

Protection cardiovasculaire chez le patient atteint de diabète type 2



Dr Jean-François Yale, MD, FRCPC
Endocrinologue

Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Canada



Divulgations

Conférencier

Jean-François Yale, MD, CSPQ, FRCPC

Endocrinologue, Centre universitaire de santé McGill
Professeur, Département de médecine
Université McGill, Montréal, (QC)

LIENS COMMERCIAUX

Fonds de recherche

Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Astra Zeneca, Janssen, Sanofi, Medtronic, Mylan, Bayer

Conférences

Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Astra Zeneca, Janssen, Takeda, Sanofi, NovoNordisk, Medtronic, Bayer, Abbott

Comités aviseurs

Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Astra Zeneca, Janssen, Takeda, Sanofi, NovoNordisk, Medtronic, Bayer, Abbott



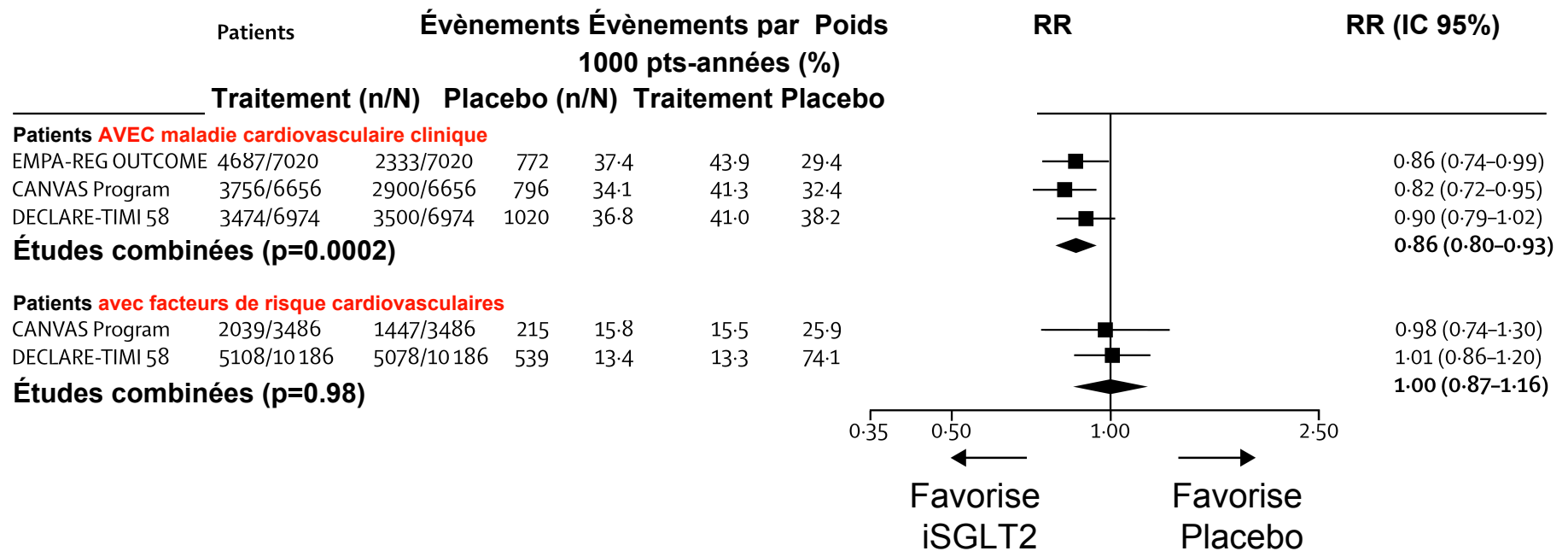
	Alo-gliptine	Saxa-gliptine	Sita-gliptine	Lina-gliptine	Empa-gliflozine	Canagliflozine	Dapa-gliflozine	Canagliflozine	Lixi-senatide	Lira-glutide	Sema-glutide	Exenatide QW	Dula-glutide
Étude	EXAMINE	SAVOR	TECOS	CARMELINA	EMPAREG	CANVAS	DECLARE	CREDENCE	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	REWIND
Population	N=5380 SCA<90d	N=16492 MCV 78%	N=14671 MCV 100%	N=6980 MCV 57%	N=7020 MCV 100%	N=10142 MCV 65%	N=17160 MCV 41%	N=4401 MCV 50.4%	N=6068 SCA 180d	N=9540 MCV 80%	N=3297 MCV 80%	N=14752 MCV 73%	N=9901 MCV 31%
Durée	1.5 ans	2.1 ans	3.0 ans	2.2 ans	3.2 ans	2.4 ans	4.2 ans	2.6 ans	2.1 ans	3.8 ans	2.0 ans	3.3 ans	> 5 ans
ÉCVM	0.96 (x - 1.16) NS	1.00 (0.89-1.12) NS	0.98 (0.89-1.08) NS	1.02 (0.89-1.17) NS	0.86 (0.74-0.99) P=0.0382	0.86 (0.75-0.97) P=0.0158	0.93 (0.84-1.03) NS	0.80 (0.67-0.95) P=0.01	1.02 (0.89-1.17) NS	0.87 (0.78-0.97) P=0.01	0.74 (0.58-0.95) P=0.02	0.91 (0.83-1.00) NS	0.88 (0.79-0.99) P=0.026
Décès CV ou HIC					0.66 (0.55-0.79) P<0.001	0.78 (0.67-0.91)	0.83 (0.73-0.95)	0.69 (0.57-0.83)					
Mortalité CV	0.79 (0.60-1.04) NS	1.03 (0.87-1.22) NS	1.03 (0.89-1.19) NS	0.96 NS	0.62 (0.49-0.77) P<0.0001	0.87 (0.72-1.06) NS	0.98 (0.82-1.17) NS	0.78 (0.61-1.00) NS	0.98 (0.78-1.22) NS	0.78 (0.66-0.93) P=0.007	0.98 (0.65-1.48) NS	0.88 (0.76-1.02) NS	0.91 (0.78-1.06) NS
IM non-fatal	1.08 (0.88-1.33) NS	0.95 (0.80-1.12) NS	0.95 (0.81-1.11) NS	1.15 NS	0.87 (0.70-1.09) NS	0.85 (0.69-1.05) NS	0.89 (0.77-1.01) NS		1.03 (0.87-1.22) NS	0.88 (0.75-1.03) NS	0.74 (0.51-1.08) NS	0.95 (0.84-1.09) NS	0.96 (0.79-1.16) NS
AVC non-fatal	0.91 (0.55-1.50) NS	1.11 (0.88-1.39) NS	0.97 (0.79-1.19) NS	0.88 NS	1.24 (0.92-1.67) NS	0.90 (0.71-1.15) NS	1.01 (0.84-1.21) NS		1.12 (0.79-1.58) NS	0.89 (0.72-1.11) NS	0.61 (0.38-0.99) P=0.04	0.86 (0.70-1.07) NS	0.76 (0.61-0.95) P=0.017
Mortalité totale	0.88 (0.71-1.09) NS	1.11 (0.96-1.27) NS	1.01 (0.90-1.14) NS		0.68 (0.57-0.82) P<0.0001	0.87 (0.74-1.01) NS		0.83 (0.68-1.02) NS	0.94 (0.78-1.23) NS	0.85 (0.74-0.97) P=0.02	1.05 (0.74-1.50) NS	0.86 (0.77-0.97) P=0.016	0.90 (0.80-1.01) NS
HIC	1.19 (0.90-1.58) NS	1.27 (1.07-1.51) P=0.007	1.00 (0.83-1.20) NS	0.90 (0.74-1.08) NS	0.65 (0.50-0.85) P=0.0017	0.67 (0.52-0.87)	0.73 (0.61-0.88)	0.61 (0.47-0.80) P<0.001	0.96 (0.75-1.23) NS	0.87 (0.73-1.05) NS	1.11 (0.77-1.61) NS	0.94 (0.78-1.13) NS	0.93 (0.77-1.12) NS
Aggravation rénale		1.08 (0.96-1.22) NS		1.04 NS	0.61 (0.53-0.70) P<0.001	0.60 (0.47-0.77)	0.53 (0.43-0.66)	0.70 (0.59-0.82) P=0.00001		0.78 (0.67-0.92) P=0.003	0.64 (0.46-0.88) P=0.005		0.85 (0.77-0.93) P=0.004

Critères d'entrée des études cardiovasculaires

	EMPA	CANA	DAPA	CANA	LIRA	SEMA	DULA
	EMPAREG	CANVAS	DECLARE	CREDENCE	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
Maladie CV établie	100 %	65.6 %	41 %	50.4%	80 %	80 %	31 %
Haut risque CV	0 %	34.4 %	59 %	49.6%	20 %	20 %	69%
Risque plus faible	0 %	0 %	0 %	0%	0 %	0 %	0%



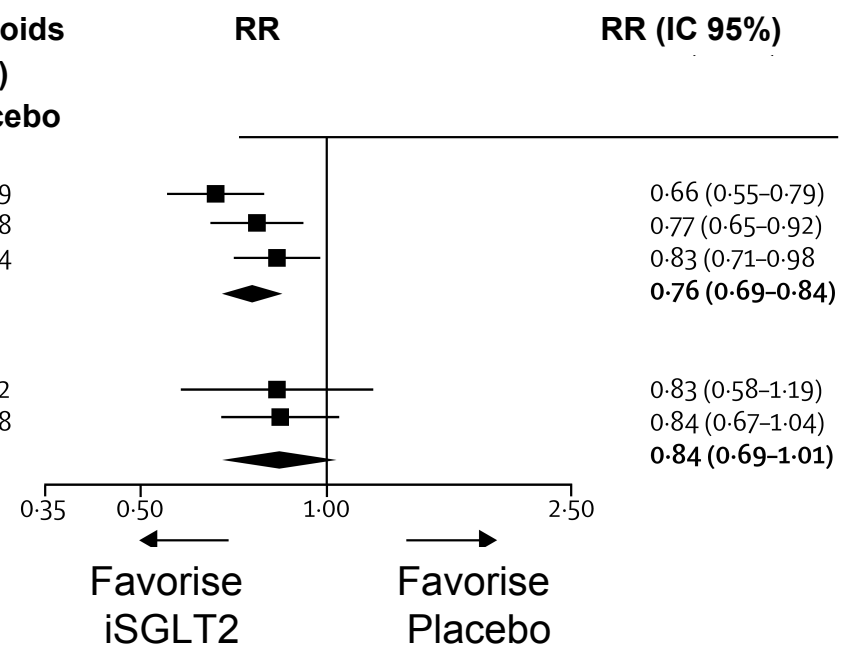
Effet des inhibiteurs du SGLT2 sur les ÉCVM



