

Le traitement du diabète de type 2 à l'ère des études de sécurité CV

Rémi Rabasa-Lhoret M.D, Ph.D. Endocrinologue

Professeur titulaire département de nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal Directeur PROMD (Plateforme de Recherche en Obésité Métabolisme et Diabète) et clinique de diabète, IRCM Chaire de recherche sur le diabète J-A De Sève, IRCM Service d'endocrinologie du CHUM

Déclaration de conflit d'intérêts potentiels



- 1. Support salarial: FRQ-S (chercheur-boursier senior; 2011-2015)
- 2. <u>Fonds de recherche</u>: Association Canadienne du diabète, Astra-Zeneca, CQDM, E Lilly, Fibrose Kystique Canada, JDRF, IRSC, Merck, NIH, Novo-Nordisk, Société Francophone du Diabète, Sanofi-Aventis.
- 3. <u>Consultant / comités consultatifs</u>: Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda.
- 4. <u>Honoraire pour conférences</u> : Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer, E Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis.
- 5. Don et prêt de matériel : Animas, Medtronic, Roche
- 6. <u>Subvention sans restriction pour activités clinique & d'éducation</u>: Eli Lilly Lifescan, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, Sanofi
- 7. Brevets: bio marqueurs du risque de diabète de type 2
- 8. <u>Déclarations d'invention</u>: Pancréas artificiel et durée de vie des cathéters

Cette liste comporte toutes les sources de support académiques (fonds compétitifs) et subventions de l'industrie

Un ou des produits des compagnies en rouge sont mentionnés dans cette présentation

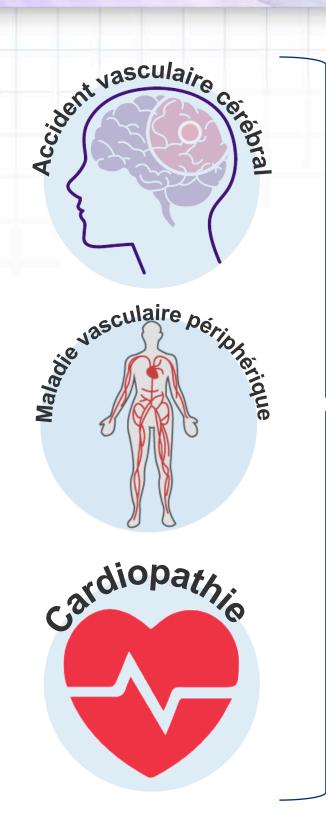
Objectifs d'apprentissage



- § Revoir les nouvelles classes hypoglycémiantes : inhibiteurs de la DPP-4, analogues des récepteurs du GLP-1 et i-SGLT2
 - Mécanisme d'action
 - Principaux effets thérapeutiques
 - Effets secondaires.
- § Revoir les principales données des études récentes de sécurité CV pour les thérapies hypoglycémiantes
 - LEADER, EMPA-REG, ELIXA et SUSTAIN.
- § Discuter l'impact de ces données sur les recommandations de bonne pratique clinique.

LE DIABÈTE ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES





é du risque 2 à 4 fois

- L'affection la plus couramment signalée chez les Canadiens atteints de diabète
- La cause de décès la plus fréquente chez les personnes atteintes de diabète de type 2
- Le principal facteur d'augmentation des **coûts** de soins de santé pour les personnes atteintes de diabète
- Certaines études suggèrent que la présence de diabète sans MCV connue est associé a un risque d'événement CV identique a celui d'un patient non-diabétique en prévention 2nd
- En cas de diabète on observe généralement un moins bon pronostic après un événement CV

Agence de la santé publique du Canada Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres. Ottawa. 2011; American Heart Association. Cardiovascular Disease & Diabetes. 2016. Accessible à l'adresse :

http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Diabetes/WhyDiabetesMatters/Cardiovascular-Disease-Diabetes_UCM_313865_Article.jsp. JAMA. 2010;304:1350-1357; NEJM 1998, 339: 229-234; http://guidelines.diabetes.ca/executivesummary; Comité d'experts des lignes directrices de l'ACD. Can J Diab 2015; 39:250-2

Contrôle de la glycémie et maladies cardiovasculaires Épidémiologie et résumé des « anciennes » études

- § Le contrôle intensif de la glycémie
 - Réduis de façon très significative le risque de complications microvasculaires (neuropathie, néphropathie et rétinopathie) a court et long-terme
 - A un effet discuté sur le **risque cardiovasculaire** à court terme et contribue a une réduction modeste (10-15%) mais significative du risque pour les études a long terme (>10 ans) seulement (+ net pour IM que pour la mortalité)
 - Peut majorer le risque d'hypoglycémie (sulfonyluré & insuline) et de prise de poids (Glitazones, sulfonyluré & insuline)
- § Des doutes ont émergé sur la sécurité CV de certains agents antidiabétiques (Glitazones, certains sulfonylurés)

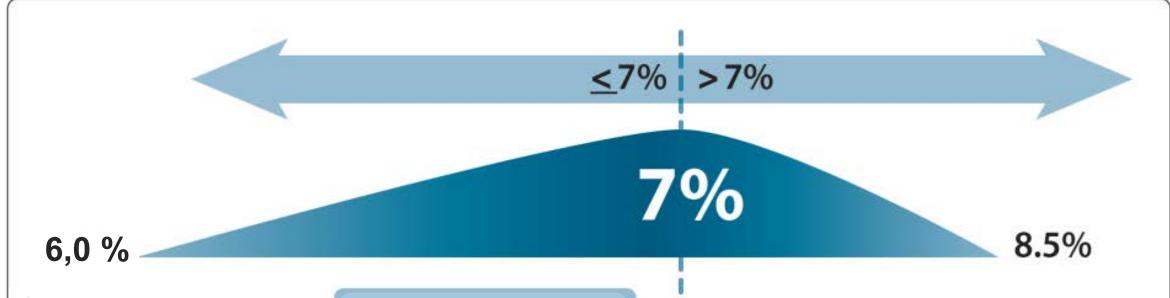
Intensive glucose lowering provides modest, but significant, macrovascular benefits



