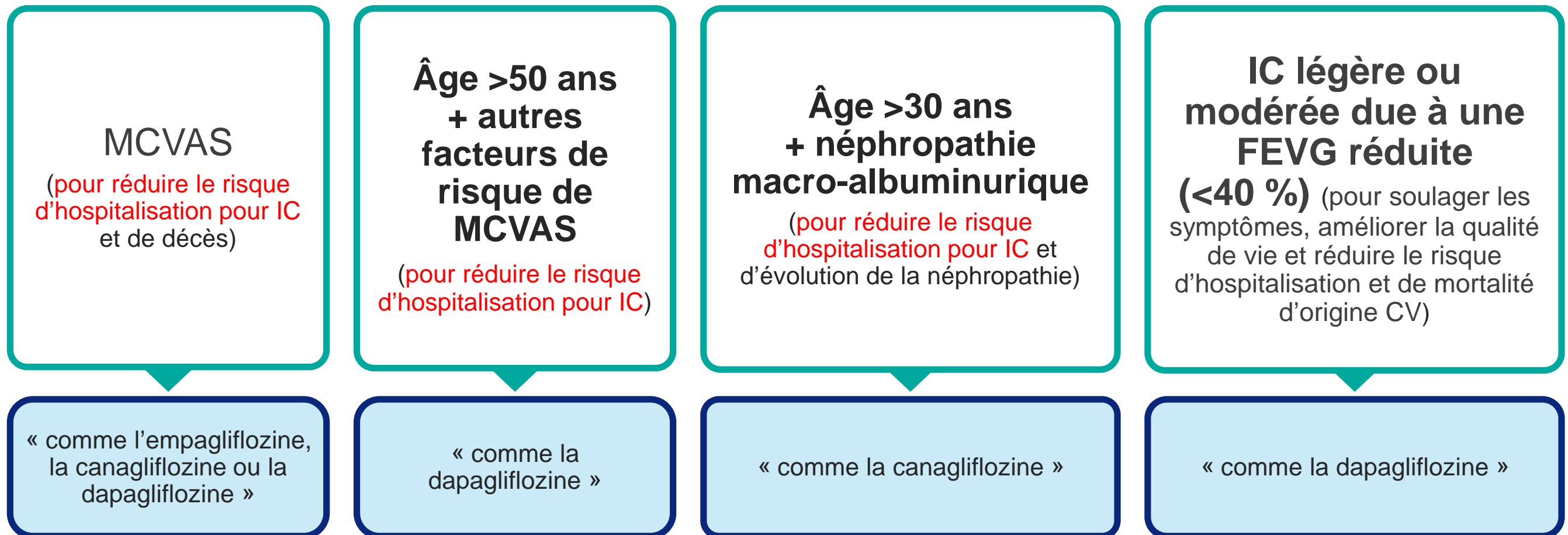


Mise à jour de 2020 de Diabète Canada



Lignes directrices 2020 de la SCC pour l'insuffisance cardiaque

Inhibiteurs du SGLT-2 recommandés chez les patients atteints de diabète de type 2 et présentant les caractéristiques suivantes :



CONCLUSION

- L'IC est associée à une morbidité et mortalité élevées, avec un haut taux de réadmission.
- Son traitement médical réduit de façon marquée tous ces éléments avec des bénéfices atteints précocement.
- Le traitement médical est nettement sous-utilisé.
- Une hospitalisation = un constat d'échec de la thérapie actuelle et une opportunité pour amorcer des changements.
- L'initiation précoce et la titration des médicaments basés sur les évidences pour patients admis en défaillance aigue sont faisables et bien tolérées.