Effet des inhibiteurs du SGLT2 sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque + décès CV

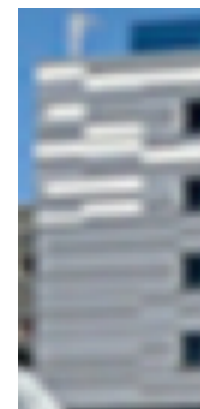
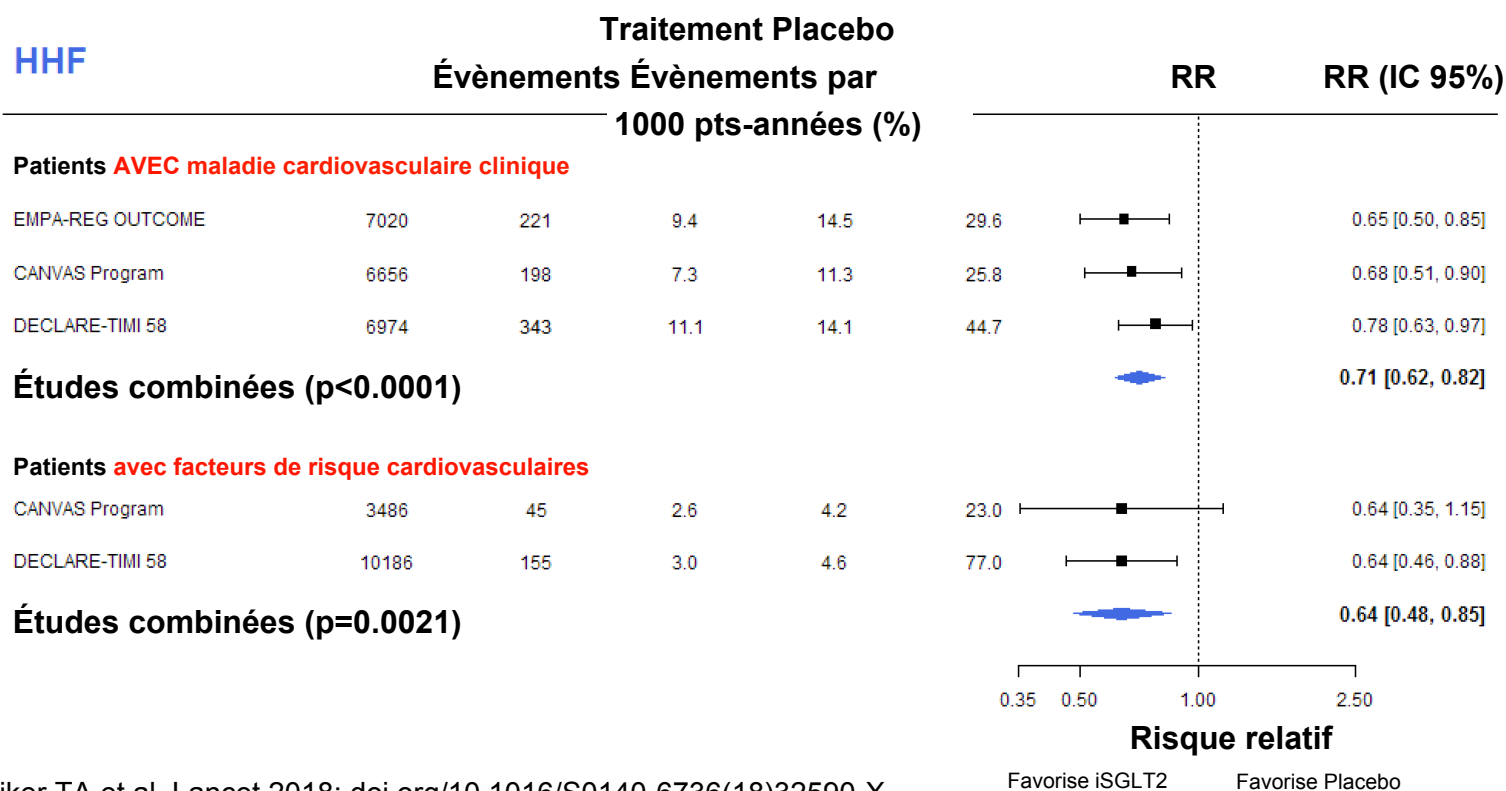
Pas d'hétérogénéité entre les études

Patients	Évènements		Évènements par Poids		Poids		RR	RR (IC 95%)
	Traitement (n/N)	Placebo (n/N)	Traitement (%)	Placebo (%)	Traitement	Placebo		
Patients AVEC maladie cardiovasculaire clinique								
EMPA-REG OUTCOME	4687/7020	2333/7020	463	19.7	30.1	30.9		0.66 (0.55-0.79)
CANVAS Program	3756/6656	2900/6656	524	21.0	27.4	32.8		0.77 (0.65-0.92)
DECLARE-TIMI 58	3474/6974	3500/6974	597	19.9	23.9	36.4		0.83 (0.71-0.98)
Études combinées (p=0.0002)								
Patients avec facteurs de risque cardiovasculaires								
CANVAS Program	2039/3486	1447/3486	128	8.9	9.8	30.2		0.83 (0.58-1.19)
DECLARE-TIMI 58	5108/10186	5078/10186	316	7.0	8.4	69.8		0.84 (0.67-1.04)
Études combinées (p=0.98)								



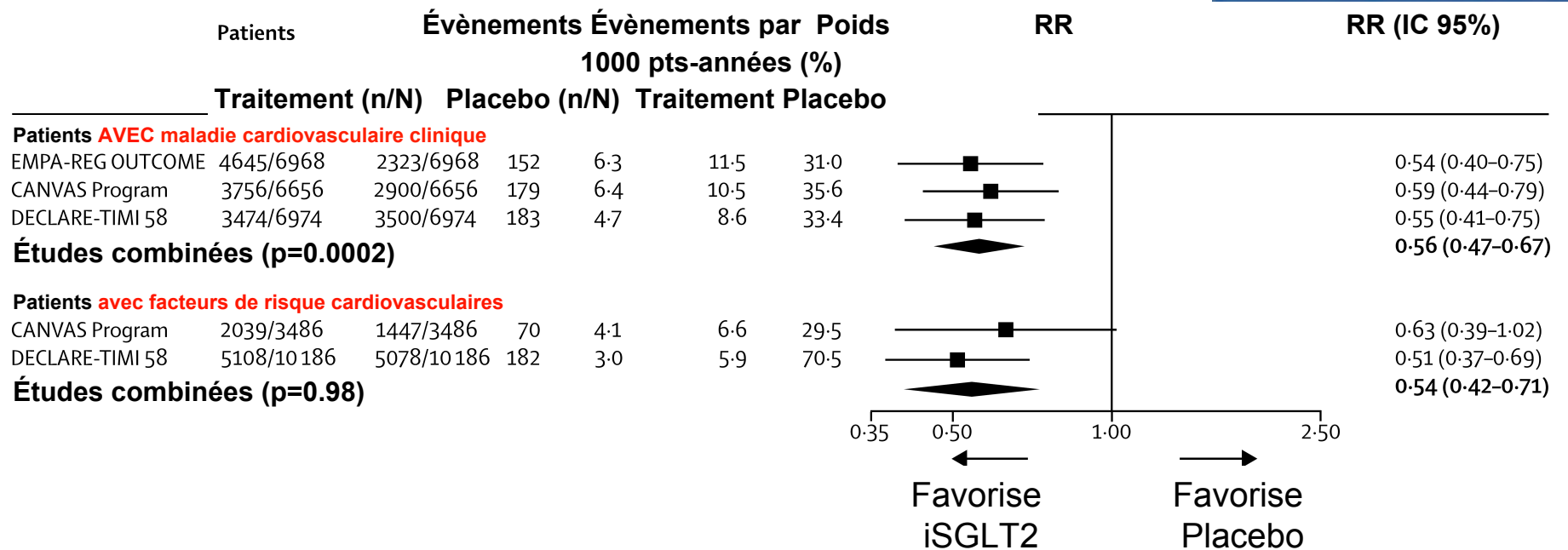
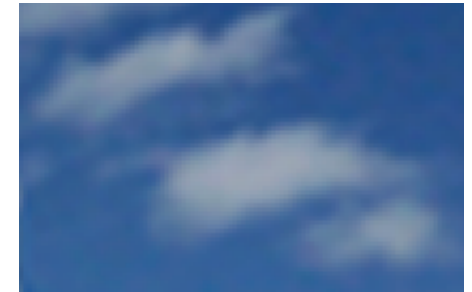
Effet des inhibiteurs du SGLT2 sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque

Pas d'hétérogénéité entre les études



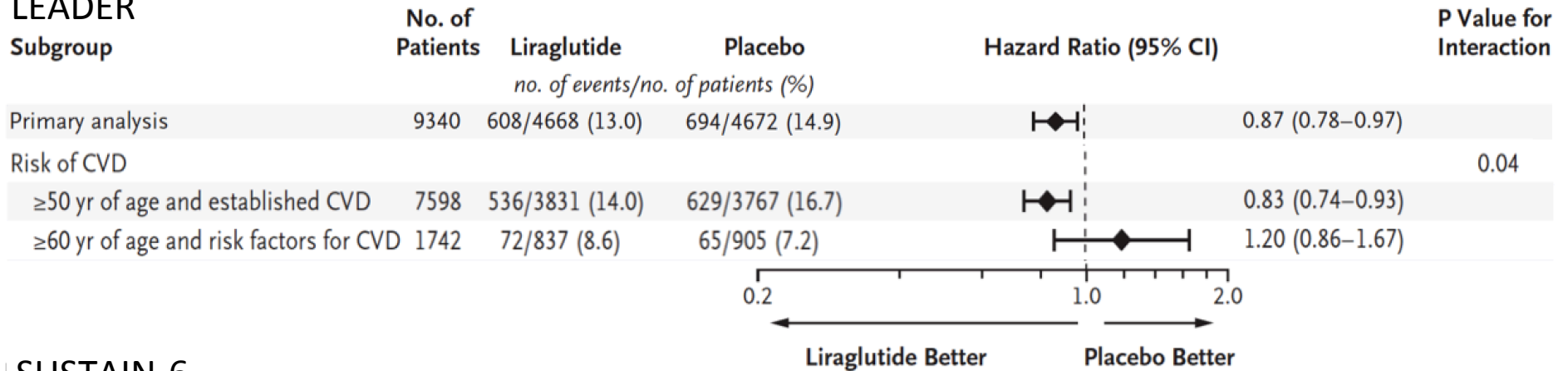
Effet des inhibiteurs du SGLT2 sur l'issue rénale composée