	Number of events (a	annual event rate, %)		Favours	Favours	Hazard ratio
Trials	More intensive	Less intensive	ΔA1C (%)	more intensive	less intensive	(95% CI)
Major cardiovascular events						
ACCORD	352 (2.11)	371 (2.29)	-1.01	_	-	0.90 (0.78-1.04)
ADVANCE	557 (2.15)	590 (2.28)	-0.72	-		0.94 (0.84-1.06)
UKPDS	169 (1.30)	87 (1.60)	-0.66			0.80 (0.62-1.04)
VADT	116 (2.68)	128 (2.98)	-1.16	-		0.90 (0.70-1.16)
Overall	1,194	1,176	-0.88	•		0.91 (0.84-0.99) (Q=1.32, p=0.72, I ² =0,0%)
Stroke						(4 102, p 0112, 1 0,010)
ACCORD	73 (0.43)	70 (0.42)	-1.01			1.00 (0.72-1.39)
ADVANCE	238 (0.91)	246 (0.94)	-0.72		—	0.97 (0.81-1.16)
UKPDS	35 (0.26)	17 (0.31)	-0.66		<u></u>	0.85 (0.48-1.52)
VADT	32 (0.71)	37 (0.82)	-1.16	-		0.87 (0.54-1.39)
Overall	378	370	-0.88		•	0.96 (0.83-1.10) (Q=0.40, p=0.94, l ² =0,0%)
Myocardial infarction						(4 - 1)
ACCORD	198 (1.18)	245 (1.51)	-1.01			0.77 (0.64-0.93)
ADVANCE	310 (1.18)	337 (1.28)	-0.72	_	_	0.92 (0.79-1.07)
UKPDS	150 (1.20)	76 (1.40)	-0.66		_	0.81 (0.62-1.07)
VADT	72 (1.65)	87 (1.99)	-1.16		_	0.83 (0.61-1.13)
Overall	730	745	-0.88	*		0.85 (0.76-0.94) (Q=2.25, p=0.52, l ² =0,0%)
 Hospitalized/fatal heart failure						
ACCORD	152 (0.90)	124 (0.75)	-1.01	_		1.18 (0.93-1.49)
ADVANCE	220 (0.83)	231 (0.88)	-0.72	_		0.95 (0.79-1.14)
UKPDS	8 (0.06)	6 (0.11)	-0.66	.		0.55 (0.19-1.60)
VADT	79 (1.80)	85 (1.94)	-1.16			0.92 (0.68-1.25)
Overall	459	446	-0.88		-	1.00 (0.86-1.16) (Q=3.59, p=0.31, I ² =16,4%)
				0.5 1.	0 2.0	
C* My coordial information atraka no	www.or.worooping.congoctive	haart failura amputatia	n for icohomic gener	one or conthatardiati	0. (0.50/4.Cd) do ath / 1	CCODD Action to

^{§*} Myocardial infarction, stroke, new or worsening congestive heart failure, amputation for ischemic gangrene, or cardiavascular (95%) death / ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicron MR Controlled Evaluation; UKPDS, UK Prospective / Diabetes Study; VADT, Veterans Affairs Diabetes Trial / Turnbull FM et al. Diabetologia. 2009;52:2288-98; Hayward RA, et al. N Engl J Med. 2015;372:2197-206.

Recommandations de l'ACD : Personnaliser les cibles d'HbA_{1C}



On peut chercher à obtenir un taux d'HbA1C ≤ 6,5 % chez certains petients atteints de diabète de type 2 pour réduire encore davantage le risque de néphropathie et de rétinopathie, qui dois être soupesé en fonction du risque d'hyperglycémie

Chez la plupart des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2

Envisager un taux d'HbA1C entre 7,1 % et 8,5 % dans les cas suivants :

- Espérance de vie limitée
- Niveau élevé de dépendance fonctionnelle
- Maladie coronarienne répandue associée à un risque élevé d'événement
- Affections concomitantes multiples
- Antécédents d'hypoglycémie grave récidivante
- Non reconnaissance de l'hypoglycémie
- Diabète de longue date et difficulté à atteindre un taux d'HbA_{1C} ≤ 7 %, malgré des doses efficaces de plusieurs antihyperglycémiants, y compris un traitement intensifié avec l'insuline basale-en bolus





www.diabetes.ca

Objectifs d'apprentissage



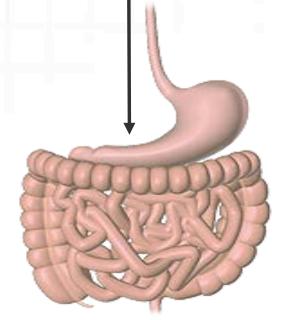
- § Revoir les nouvelles classes hypoglycémiantes : inhibiteurs de la DPP-4, analogues des récepteurs du GLP-1 et i-SGLT2
 - Mécanisme d'action
 - Principaux effets thérapeutiques
 - Effets secondaires.
- § Revoir les principales données des études récentes de sécurité CV pour les thérapies hypoglycémiantes
 - LEADER, EMPA-REG, ELIXA et SUSTAIN.
- § Discuter l'impact de ces données sur les recommandations de bonne pratique clinique.

Médications antihyperglycémiantes



Inhibiteurs de l'alpha glucosidase

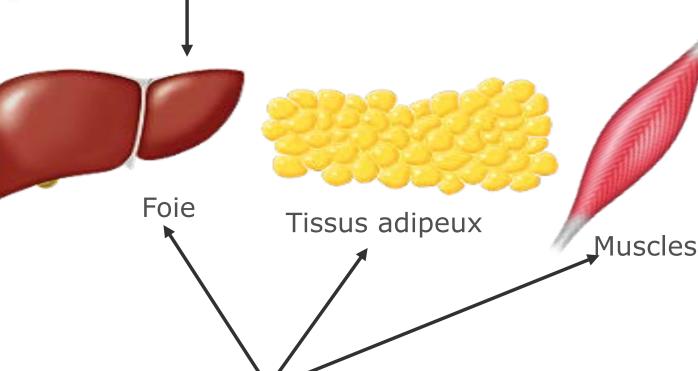
Retardent l'absorption du glucose venant de l'amidon et du sucrose



