Cas clinique 2 : Reprendre l'avantage: le contrôle métabolique

Si vous ne faites rien, ils perdent leurs reins...

Dr Jean-François Yale, MD, CSPQ, FRCPC

Professeur d'endocrinologie, Université McGill

Endocrinologue au CUSM

Divulgation des conflits d'intérêts possibles par le conférencier

Conférencier : Dr Jean-François Yale

Relations avec des intérêts commerciaux :

Conseils consultatifs, Bureau de conférenciers/honoraires : Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Merck, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Abbott, Dexcom

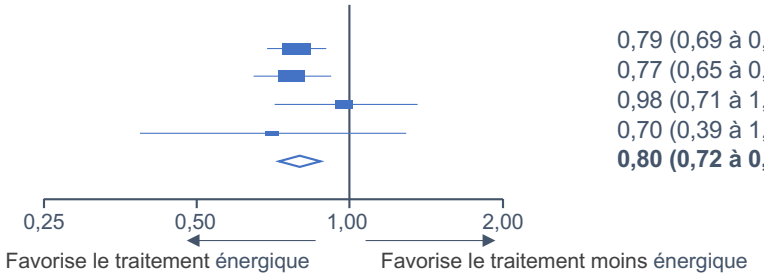
Subventions/aide à la recherche : Bayer, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis

Objectifs

1. Décrire l'impact du contrôle glycémique et des agents anti-hyperglycémiants sur l'évolution de la néphropathie diabétique et sur les issues cardiovasculaires.
2. Prescrire la combinaison de thérapies anti-hyperglycémiantes la mieux adaptée aux caractéristiques cliniques de l'individu

Résultats sur les issues rénales: méta-analyse d'études d'envergure sur la maîtrise énergique de la glycémie

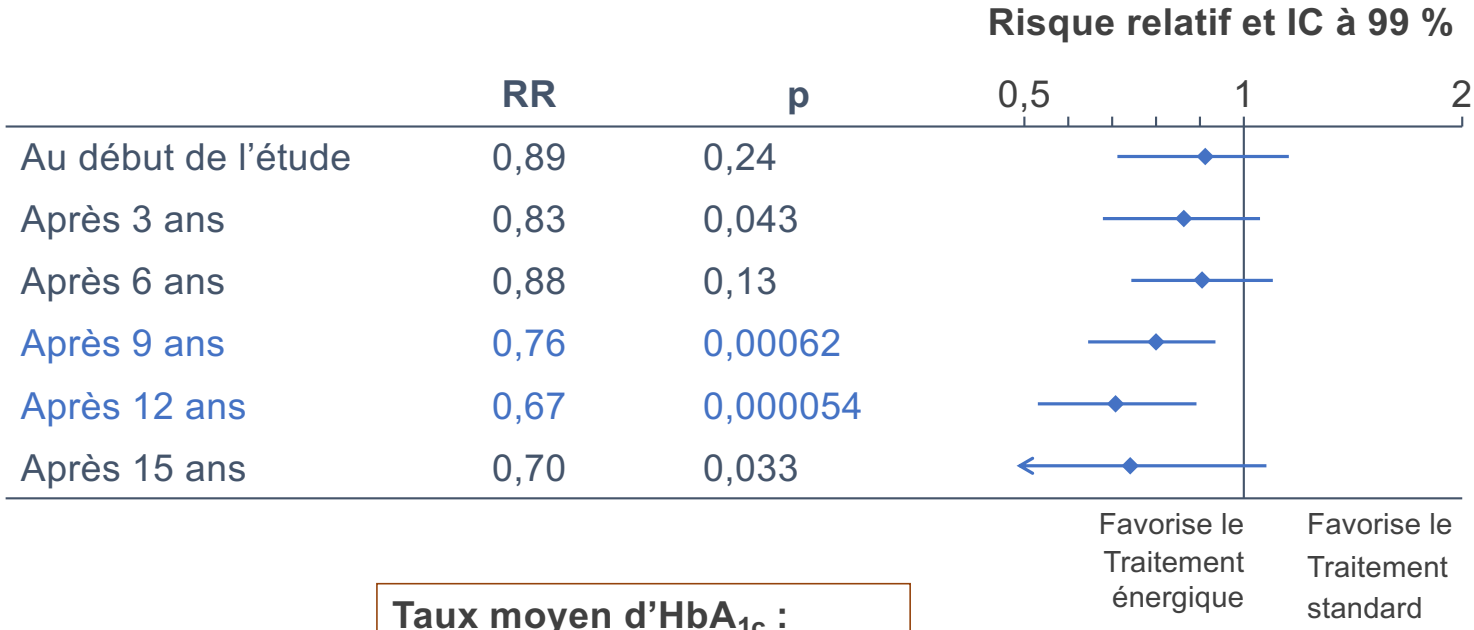
	Maîtrise glycémique plus énergique	Maîtrise glycémique moins énergique	Risque relatif (IC à 95 %)
Paramètre rénal primaire			
ACCORD	A1c 6.4% = 1.8%	A1c 7.5% = 2.2%	0,79 (0,69 à 0,90)
ADVANCE	A1c 6.5% = 0.9%	A1c 7.3% = 1.2%	0,77 (0,65 à 0,91)
UKPDS	A1c 7.0% = 1.2%	A1c 7.9% = 1.2%	0,98 (0,71 à 1,35)
VADT	A1c 6.9% = 0.5%	A1c 8.4% = 0.7%	0,70 (0,39 à 1,28)
Dans l'ensemble	**761/62 039 (1,2 %)**	**865/55 622 (1,6 %)**	**0,80 (0,72 à 0,88)**
I^2 = 0,0 %; p = 0,58			