Pas d'hétérogénéité entre les études

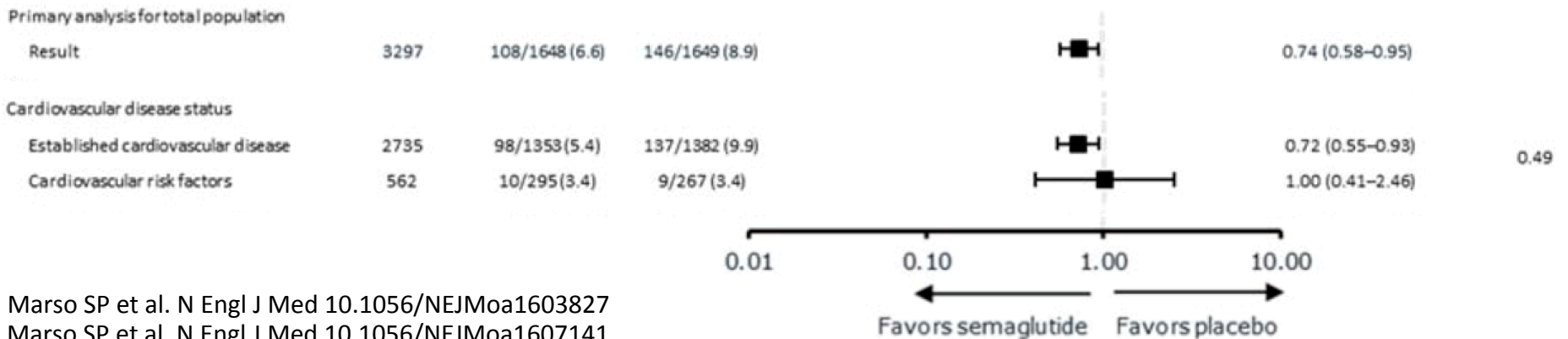


ÉCVM selon le risque CV dans les études aGLP1-R

LEADER



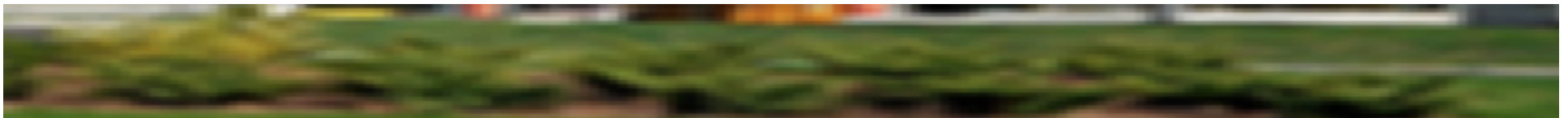
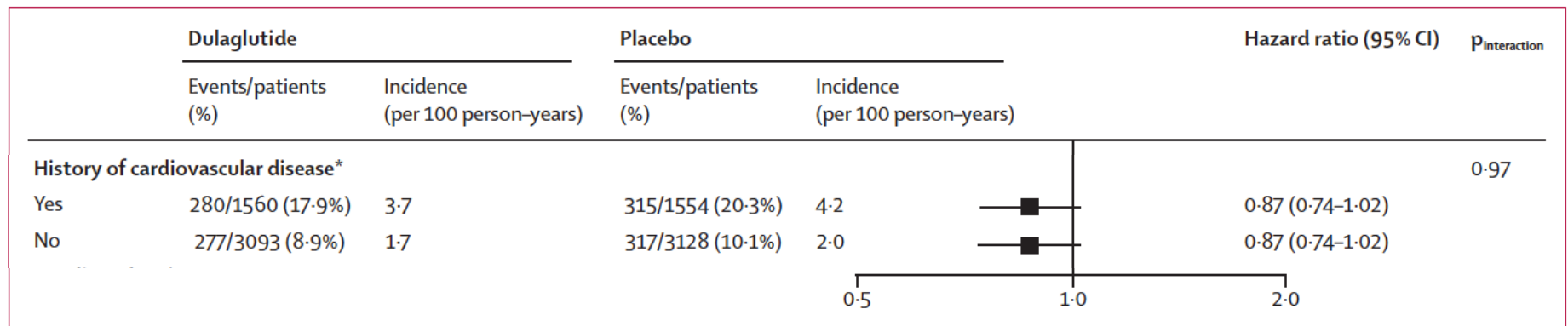
SUSTAIN-6



Marso SP et al. N Engl J Med 10.1056/NEJMoa1603827

Marso SP et al. N Engl J Med 10.1056/NEJMoa1607141

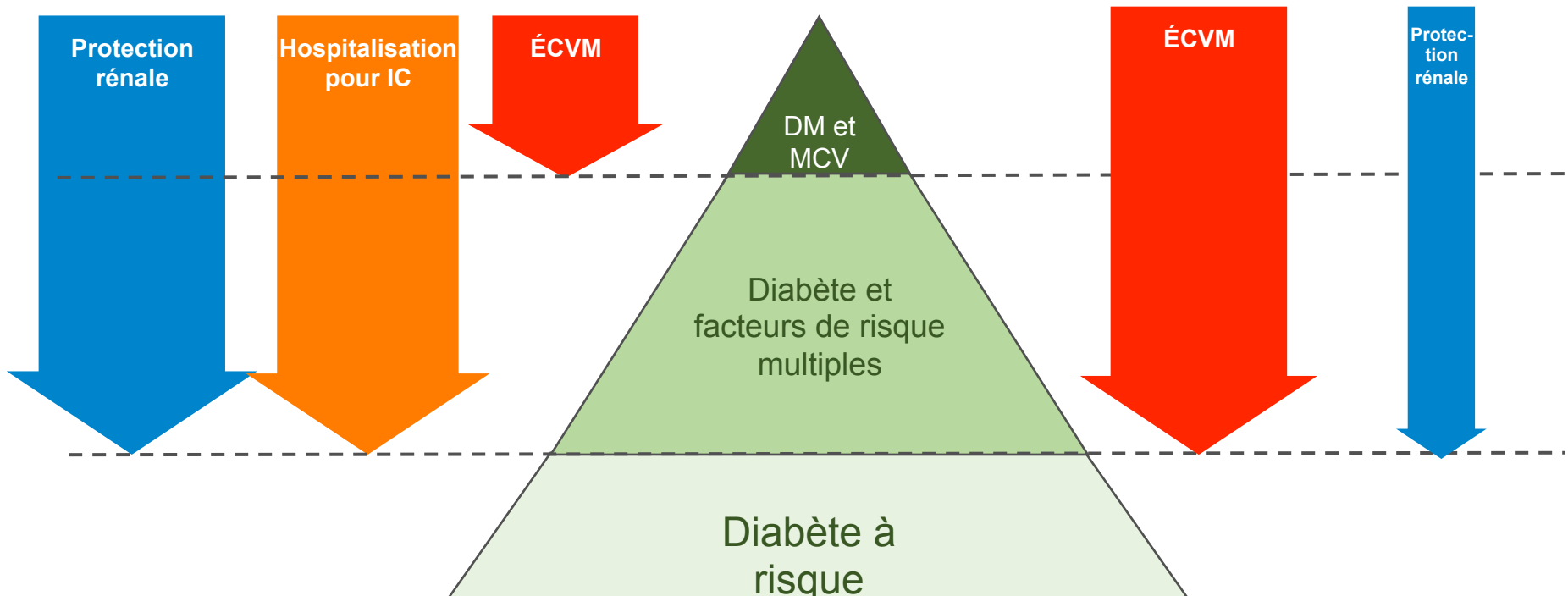
ÉCVM selon le risque CV - REWIND



Bénéfices cardio-rénaux des inhibiteurs du SGLT2 et des agonistes des GLP-1R chez différentes populations atteintes de diabète type 2

Efficacité cardio-rénale
des iSGLT2

Efficacité cardio-rénale
des agonistes des GLP-1R



Critères d'entrée des études cardiovasculaires

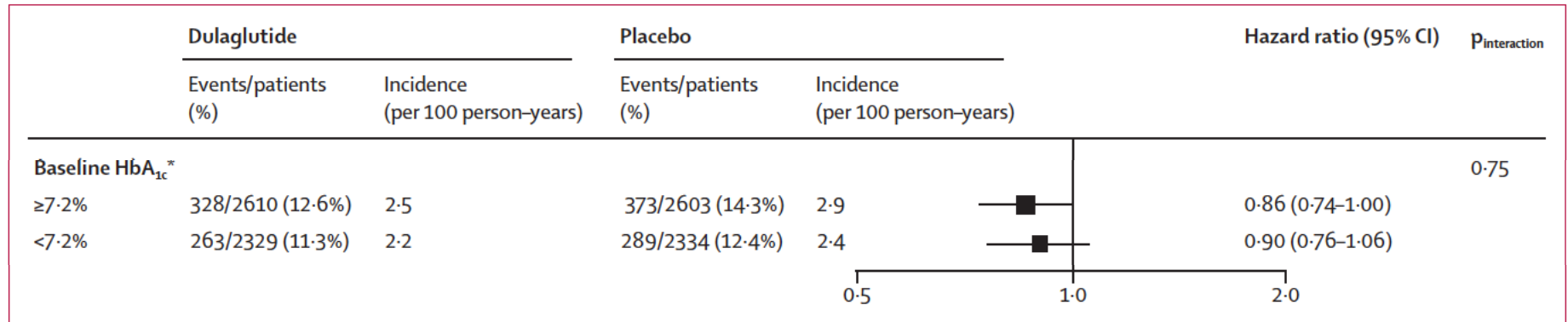
	EMPA	CANA	DAPA	CANA	LIRA	SEMA	DULA
	EMPAREG	CANVAS	DECLARE	CREDENCE	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
Maladie CV établie	100 %	65.6 %	41 %	50.4%	80 %	80 %	31 %
Haut risque CV	0 %	34.4 %	59 %	49.6%	20 %	20 %	69%
Risque plus faible	0 %	0 %	0 %	0%	0 %	0 %	0%
A1c Critère d'entrée	7-10 %	7-10.5 %	6.5-12 %	6.5-12.0%	≥ 7 %	≥ 7 %	≤ 9.5 %
moyenne	8.1 %	8.2 %	8.3 %	8.3%	8.7 %	8.7 %	7.3 %
En bas de 7%	6.8 %						50%<7.2%