Intestins

Biguanides

Diminuent la gluconéogénèse hépatique

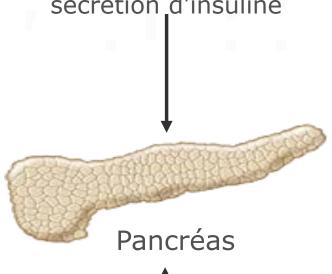


Thiazolidinediones

Réduisent la résistance à l'insuline

Sécrétagogues de l'insuline

Les sulfonylurées et méglitinides stimulent la sécrétion d'insuline



Inhibiteurs du SGLT2

Diminuent la réabsorption du glucose par les reins: glycosurie



Reins

Inhibiteurs du DPP-4 et agoniste du GLP-1

Stimulent la sécrétion d'insuline, inhibent la sécrétion de glucagon

Résumé, molécules "anciennes" et risque CV



§ Metformine

• Peut être bénéfique en ce qui concerne les résultats CV chez les patients atteints de diabète (UKDS), mais des données plus récentes sont équivoques.

§ SU : des différences entre les SU sont possibles.

- Des différences entre les SU sur le plan de l'innocuité ou des effets CV néfastes sont possibles selon les métaanalyses. Les essais randomisés sont par contre rassurants (ADVANCE, UKPDS)
- Bien que les SU soient utilisées depuis les années 1950, il n'existe aucune preuve définitive d'un effet bénéfique ou néfaste sur les résultats CV.

§ Insuline

Sans effet sur le risque CV (ORIGIN)

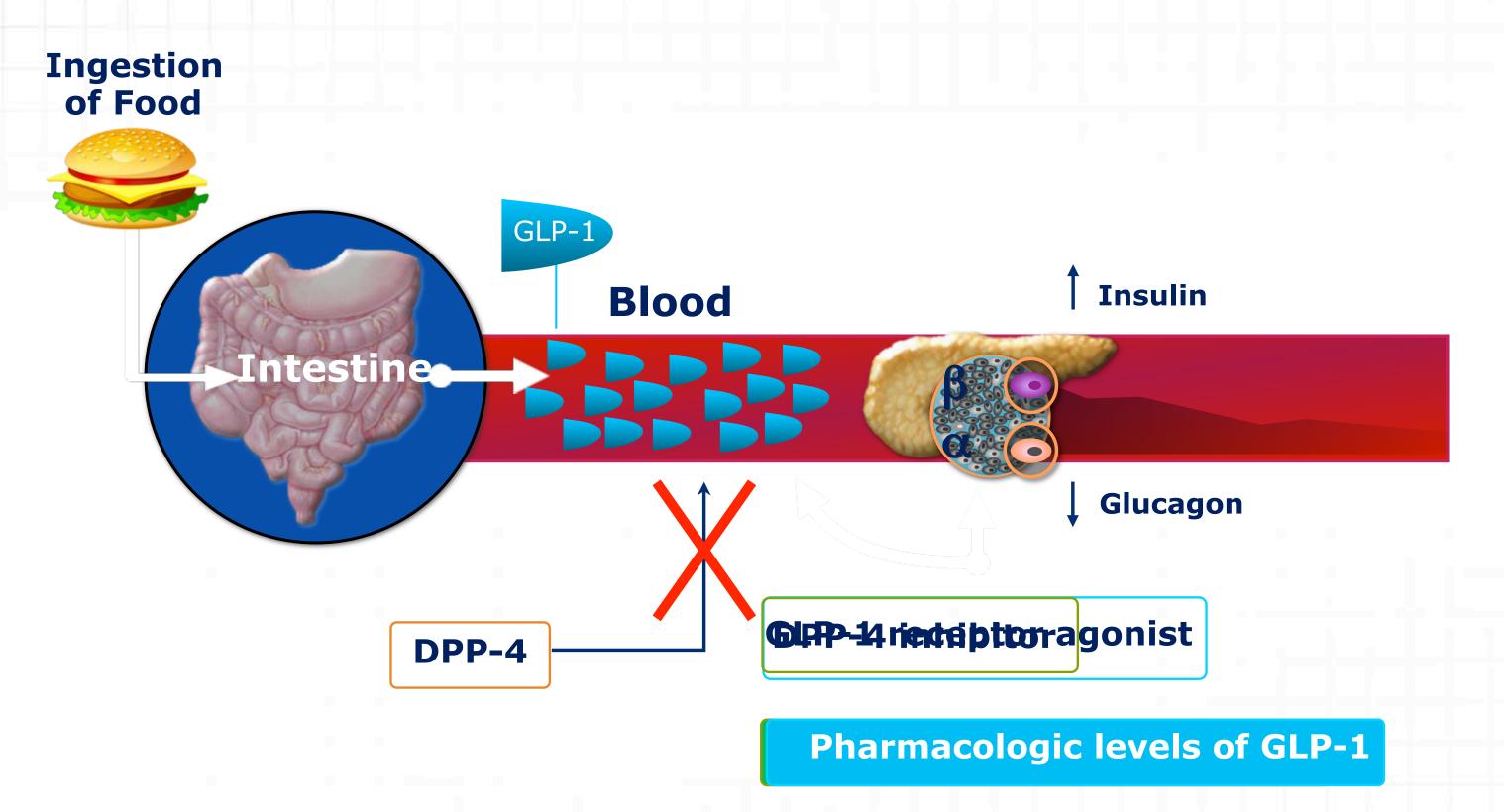
§ TZD

- Il n'existe aucune preuve définitive d'un effet bénéfique ou néfaste sur les paramètres CV.
- Une différence entre les TZD est possible.
- Toutefois, les autres effets indésirables associés doivent être pris en considération (poids et os).

§ Besoin d'études spécifiques pour évaluer le risque

Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1): A hormone released during meals

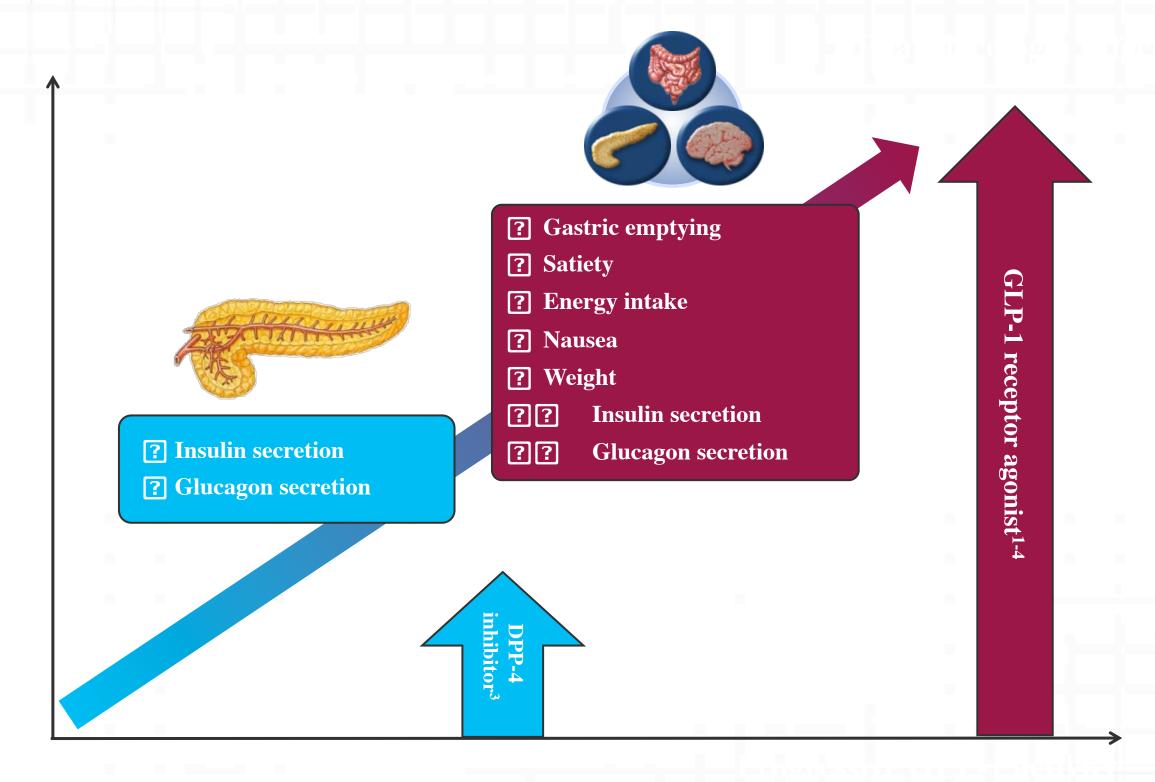




Aronoff SL et al. Diabetes Spectrum. 2004;17(3):183-190.

Additional effects are observed at pharmacologic levels of GLP-1





1. Wajchenberg BL. Endocr Rev. 2007;28(2):187-218. 2. Drucker DJ. Diabetes Care. 2003;26(10):2929-2940. 3. Baggio LL, Drucker DJ. Gastroenterology. 2007;132(6):2131-2157. 4. Drucker DJ, Nauck MA. Lancet. 2006;368(9548):1696-1705. 5. Kendall DM, et al. Am J Med. 2009;122(6 Suppl):S37-S50.

Inhibiteurs de la DPP-4

Alogliptine (Nesina®), Linagliptine (Trajenta®), Saxagliptine (Onglyza®), Sitagliptine (Januvia®)



Avantages



Réduction de ≈ 0,7 %



Risque négligeable en monothérapie



Aucun effet sur le poids



Études CV neutres

- EXAMINE (alogliptine)
- SAVOR-TIMI (saxagliptine)
- TECOS (sitagliptine)
- Innocuité à long terme

Ce dont il faut tenir compte

- § Contre-indiqué/ne doit pas être utilisé en cas :
 - Diabète de type 1
 - Acidocétose diabétique
 - Coma/précoma diabétique (saxagliptine)
- § Mises en garde sur :
 - Pancréatite
 - Insuffisance hépatique grave



Insuffisance cardiaque congestive

- EXAMINE (alogliptine): tendance vers un risque accru
 - Inclus dans la monographie de la FDA, mais non dans celle de Santé Canada
- SAVOR-TIMI (saxagliptine) : risque accru observé
- TECOS (sitagliptine) : aucun risque accru
- CAROLINA (linagliptine) : étude en cours



Rx Pratique:

Oral, très bonne tolérance, pas de risque d'hypoglycémie

Agonistes des récepteurs GLP-1

Albiglutide (Eperzan®)*, Dulaglutide (Trulicity®), Exénatide/Exénatide ER (Byetta/Bydureon®), ICTA 650†, Liraglutide (Victoza®), Lixisénatide†, Sémaglutide†



Avantages



Réduction de > 1,0 %



Risque négligeable en monothérapie



Perte de poids significative



Études CV neutres

- ELIXA (lixisénatide)
- FREEDOM-CVO (ICTA 650; exénatide à libération continue)



Études CV positives

- LEADER (liraglutide)
- SUSTAIN6 (sémaglutide)

Ce dont il faut tenir compte

- § Contre-indiqué/ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
 - syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2)
 - antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde (CMT)
 - (IRT/insuffisance rénale grave : exénatide)
 - diabète de type 1
- § Mises en garde sur :
 - Pancréatite
 - Effets secondaires GI
- § Calculs biliaires aigus?



Études CV en cours

- HARMONY OUTCOMES (albiglutide)
- EXSCEL (exénatide LAR)
- REWIND (dulaglutide)

Rx Pratique:

Injectable, nausées, pas de risque d'hypoglycémie, perte de poids, formulaire RAMQ

*Non vendu au Canada. †Non approuvé au Canada.

Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Can J Diabetes. 2016;1-3; monographies des produits respectifs en date de juin 2016; clinicaltrials.gov

Autres effets secondaires : inhibiteurs de la DPP-4 & analogues du GLP-1



§ Pas de signal pour

- Pancréas
 - Pancréatite aigue ou chronique
- Cancer,
 - Total
 - Pancréas,
 - Thyroïde

§ Signal dans les essais RCT pour

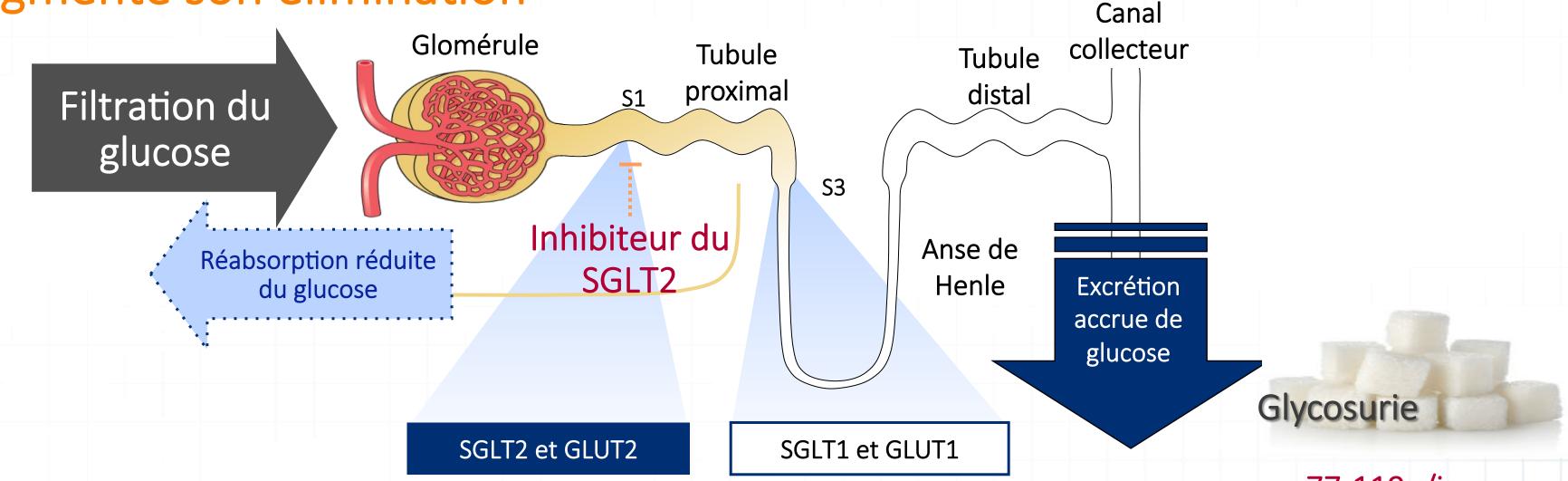
- Nausées avec les analogues du GLP-1
- Lithiases vésiculaires avec le Liraglutide
- Progression rétinopathie sévère avec Semaglutide

Peterson ED. Results from the Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin (TECOS). American Diabetes Association, 75° séance scientifique, du 5 au 9 juin 2015, Boston, MA; SAVOR-TIMI 53 : Scirica BM, et al. N Engl J Med. 2013;369:1317-26; EXAMINE : White WB, et al. N Engl J Med. 2013;369:1327-35; TECOS : Green JB et al. N Engl J Med. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1501352; Marso S, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Juin 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1603827.

Mode d'action des inhibiteurs du SGLT2



L'inhibition du SGLT2 réduit la réabsorption rénale du glucose et augmente son élimination



77-119g/jour = 308-476 calories/jour

GLUT = transporteur du glucose à système de transport facilité; SGLT = transporteur du glucose dépendant du sodium D'après Abdul-Ghani MA, et al. Endocr Pract 2008; 14(6):782-90. Bays H. Curr Med Res Opin 2009; 25(3):671-81. Wright EM. Am J Physiol Renal Physiol 2001; 280(1):F10-8. Lee YJ, et al. Kidney Int Suppl 2007; 106:S27-35. Han S, et al. Diabetes 2008; 57:1723-9.

Inhibiteurs du SGLT2

Canagliflozine (Invokana®), Dapagliflozine (Forxiga®), Empagliflozine (Jardiance®)



Avantages



Réduction de ≈ 0,7 %



Risque négligeable en monothérapie



Perte de poids significative + ? TA



Étude CV positive

EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine)

Ce dont il faut tenir compte

- § Ne pas entreprendre ce traitement dans les cas suivants :
 - TFGe < 60 mL/min/1,73 m²
- § Mises en garde sur :
 - infections génitales
 - |\/U
 - variations du taux de C-LDL liées à la dose
 - acidocétose diabétique (peut survenir sans hyperglycémie)/diabète de type 1
 - hypotension
 - fractures
- § Amputations?



Études CV en cours

- DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine)
- CANVAS (canagliflozine)



Rx Pratique:

Oral, Infections génitales, pas de risque d'hypoglycémie, perte de poids, fonction rénale, formulaire RAMQ, codes EN 148 et EN 149 pour Dapaglifozin

Effets secondaires : inhibiteurs de la SGLT2



§ Signal pour

Infections génitales

§Pas de signal dans les essais RCT mais prudence pour

- Acidocétose (<0.1%)
- Insuffisance rénale aigue
- Hypovolémie

Vérifications de routine à l'initiation d'un inhibiteur des SGLT-2



DFGe

• S'assurer que le DFGe est > 60 ml/min

A1c

- Considérer une réduction de dose ou D/C Rx avec risque d'hypoglycémie (SU & insuline)
- A1c ou glycémies à la cible
- Hypoglycémies ou risque élevé

TA

- Considérer une réduction de dose ou D/C
 - TA à la cible
 - Hypo TA ou risque élevé

+ consignes jour de maladie + Rx en cas d'infection génitale

Objectifs d'apprentissage



- § Revoir les nouvelles classes hypoglycémiantes : inhibiteurs de la DPP-4, analogues des récepteurs du GLP-1 et i-SGLT2
 - Mécanisme d'action
 - Principaux effets thérapeutiques
 - Effets secondaires.
- § Revoir les principales données des études récentes de sécurité CV pour les thérapies hypoglycémiantes
 - LEADER, EMPA-REG, ELIXA et SUSTAIN.
- § Discuter l'impact de ces données sur les recommandations de bonne pratique clinique.