Issues CV selon l'A1c

	Empagliflozin	Placebo	HR (95% CI)	HR (95% CI)	Treatment by subgroup interaction
	n with event/analyzed (%)				
A Cardiovascular death					
All events					
All patients	172/4687 (3.7)	137/2333 (5.9)	0.62 (0.49, 0.77)		
HbA1c at baseline					p=0.410
<7%	7/297 (2.4)	10/127 (7.9)	0.30 (0.12, 0.80)		
7% to <8%	75/2042 (3.7)	63/1029 (6.1)	0.59 (0.42, 0.83)		
8% to <9%	56/1534 (3.7)	43/795 (5.4)	0.67 (0.45, 0.99)		
≥9%	34/812 (4.2)	21/382 (5.5)	0.76 (0.44, 1.31)		
B Heart failure hospitalization					
All events					
All patients	126/4687 (2.7)	95/2333 (4.1)	0.65 (0.50, 0.85)		
HbA1c at baseline					p=0.888
<7%	10/297 (3.4)	7/127 (5.5)	0.56 (0.21, 1.48)		
7% to <8%	56/2042 (2.7)	43/1029 (4.2)	0.66 (0.44, 0.98)		
8% to <9%	30/1534 (2.0)	27/795 (3.4)	0.56 (0.34, 0.95)		
≥9%	29/812 (3.6)	18/382 (4.7)	0.76 (0.42, 1.37)		

ÉCVM selon l'A1c - REWIND



Niveau de preuve pour l'utilisation des thérapies iSGLT2 et agonistes des GLP-1R par sous-populations

Maladie cardiovasculaire clinique

DFGe	Inhibiteurs du SGLT2		Agonistes des GLP-1R	
	< 7%	> 7%	< 7%	> 7%
> 60		ÉCVM+IC+rénal		ÉCVM
30-60		ÉCVM+IC+rénal		ÉCVM
< 30				

Population à haut risque de maladie cardiovasculaire

DFGe	Inhibiteurs du SGLT2		Agonistes des GLP-1R	
	< 7%	> 7%	< 7%	> 7%
> 60		IC+rénal		ÉCVM
30-60		IC+rénal		ÉCVM
< 30				

Population à risque plus faible (<60 ans sans mCV)

DFGe	Inhibiteurs du SGLT2		Agonistes des GLP-1R	
	< 7%	> 7%	< 7%	> 7%
> 60				
30-60				
< 30				

Niveau de preuve pour l'utilisation des thérapies iSGLT2 et agonistes des GLP-1R par sous-populations

Maladie cardiovasculaire clinique

DFGe	Inhibiteurs du SGLT2		Agonistes des GLP-1R	
	< 7%	> 7%	< 7%	> 7%
> 60	ÉCVM+IC+rénal	ÉCVM+IC+rénal	ÉCVM	ÉCVM
30-60	ÉCVM+IC+rénal	ÉCVM+IC+rénal	ÉCVM	ÉCVM
< 30				

Population à haut risque de maladie cardiovasculaire

DFGe	Inhibiteurs du SGLT2		Agonistes des GLP-1R	
	< 7%	> 7%	< 7%	> 7%
> 60	IC+rénal	IC+rénal	ÉCVM	ÉCVM
30-60	IC+rénal	IC+rénal	ÉCVM	ÉCVM
< 30				

Population à risque plus faible (<60 ans sans mCV)

DFGe	Inhibiteurs du SGLT2		Agonistes des GLP-1R	
	< 7%	> 7%	< 7%	> 7%
> 60				
30-60				
< 30				

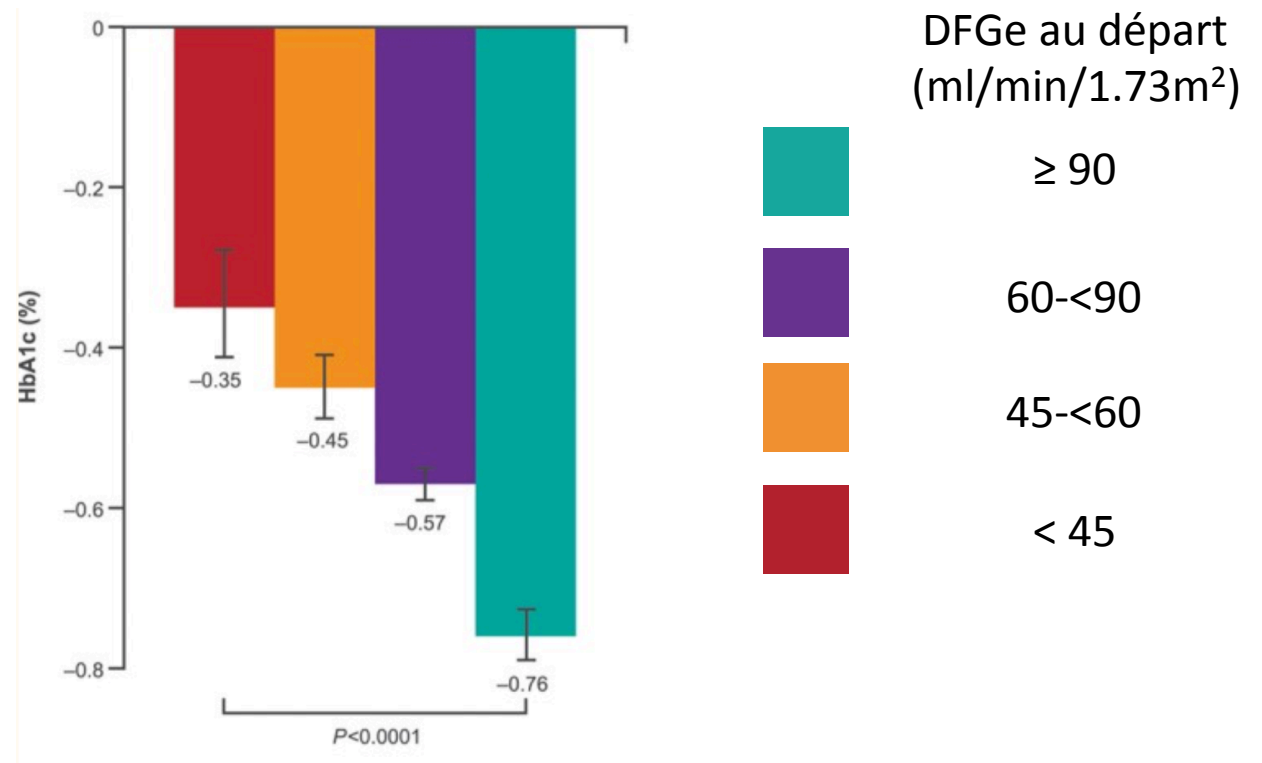
Critères d'entrée des études cardiovasculaires

		EMPA	CANA	DAPA	CANA	LIRA	SEMA	DULA
		EMPAREG	CANVAS	DECLARE	CRENCE	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
Maladie CV établie		100 %	65.6 %	41 %	50.4%	80 %	80 %	31 %
Haut risque CV		0 %	34.4 %	59 %	49.6%	20 %	20 %	69%
Risque plus faible		0 %	0 %	0 %	0%	0 %	0 %	0%
A1c	Critère d'entrée	7-10 %	7-10.5 %	6.5-12 %	6.5-12.0%	≥ 7 %	≥ 7 %	≤ 9.5 %
	moyenne	8.1 %	8.2 %	8.3 %	8.3%	8.7 %	8.7 %	7.3 %
	En bas de 7%	6.8 %						50%<7.2%
DFGe	Critère	≥ 30	≥ 30	≥ 60	30 - < 90	None	None	≥ 15
	≥ 90	21.9 %	24.4 %	39.9 %	4.8 %	35 %	30.0 %	25.6%
	60-90	52.2 %	55.5 %	50.9 %	35.4 %	41.8 %	41.5 %	49.5%
	45-60	25.9 %	14.6 %	9.1 %	28.8 %	20.7 %	25.2 %	21.1 %
	30-45		5.5 %	0 %	27.1 %			
	≤ 30	0 %	0 %	0 %	4.0 %	2.4 %	3.3 %	1.1%