Modèle d'essai classique sur les traitements CV vs nouveau modèle d'essai sur l'innocuité CV des antidiabétiques



	Modèle d'essai classique sur les traitements CV	Nouveau modèle d'essai sur l'innocuité CV des antidiahétiques	
Hypothèse	Les statines procurent des bienfaits CV comparativement au placebo.	Le médicament X n'entraîne pas d'augmentation du risque CV en comparaison du placebo.	
Plan de l'étude	e Supériorité supériorité		
Effet métabolique	Une différence du taux de C-LDL entre les groupes était PRÉVUE, dans la mesure où aucun ajustement n'a été apporté aux deux groupes puisqu'il n'y avait pas de valeur cible de C-LDL.	Une différence du taux d'HbA _{1C} entre les groupes A ÉTÉ MINIMISÉE, dans la mesure où des ajustements ont été faits dans le groupe traité et le groupe recevant le placebo pour atteindre le même taux d'HbA _{1C} .	
Interprétation	Bienfaits CV attribuables aux statines	Le médicament X n'augmente pas le risque CV en comparaison du placebo, indépendamment de son effet hypoglycémiant.	

Les multiples études de sécurité cardiovasculaires avec les "nouveaux" agents



RIS	SK FACTORS	STABLE (CAD-C	CVD-	ACS PATIENTS	Results
	DE	ECLARE-TIMI 58: Dapag	liflozin			Apr. 2019
		EMPA-REG:	Empaglifloz	zin		Available
	CANVAS: Ca	nagliflozin				June 2017
	SAVOR-TIMI: Saxa	gliptin				Available
		TECOS: Sitagl	iptin			Available
					EXAMINE: Alogliptin	Available
	CAROL	INA: Linagliptin				Sep. 2018
					ELIXA: Lixisenatide	Available
	L	EADER: Liraglutide				Available
		EXSCEL: Ex	cenatide LA	.R		Apr. 2018
		HARMONY	: Albiglutide	9		May 2019
		REWIND: Dulaglutide				Jul. 2018
	FREEDOM-CV	O: ITCA 650				Completed
_	SUSTAIN-6: S	emaglutide				Available
CAD coronary	artery disease: CVD, cardiovascular	disease: PAD peripheral artery	disease: ACS	acute coronar	v syndrome.	

CAD, coronary artery disease; CVD, cardiovascular disease; PAD, peripheral artery disease; ACS, acute coronary syndrome.

Adapted from clinicaltrials.gov; Scirica BM et al. N Engl J Med. 2013; White WB et al. N Engl J Med. 2013; Pfeffer MA et al. N Engl J Med. 2015; Zinman B et al N Engl J Med 2015; Neal B et al. Am Heart J 2013;

Diabetol. 2014; Zinman B et al N Engl J Med 2015; Neal B et al. Am Heart J 2013;

ESSAIS SUR LES RISQUE CARDIOVASCULAIRE DES INHIBITEURS DE LA DPP-4 : CARACTÉRISTIQUES DE DÉPART

	-	y		
		15		
^	1	r }	D	
	1	1	1	

	SAVOR-TIMI n = 16 492	EXAMINE n = 5380	TECOS n = 14 671
	Saxagliptine par rapport au placebo	Alogliptine par rapport au placebo	Sitaglitine par rapport au placebo
Âge moyen (années)	65	61	66
Durée moyenne du diabète (années)	10,3	7,3	10,0
Taux d'HbA _{1c} moyen au départ (%)	8,0	8,0	7,2
Hypertension (%)	82	83	86
Dyslipidémie (%)	71	Non signalé	77
Tabagisme actuel (%)	Non signalé	14	11
Antécédents d'insuffisance cardiaque (%)	13	28	18
Durée moyenne du suivi (années)	2,1	1,5	3,0

SCIRICA, BM. et al. N Engl J Med. 2013;369:1317-1326; WHITE, WB. et al. N Eng J Med.2013;369:1327-1335; BETHEL, MA. et al. Diabetes Obes Metab. 2015; 17, pages 395-402.

Inhibiteurs de la DPP-4: Neutralité et sécurité cardiovasculaire démontrée



	Study drug n/N (%)	Placebo n/N (%)		Hazard ratio (95% CI)	P value
SAVOR-TIMI (saxagliptin vs. placebo; 3-point MACE)	613/8,280 (7.4%)	609/8,212 (7.4%)		1.00 (0.89–1.12)	0.99
EXAMINE (alogliptin vs. placebo; 3-point MACE)	305/2,701 (11.3%)	316/2,679 (11.8%)	•	0.96 (n/a*-1.16)	0.315
TECOS (sitagliptin vs. placebo; 4-point MACE)	745/7,332 (10.2%)	746/7,339 (10.2%)	-	0.99 (0.89–1.10)	0.844
		0.00	1.00	2.00	
		0,00 Favours treatment	1,00	2,00 Favours placebo	

^{*}Upper boundary of 1-sided repeated CI, alpha level 0.01. CI, confidence interval.

Peterson ED. American Diabetes Association, 75th Scientific Sessions, June 5–9, 2015, Boston, MA; Scirica BM et al. N Engl J Med. 2013;369:1317-26; Zannad F et al. Lancet. 2015;385:2067-76; Green JB et al. N Engl J Med. 2015.

Inhibiteurs de la DPP-4: Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



	Study drug n/N (%)	Placebo n/N (%)		Hazard ratio (95% CI)	P value
SAVOR-TIMI (saxagliptin vs. placebo)	289/8,280 (3.5%)	228/8,212 (2.8%)	——	1.27 (1.07–1.51)	0.007
EXAMINE (alogliptin vs. placebo)	106/2,701 (3.9%)	89/2,679 (3.3%)		1.19 (0.90–1.58)	0.220
TECOS (sitagliptin vs. placebo)	228/7,332 (3.1%)	229/7,339 (3.1%)		1.00 (0.83–1.20)	0.983
		0,00	1,00	2,00	
		Favours treatment		Favours placebo	

Peterson ED. American Diabetes Association, 75th Scientific Sessions, June 5–9, 2015, Boston, MA; Scirica BM et al. N Engl J Med. 2013;369:1317-26; Zannad F et al. Lancet. 2015;385:2067-76; Green JB et al. N Engl J Med. 2015.