L'analyse par DFGe est surtout pertinente pour les iSGLT2

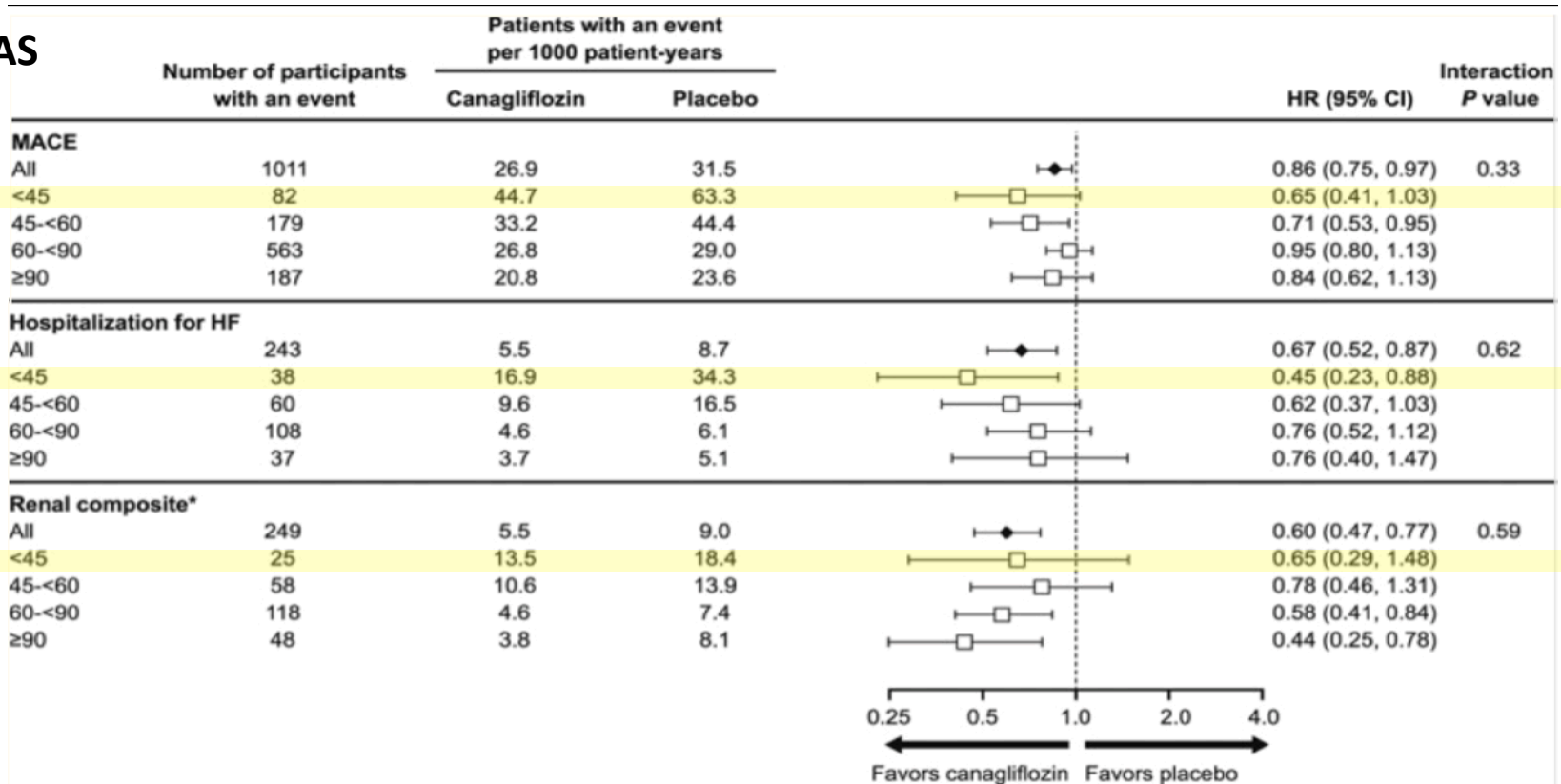
DFGe bas = Moins de glucosurie = Moindre efficacité ?

Réduction de l'A1c
selon le DFGE
dans l'étude CREDESCENCE



Issues rénales et cardiaques par DFGe

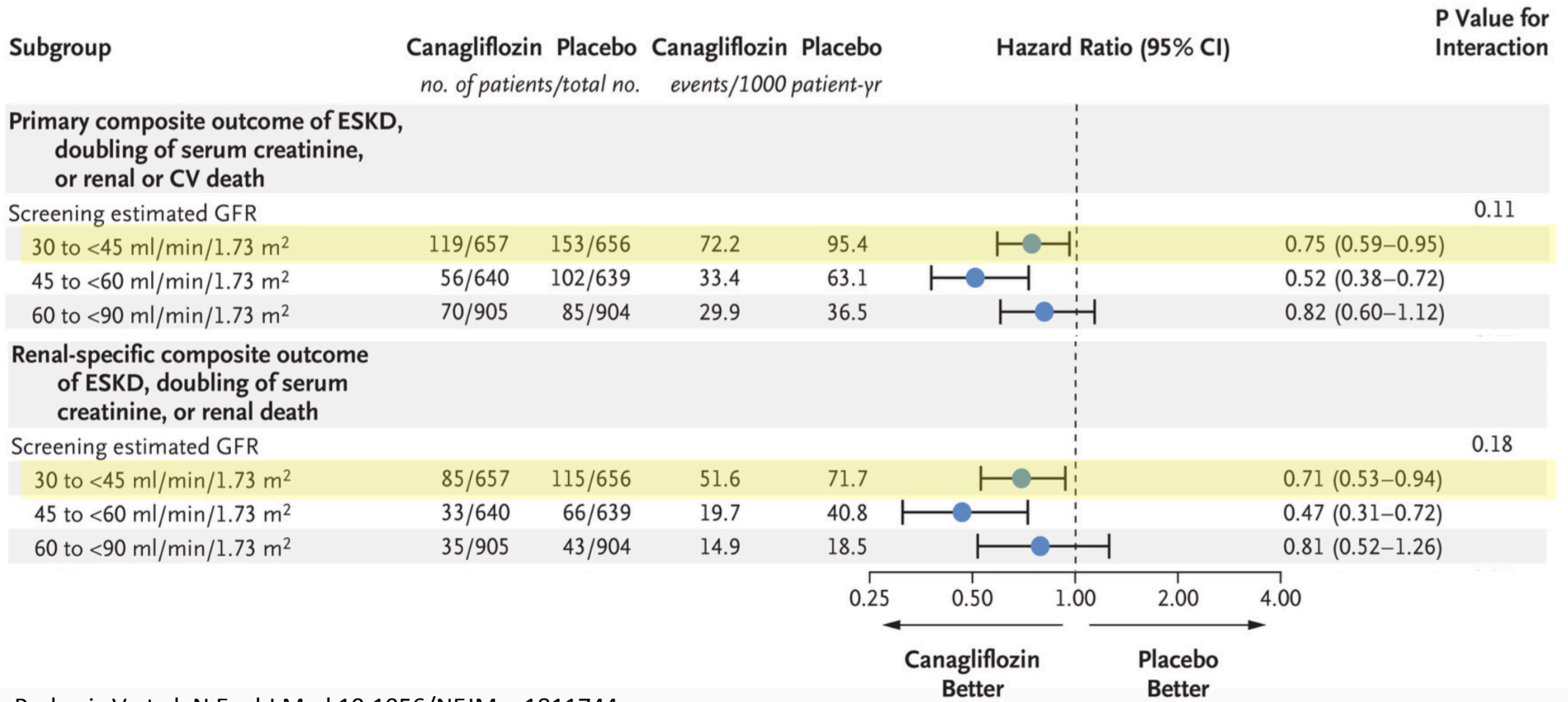
CANVAS



Neuen BL et al. Circulation 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035901, June 25, 2018

Issues rénales par DFGe

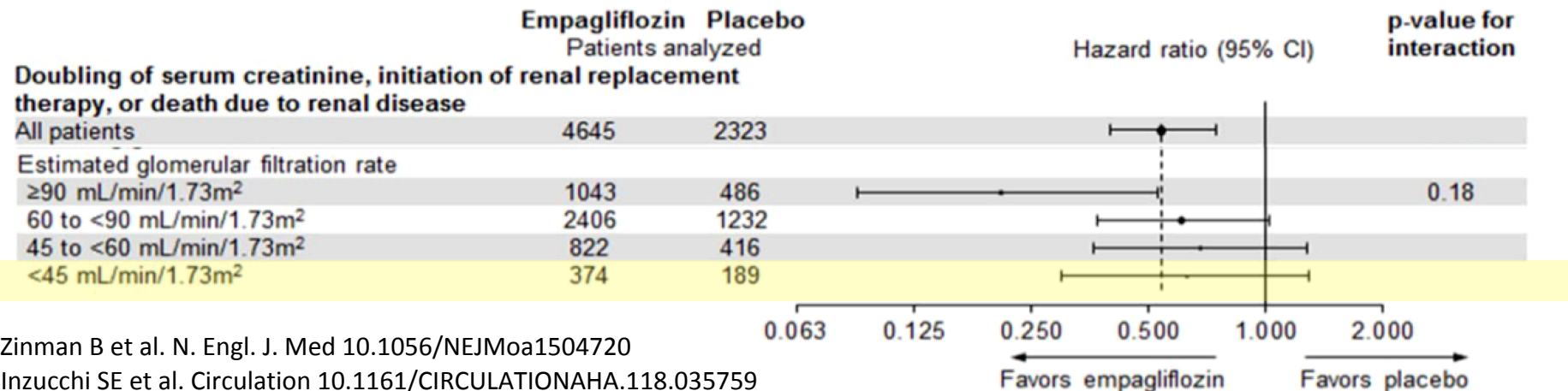
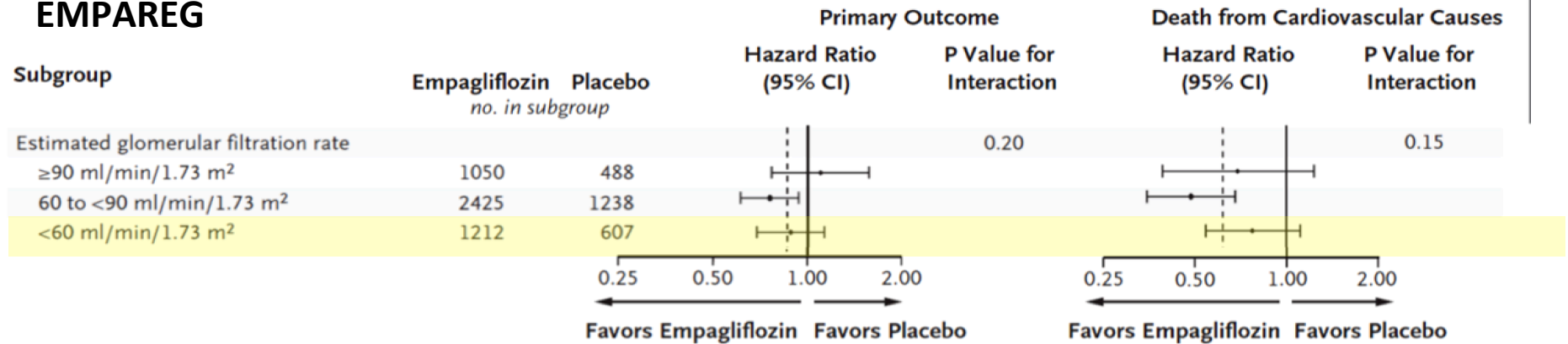
CREDESCENCE