	- jill	V	-5/2	SA.
1	h_	1/2	4	
		A. STORY		

Std Care Regimen + Empagliflozin vs. Placebo EMPA-REG OUTCOME¹

Std Care Regimen + Liraglutide vs. Placebo LEADER²

Std Care Regimen + Semaglutide vs. Placebo SUSTAIN-6³

	myh	14
N		

at end (%)

9340

3297

7020 3.1 **Median observation time (y)** Baseline HbA1c (%)

8.1 **-0.24*** with 10 mg 3.8 8.7 2.1 8.7

Mean reduction in HbA1c vs. placebo

-0.36* with 25 mg -14*

-13* (13.0 vs. 14.9)

-0.40*



RRR in primary outcome (%) RRR in CV death (%)

(10.5 vs. 12.1) -38* (3.7 vs. 5.9)

-2 n.s. (2.7 vs. 2.8)

RRR in ACM (%)

RRR in non fatal MI (%)

-32* (5.7 vs. 8.3)

-35*

... vs. 9.6)

+5 n.s. (3.8 vs. 3.6)

RRR in non fatal stroke (%) RRR in HHF (%)

-12 n.s. (6.0 vs 6.8)-11 n.s.

-39* (1.6 vs 2.7)+11 n.s.

(3.6 vs. 3.3)

-26 n.s.

(2.9 vs. 3.9)

(3.4 vs. 3.8)

-13 n.s.

(4.7 vs 5.3)

^{(2.7} vs. 4.1) 1. Zinman et al. NEJM 2015;375:323-334

^{2. 2.} Marso et al. NEJM 2016;375:311-322

^{*} Statistically significant 3 Marso et al NE IM 2016:10 1056/NE IM0a1607141

Objectifs d'apprentissage



- § Revoir les nouvelles classes hypoglycémiantes : inhibiteurs de la DPP-4, analogues des récepteurs du GLP-1 et i-SGLT2
 - Mécanisme d'action
 - Principaux effets thérapeutiques
 - Effets secondaires.
- § Revoir les principales données des études récentes de sécurité CV pour les thérapies hypoglycémiantes
 - LEADER, EMPA-REG, ELIXA et SUSTAIN.
- § Discuter l'impact de ces données sur les recommandations de bonne pratique clinique.

AT DIAGNOSIS OF TYPE 2 DIABETES Start lifestyle intervention (nutrition therapy and physical activity) +/- Metformin Symptomatic hyperglycemia with A1C <8.5% A1C ≥8.5% metabolic decompensation If not at glycemic Initiate insulin Start metformin immediately target (2-3 mos) +/-Consider initial combination with metformin Start / Increase another antihyperglycemic agent metformin If not at glycemic targets Add another agent best suited to the individual by prioritizing patient characteristics: PATIENT CHARACTERISTIC **CHOICE OF AGENT** Antihyperglycemic agent with demonstrated CV **PRIORITY:** outcome benefit (empagliflozin, liraglutide) Clinical Cardiovascular Disease Consider relative A1C lowering Degree of hyperglycemia Rare hypoglycemia Risk of hypoglycemia Weight loss or weight neutral Overweight or obesity Effect on cardiovascular outcome Cardiovascular disease or multiple risk factors See therapeutic considerations, consider eGFR Comorbidities (renal, CHF, hepatic) See cost column; consider access Preferences & access to treatment See next page...

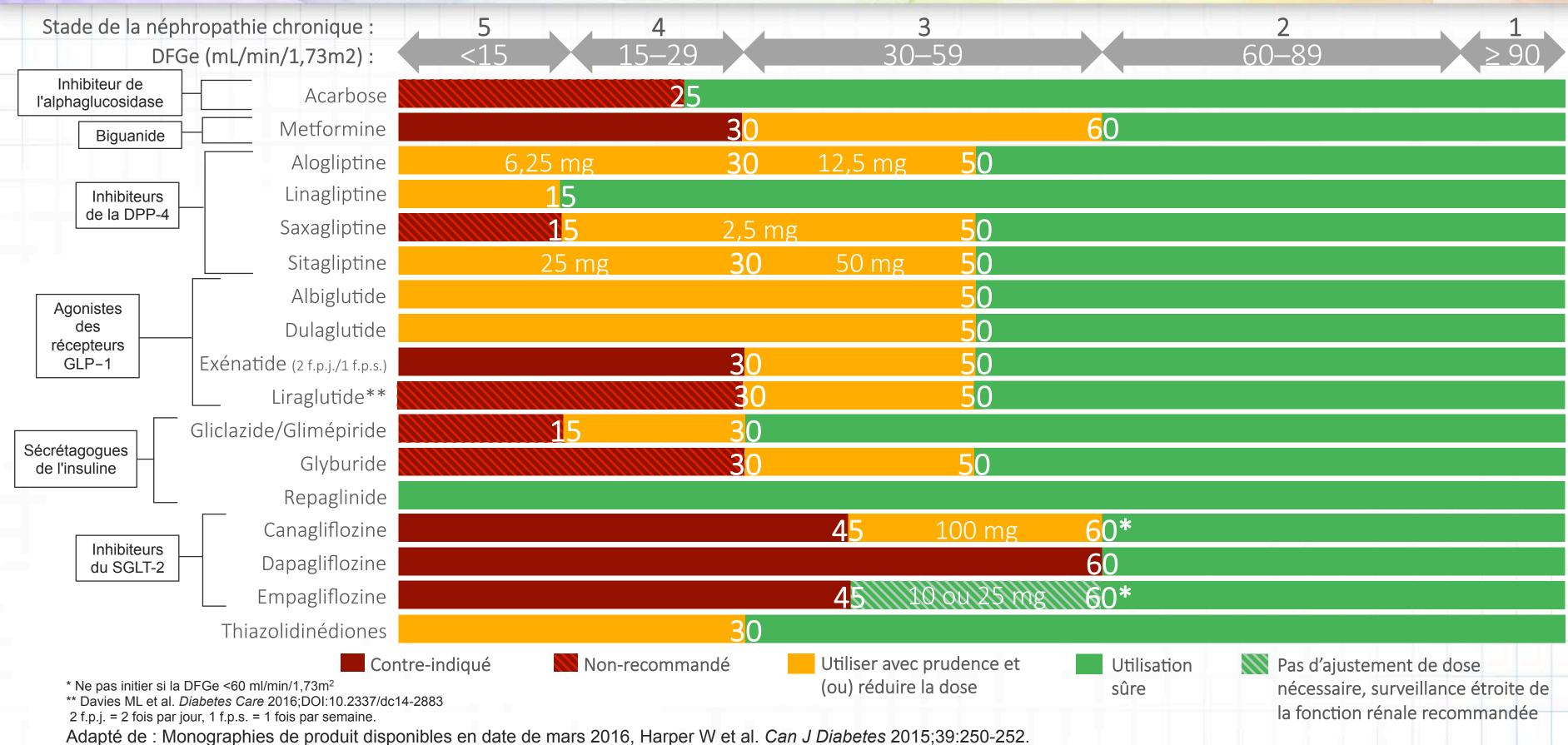
Comparaison de médications antihyperglycémiantes



	MET	SU	iSGLT2	iDPP4	GLP1	Insuline
A1c	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓ à ↓↓↓	↓ ↓	↓ ↓ à ↓↓↓	$\downarrow\downarrow\downarrow$
Нуро	Rare	+++	Rare	Rare	Rare	++++
Poids	↓	↑	↓ ↓	Neutre	↓ ↓	↑ ↑
TA	Neutre	Neutre	↓ ↓	Neutre	↓ à ↓↓	Neutre
Mode administration	Orale	Orale	Orale	Orale	Injection	Injection
Coût	\$	\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$\$	\$-\$\$\$\$

Antihyperglycémiants et fonction rénale





Conclusion



- § Un traitement intensif pour maîtriser la glycémie diminue considérablement le risque de complications micro-vasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2.
- § Les études sur les résultats CV procurent des renseignements supplémentaires :
 - Inhibiteurs de la DDP-4 : neutralité CV
 - signal d'insuffisance cardiaque pour le saxagliptin)
 - Analogues du GLP-1
 - Liraglutide : réduction des évènements CV majeurs, pas de réduction de l'insuffisance cardiaque, réduction du risque de néphropathie
 - Lixinatide : neutralité CV
 - Inhibiteurs de la SGLT-2 : réduction des évènements CV majeurs, réduction de l'insuffisance cardiaque, réduction du risque de néphropathie
- § Dans tous les cas innocuité rassurante

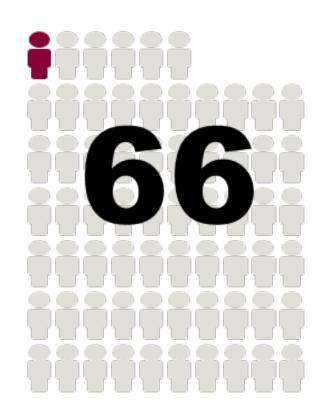
Conclusion (suite)



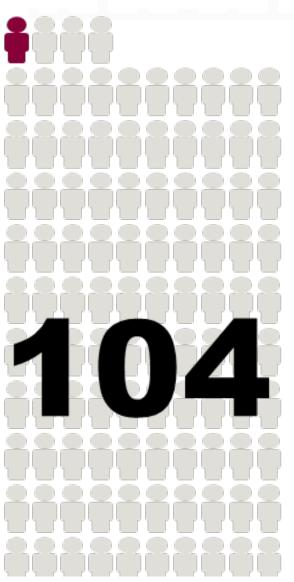
- § Le bénéfice CV démontré en prévention 2nd s'applique t'il à la prévention primaire ?
 - Quels sont les mécanismes ? (indépendant de la glycémie ??)
- § Comment choisir entre un i-SGLT2 vs un a-GLP-1?
 - Fonction rénale (<60 ml/min ? a-GLP1 > i-SGLT2)
 - Insuffisance cardiaque (i-SGLT2 >a-GLP1)
 - Injection (i-SGLT2 >a-GLP1)
 - Risque acidocétose, hypovolémie, IRA, amputation récente (a-GLP1 > i-SGLT2)
- § Effets spécifiques d'une molécule vs. Effet de classe ?
- § En cas de combinaison a-GLP1 + i-SGLT2
 - § Même bénéfice ? Bénéfice additif ?

Étude LEADER: Nombre de patients à traiter (NPT) pour prévenir...

un événement indésirable CV majeur

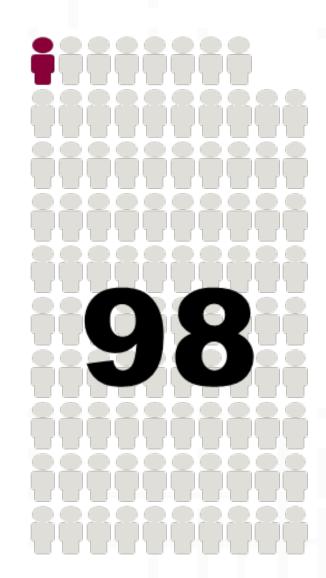


une mort d'origine CV



pendant 3 ans

une mort toutes causes confondues



CV: cardiovasculaire.

Nombre de patients à traiter (NPT) pour éviter un décès dans les études déterminantes menées chez des patients présentant un risque cardiovasculaire (CV) élevé



Simvastatine¹: 5,4 ans

130

Risque CV élevé Diabète : 5 %,

hypertension: 26 %

Avant l'arrivée des statines

Ramipril²: 5 ans

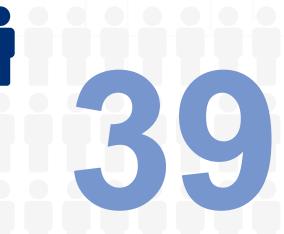
56

Risque CV élevé Diabète : 38 %, hypertension : 46 %

Avant l'arrivée des inhibiteurs de l'ECA/des ARA

Statines < 29 %

Empagliflozine³: 3 ans



Diabète de type 2 et risque CV élevé 92 % : hypertension

Inhibiteurs de l'ECA/ ARA > 80 %

Statines > 75 %

1994

2000

2015

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

- 1. 4S investigator. Lancet 1994; 344: 1383-89, http://www.trialresultscenter.org/study2590-4S.htm;
- 2. HOPE investigator N Engl J Med 2000;342:145-53, http://www.trialresultscenter.org/study2606-HOPE.htm
- 3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Le 17 septembre, 2015. 10.1056/NEJMoa1504720



MERCI

DES QUESTIONS?