Perkovic V et al. N Engl J Med 10:1056/NEJMoa1811744

Issues rénales et cardiaques par DFGe

EMPAREG



Zinman B et al. N. Engl. J. Med 10.1056/NEJMoa1504720

Inzucchi SE et al. Circulation 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035759

Issues rénales et cardiaques par DFGe

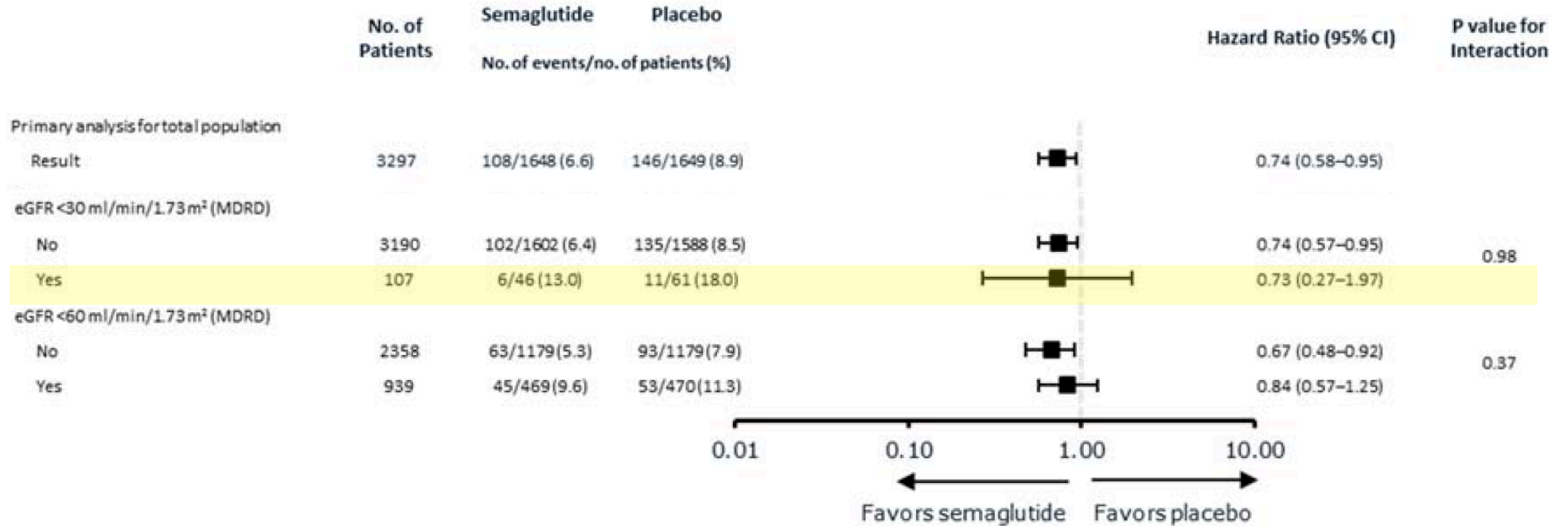
DECLARE

Outcomes	Dapagliflozin n/N	Placebo n/N	Hazard Ratio (95% CI)	P value for interaction
CV death/HHF	417/8582	496/8578	0.83 (0.73-0.95)	0.37
<60 mL/min/1.73m ²	55/606	81/659	0.78 (0.55-1.09)	
60 to <90 mL/min/1.73m ²	199/3838	252/3894	0.79 (0.66-0.95)	
>=90 mL/min/1.73m ²	163/4137	163/4025	0.96 (0.77-1.19)	
MACE	756/8582	803/8578	0.93 (0.84-1.03)	0.99
<60 mL/min/1.73m ²	85/606	104/659	0.92 (0.69-1.23)	
60 to <90 mL/min/1.73m ²	367/3838	390/3894	0.95 (0.82-1.09)	
>=90 mL/min/1.73m ²	304/4137	309/4025	0.94 (0.80-1.10)	
40% decrease in eGFR, ESRD, or renal death	127/8582	238/8578	0.53 (0.43-0.66)	0.87
<60 mL/min/1.73m ²	21/606	38/659	0.60 (0.35-1.02)	
60 to <90 mL/min/1.73m ²	65/3838	121/3894	0.54 (0.40-0.73)	
>=90 mL/min/1.73m ²	41/4137	79/4025	0.50 (0.34-0.73)	

Wiviott SD et al. N. Engl. J. Med 10.1056/NEJMoa1812389

Issue primaire (ÉCVM) par DFGe

SUSTAIN-6



Niveau de preuve pour l'utilisation des thérapies iSGLT2 et agonistes des GLP-1R par sous-populations

Maladie cardiovasculaire clinique

DFGe	Inhibiteurs du SGLT2		Agonistes des GLP-1R	
	< 7%	> 7%	< 7%	> 7%
> 60	ÉCVM+IC+rénal	ÉCVM+IC+rénal	ÉCVM	ÉCVM
30-60	ÉCVM+IC+rénal	ÉCVM+IC+rénal	ÉCVM	ÉCVM
< 30	?	?		ÉCVM

Population à haut risque de maladie cardiovasculaire

DFGe	Inhibiteurs du SGLT2		Agonistes des GLP-1R	
	< 7%	> 7%	< 7%	> 7%
> 60	IC+rénal	IC+rénal	ÉCVM	ÉCVM
30-60	IC+rénal	IC+rénal	ÉCVM	ÉCVM
< 30	?	?		

Population à risque plus faible (<60 ans sans mCV)

DFGe	Inhibiteurs du SGLT2		Agonistes des GLP-1R	
	< 7%	> 7%	< 7%	> 7%
> 60				
30-60				
< 30	?	?		

Critères d'entrée des études cardiovasculaires

	EMPA	CANA	DAPA	CANA	LIRA	SEMA	DULA
	EMPAREG	CANVAS	DECLARE	CREDENCE	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
Maladie CV établie	100 %	65.6 %	41 %	50.4%	80 %	80 %	31 %
Haut risque CV	0 %	34.4 %	59 %	49.6%	20 %	20 %	69%
Risque plus faible	0 %	0 %	0 %	0%	0 %	0 %	0%
A1c Critère d'entrée	7-10 %	7-10.5 %	6.5-12 %	6.5-12.0%	≥ 7 %	≥ 7 %	≤ 9.5 %
moyenne	8.1 %	8.2 %	8.3 %	8.3%	8.7 %	8.7 %	7.3 %
En bas de 7%	6.8 %						50%<7.2%
DFGe Critère	≥ 30	≥ 30	≥ 60	30 - < 90	None	None	≥ 15
≥ 90	21.9 %	24.4 %	39.9 %	4.8 %	35 %	30.0 %	25.6%
60-90	52.2 %	55.5 %	50.9 %	35.4 %	41.8 %	41.5 %	49.5%
45-60	25.9 %	14.6 %	9.1 %	28.8 %	20.7 %	25.2 %	21.1 %
30-45		5.5 %	0 %	27.1 %			
≤ 30	0 %	0 %	0 %	4.0 %	2.4 %	3.3 %	1.1%
% sous metformine	74.1 %	78 %	78.5 %	57.8 %	76.5 %	73.3 %	81.0 %

Critères d'entrée des études cardiovasculaires

	EMPA	CANA	DAPA	CANA	LIRA	SEMA	DULA
	EMPAREG	CANVAS	DECLARE	CREDENCE	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
Maladie CV établie	100 %	65.6 %	41 %	50.4%	80 %	80 %	31 %
Haut risque CV	0 %	34.4 %	59 %	49.6%	20 %	20 %	69%
Risque plus faible	0 %	0 %	0 %	0%	0 %	0 %	0%
A1c Critère d'entrée	7-10 %	7-10.5 %	6.5-12 %	6.5-12.0%	≥ 7 %	≥ 7 %	≤ 9.5 %
moyenne	8.1 %	8.2 %	8.3 %	8.3%	8.7 %	8.7 %	7.3 %
En bas de 7%	6.8 %						50%<7.2%
DFGe Critère	≥ 30	≥ 30	≥ 60	30 - < 90	None	None	≥ 15
≥ 90	21.9 %	24.4 %	39.9 %	4.8 %	35 %	30.0 %	25.6%
60-90	52.2 %	55.5 %	50.9 %	35.4 %	41.8 %	41.5 %	49.5%
45-60	25.9 %	14.6 %	9.1 %	28.8 %	20.7 %	25.2 %	21.1 %
30-45		5.5 %	0 %	27.1 %			
≤ 30	0 %	0 %	0 %	4.0 %	2.4 %	3.3 %	1.1%
% sous metformine	74.1 %	78 %	78.5 %	57.8 %	76.5 %	73.3 %	81.0 %
Généralisabilité (% de la population avec diabète)					12.9 %	13.0 %	42.6 %



REWIND

Dulaglutide CV Outcomes Trial

Critères d'inclusion principaux

DM Type 2 - médicaments antihyperglycémiantes stables x 3 mois

95.6%

- sous 0 -2 médicaments +/- insuline basale ou aGLP-1R

A1C \leq 9.5% 92.1%

IMC \geq 23 kg/m² 95.6%

DFGe \geq 15 ml/min/1.73m² 99.5%

Âge \geq 50 & maladie vasculaire

(Historique de IM, AVC, revascularisation, angine instable + changements ECG ou angioplastie)

\geq 55 & maladie vasculaire sub-clinique

(test à l'effort positif, sténose >50%, IBA<0.9; DFGe <60; hypertension + HVG, ou albuminurie)

Âge
49.7%

\geq 60 & 2 facteurs de risque CV

(tabagisme, [antilipémiant ou LDL-C \geq 3.4, HDL-C < 1.0M (1.3F) ou TG \geq 2.3],

\geq 1 antihypertenseur ou TAS \geq 140 ou TAD \geq 95, rapport taille/hanche élevé >1.0M (0.8F)

Critère CV
81.8%



Est-ce que
les iSGLT2 et les aRGLP-1
ont des avantages au delà
des bénéfices cardiorénaux ?

Méta-analyse en réseau (26 semaines)

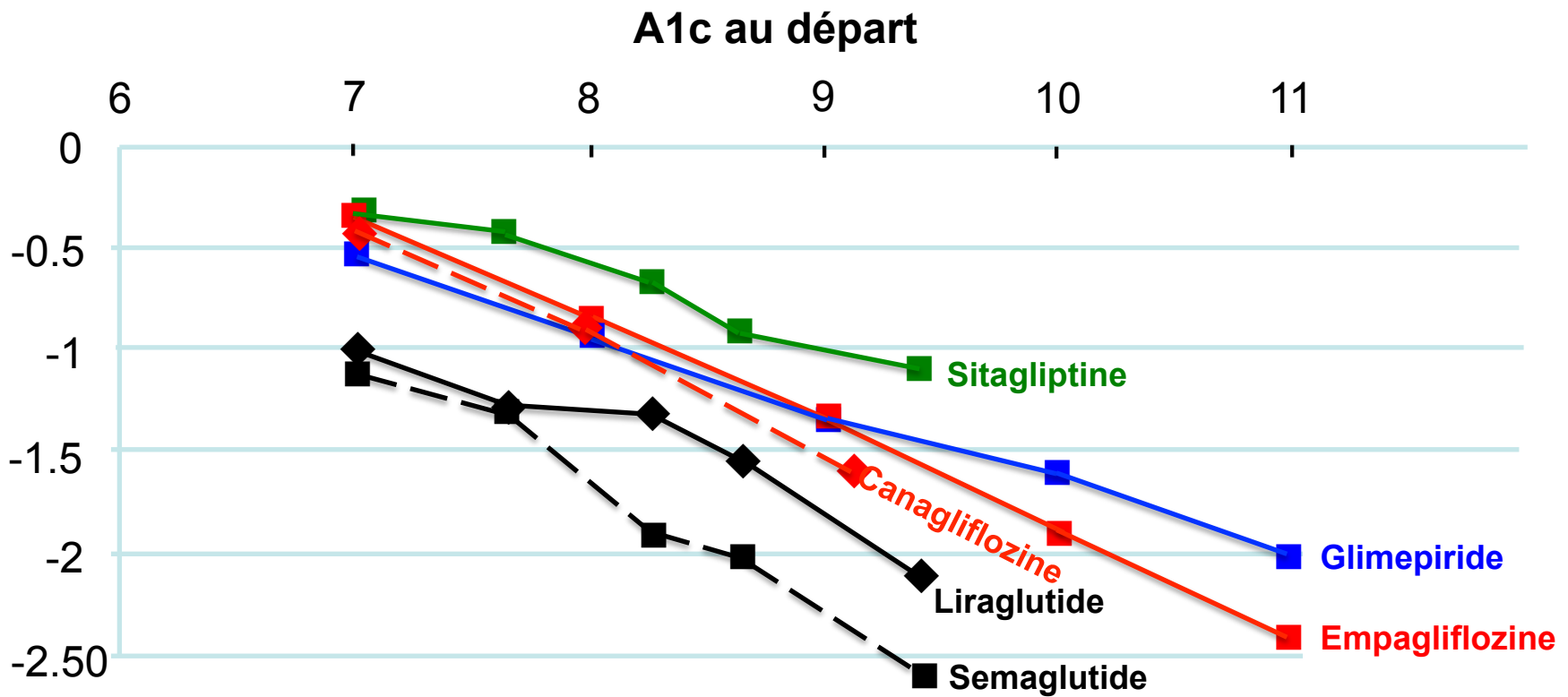
Ajout à la metformine lorsque non-contrôlés

	A1c	Poids	Hypos
Aucun ajout à la MET	-0.08	+0.89	2.15%
Sulfonylurée	-0.81	+2.28	12.7%
i DPP-4	-0.64	+ 0.23	3.11%
i SGLT2	-0.69	-1.91	2.44%
a GLP-1R	-0.87	-1.39	3.28%
TZD	-0.80	+ 2.46	1.02%
Insuline basale	-1.24	+5.44	10.6%

Qin L et al, EASD 2016

Valeurs au départ: A1c 8.1% Poids 86Kg

Impact de l'A1c au départ sur l'efficacité



1. Pratley et al. Int J Clin Pract. 65:397, 2011
4. De Fronzo et al. ADA Poster 1276-P. 2015

2. Rosenstock J et al. Diabetes Care 38:376,2015
5. Ahrens B et al. Lancet Diabetes Endocrinologv 5:341. 2017

3. Matthews et al. ADA Poster 1096-P, 2014

Niveau de preuve pour l'utilisation des thérapies iSGLT2 et agonistes des GLP-1R par sous-populations

Maladie cardiovasculaire clinique

DFGe	Inhibiteurs du SGLT2		Agonistes des GLP-1R	
	< 7%	> 7%	< 7%	> 7%
> 60	ÉCV	ÉCV+IC+rénal	ÉCV	ÉCV
30-60	ÉCV	ÉCV+IC+rénal	ÉCV	ÉCV
< 30	?	?	ÉCV	ÉCV

Population à haut risque de maladie cardiovasculaire

DFGe	Inhibiteurs du SGLT2		Agonistes des GLP-1R	
	< 7%	> 7%	< 7%	> 7%
> 60	IC+rénal	IC+rénal	ÉCV	ÉCV
30-60	IC+rénal	IC+rénal	ÉCV	ÉCV
< 30	?	?	ÉCV	ÉCV

Population à risque plus faible (<60 ans sans mCV)

DFGe	Inhibiteurs du SGLT2		Agonistes des GLP-1R	
	< 7%	> 7%	< 7%	> 7%
> 60	ÉCV	ÉCV	ÉCV	ÉCV
30-60	ÉCV	ÉCV	ÉCV	ÉCV
< 30	?	?	ÉCV	ÉCV

Un des obstacles:

le coût



Couverture des anti-hyperglycémiant par la RAMQ

Classe	Médicament	\$/jour à dose max	MONO si SU et MET NT ou CI	+ MET si SU CI,NT ou INEFF	+ SU Si Met CI, NT ou INEFF	Si MCV + A1c>7	+ MET si DPP4i INEFF, NT ou CI et IMC > 30 et A1c haute	Si autre SU NT ou INEFF
Biguanides	Metformine (Glucophage)	0.18						
Inhibiteurs de l' α -glucosidase	Acarbose (Glucobay)	1.03						
Inhibiteurs du DPP-4	Alogliptine (Nesina)	2.10	EN167	EN148 (EN150 Kazano)	EN149			
	Linagliptine (Trajenta)	2.25	EN167	EN148 (EN150 Jentaduetto)				
	Saxagliptine (Onglyza)	2.30		EN148 (EN150 Komboglyze)	EN149			
	Sitagliptine (Januvia)	2.62	EN167	EN148 (EN150 Janumet et XR)				
Inhibiteurs du SGLT2	Canagliflozine (Invokana)	2.62	EN167	EN148	EN149			
	Dapagliflozine (Forxiga)	2.45		EN148 (EN150 Xiqduo)	EN149			
	Empagliflozine (Jardiance)	2.62	EN167	EN148 (EN219 Synjardy)		EN179		
Agonistes des GLP-1R	Liraglutide (Victoza)	6.85					Form	
	Exenatide (Byetta)	2.49						
	Exenatide QW (Bydureon)	6.85						
	Dulaglutide (Trulicity)	6.85					Form	
	Semaglutide (Ozempic)	6.85						
Thiazolidinédiones	Pioglitazone (Actos)	1.05	EN121	EN118	EN119	EN117		
	Rosiglitazone (Avandia)	2.87	EN121	EN118 (EN81 Avandamet)	EN119	EN117		
Sécrétagogues de l'insuline	Gliclazide (Diamicron)	0.50						
	Glimepiride (Amaryl)	0.77						EN23
	Glyburide (Diabeta)	0.23						
	Repaglinide (GlucoNorm)	0.84						

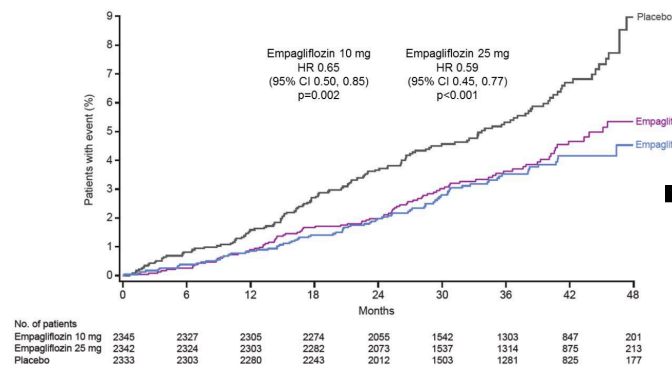
Code EN179
Empagliflozine
Si MCV et A1c > 7%

Formulaire
Liraglutide
Dulaglutide
+ metformine
IMC > 30
A1c > 6.5%
malgré iDPP-4

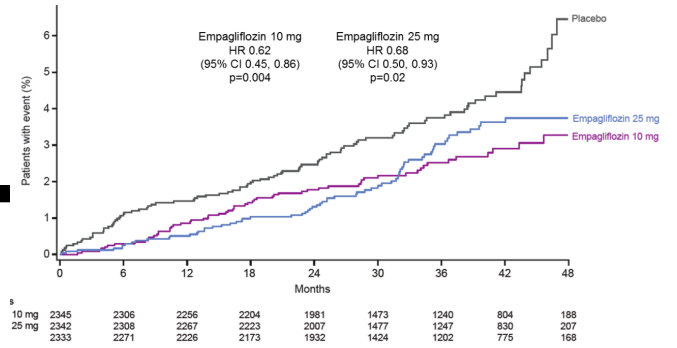
Vert = sur la liste générale: aucun code ou formulaire requis Orange = Médicament d'exception: code ou formulaire requis
 NT=Non-toléré INEFF=Inefficace CI=Contre-indiqué SU=Sulfonylurée MET=Metformine Mono=Monothérapie Form=Formulaire de médicament d'exception requis
 JF Yale Avril2019

Impact de la dose d'empagliflozine sur les bénéfices cardio-rénaux

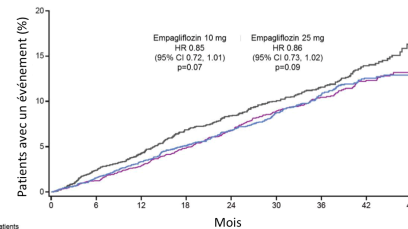
Mortalité cardiovasculaire



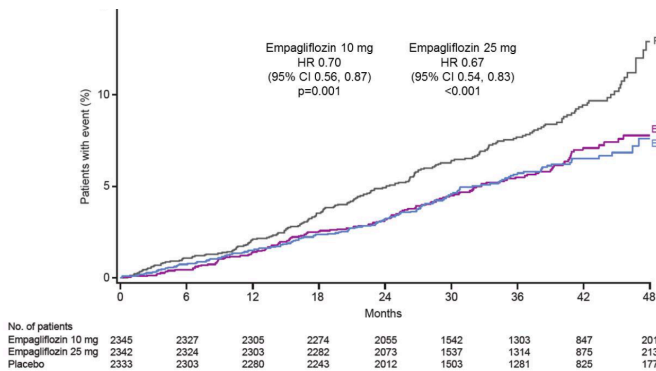
Hospitalisations pour IC



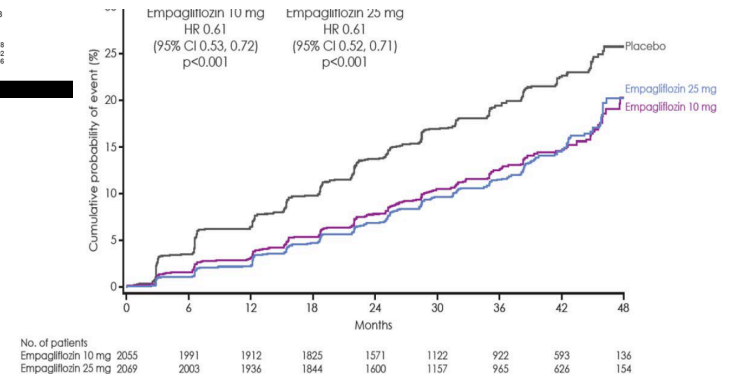
Issue primaire (ÉCVM à 3 composantes)



Mortalité totale



Aggravation d'une néphropathie



Réduction du prix des iSGLT2

Canagliflozine 100 mg	2.62/jour		
Canagliflozine 300 mg	2.62/jour		$\frac{1}{2}$ co = 150 mg = 1.31/jour 
Cana+Met 150/1000	1.35/jour		

Empagliflozine 10 mg	2.62/jour		
Empagliflozine 25 mg	2.62/jour		$\frac{1}{2}$ co = 12.5 mg = 1.31/jour 
Empa+Met 12.5/1000	1.35/jour		

Dapagliflozine 5 mg	2.45/jour		
Dapagliflozine 10 mg	2.45/jour		$\frac{1}{2}$ co = 5 mg = 1.23/jour 
Dapa-Met 5/1000	1.23/jour		

Réduire le coût d'un agoniste du GLP-1R

Stylo 0.25/0.5 mg



0.5 mg par semaine = 6.25 \$ par jour
UN Stylo 2 mg = 175,00\$

Stylo 1.0 mg



1.0 mg par semaine = 6.25 \$ par jour
DEUX Stylo 2 mg = 175,00\$

L'utilisation de ce stylo pour donner 0.5 mg par semaine diminue le coût à 3.12 par jour.
Mais vous devez compter les clicks... 36 clicks

Approche classique

Agent	Coût \$/j	Baisse A1c
Metformine 850 BID	0.06	-1.1
Gliclazide MR 120 die	0.12	-0.8
Sitagliptine 100 die	2.62	-0.7
1 bandelette/j	0.70	
Coût total	3.50	

Nouvelle Approche à plus bas prix

Agent	Coût \$/j	Baisse A1c
Metformine 850 OD	0.03	-1.1
Empa/Met 12.5/1000	1.35	-0.7
Semaglutide 0.25 /sem	1.56	-0.9
0 bandelette/j	0	
Coût total	2.94	

Nouvelle Approche

Agent	Coût \$/j	Baisse A1c
Metformine 850 BID	0.06	-1.1
Empagliflozine 10 die	2.62	-0.7
Semaglutide 0.5 /sem	6.25	-1.3
0 bandelette/j	0	
Coût total	8.93	

**Comment
diminuer
le coût des
nouveaux
médicaments**

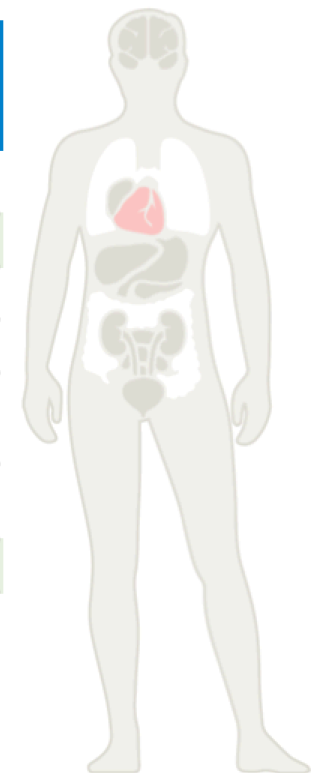
\$ 4.43 x 365 = Épargne de \$1600 / an

Nouvelle approche à bas prix

Agent	Coût \$/j	Baisse A1c
Metformine 850 OD	0.03	-1.1
Empa/Met 12.5/1000	1.35	-0.7
Semaglutide 0.5 /sem	3.12	-1.3
0 bandelette/j	0	
Coût total	4.50	

Discussion avec le patient: Choix du traitement à ajouter à la metformine

	A1C (%)	Poids	Hypoglycémie	COEUR	REINS	Autres Effets Indésirables	RAMQ
COMPRIMÉS							
Sulfonylurées	↓↓	↑	OUI				OUI
iSGLT-2	↓↓/↓↓↓	↓↓	-	BON	BON	Mycoses	EX
iDPP-4	↓↓	0	-				EX
INJECTIONS							
aGLP-1	↓↓/↓↓↓	↓↓	-	BON		Nausées	EX
INSULINE	↓↓↓	↑↑	OUI				OUI



EX : exception
Lipscombe L et coll. *Can J Diabetes* 2018;42:S88-S103.

Aspects pratiques à considérer

iSGLT-2

- Débuter avec la dose la plus faible
- DFGe > 45 dapagliflozine
DFGe > 30 canagliflozine*/empagliflozine

Insuline ou sécrétagogues

- Considérer ↓ dose si glycémie près de la normale

Anti-hypertenseurs

- Considérer ↓ dose si TA normale

Mycoses génitales

- Conseils d'emblée, prescription d'antifongique optionnelle en prn

aGLP-1

Conseils pratiques pour diminuer les nausées

- Informer
- Ajuster lentement la dose
- Réduire temporairement si nausées
- Conseiller face aux repas



H: Nystatin en crème tube de 15g
F: Fluconazole 150 mg 1co po stat

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; prn: au besoin; TA: tension artérielle.

*Chez les adultes avec diabète de type 2 et MCV clinique chez qui les cibles glycémiques ne sont pas atteintes avec la médication antihyperglycémique actuelle

Reid T. *Clinical Diabetes* 2013;31:148-57.

Bettge K et coll. *Diab Obes Metab* 2017;19:336-47.

Enseigner à tous les patients

Liste de médication Jours de maladie

Voir
guidelines.diabetes.ca
pour outil patient

Liste de médicaments pour les journées de maladie	
<p>Directives à l'intention des professionnels de la santé : Si un patient tombe malade et qu'il est incapable de maintenir un apport liquidien adéquat, ou s'il présente un déclin aigu de la fonction rénale (p. ex., en raison d'un malaise gastro-intestinal ou d'une déshydratation), on doit lui demander de cesser de prendre les médicaments qui :</p>	<p>Directives à l'intention des patients Lorsque vous êtes malade, en particulier si vous souffrez de déshydratation (p. ex., vomissements ou diarrhée), certains médicaments peuvent aggraver votre fonction rénale ou causer des effets indésirables.</p>
<p>A) Augmentent le risque de déclin de la fonction rénale :</p> <ul style="list-style-type: none">• Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine• Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine• Inhibiteurs directs de la rénine• Anti-inflammatoires non stéroïdiens• Diurétiques• Inhibiteurs du SGLT2	<p>En cas de maladie, ou si vous êtes incapable de boire suffisamment pour rester hydraté, vous devriez CESSER de prendre les médicaments suivants :</p>
<p>B) Sont associés à une clairance réduite et à un risque accru d'effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none">• Metformine• Sulfonylurées (gliclazide, glimépiride, glyburide)	<ul style="list-style-type: none">• Comprimés contre l'hypertension• Diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau)• Metformine• Médicaments contre le diabète• Médicaments contre la douleur• Anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir ci-dessous)
<p>S sulfonylurées I inhibiteurs de l'ECA, inhibiteurs directs de la rénine D diurétiques</p>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
<p>M metformine A antagonistes des récepteurs de l'angiotensine A anti-inflammatoires non stéroïdiens I inhibiteurs du SGLT2</p>	<p>Vous devez mesurer votre glycémie plus souvent. Si elle est trop élevée ou trop faible, communiquez avec votre professionnel de la santé.</p>
<p>Vous devez mesurer votre glycémie plus souvent. Si elle est trop élevée ou trop faible, communiquez avec votre professionnel de la santé.</p>	<p>Vous devez mesurer votre glycémie plus souvent. Si elle est trop élevée ou trop faible, communiquez avec votre professionnel de la santé.</p>
<p>On doit informer les patients qu'une augmentation de la fréquence de l'autosurveillance de la glycémie sera nécessaire, et que des ajustements de leur dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral pourraient également être requis.</p>	<p>En cas de problème, vous pouvez téléphoner à</p> <hr/> <hr/> <hr/>



Fin

Jean-Francois.Yale@Mcgill.ca
www.dryale.ca