Zoungas, S. et coll., *Lancet Diabetes Endocrinol.*, *5*, 2017, p. 431-437.

Étude UKPDS : microalbuminurie

Albumine urinaire > 50 mg/L



Taux moyen d'HbA_{1c} :
Traitement énergique : 7,0 %
Traitement standard : 7,9 %

UKPDS 33. *Lancet*, *352*, 1998, p. 837-853.

Cibles d'A1C

2018

≤6.5	Adultes avec diabète de type 2 afin de réduire le risque d'IRC et de rétinopathie **si à faible risque d'hypoglycémie***
≤7.0	**LA PLUPART DES ADULTES AVEC DIABÈTE DE TYPE 1 OU TYPE 2**
7.1 ↓ **8.5**	**7.1-8.0%**: Dépendance fonctionnelle* **7.1-8.5%:** • Hypoglycémie sévère récurrente et/ou non perception de l'hypoglycémie • Espérance de vie limitée • Personne âgée frêle et/ou avec démence**
Éviter A1C plus élevée pour minimiser le risque d'hyperglycémie symptomatique et les complications aiguës et chroniques	
Fin de vie	Mesure de l'A1C non recommandée. Éviter hyperglycémie symptomatique et toute hypoglycémie

* Selon la classe de médication anti-hyperglycémique utilisée et les caractéristiques de la personne

**. Voir le chapitre sur le Diabète et les personnes âgées

Cas clinique 2 :
Reprendre l'avantage: le contrôle métabolique

- Patient de 69 ans
- Diabète type 2 depuis 15 ans
- Sous iECA dose max, statine, metformine 850 mg bid
- DFG > 60, A1c 6.9
- TA 128/66, LDL-C 1.65

Dépister la néphropathie: Rein de plus facile

Néphropathie diabétique

=

RAC ≥2.0 mg/mmol

et / ou

DFG <60 mL/min/1.73 m^2

2018

2018 Diabetes Canada CPG – Chapter 29. Chronic Kidney Disease in Diabetes

Recommandations de Diabète Canada en matière de dépistage et de suivi des complications microvasculaires du diabète de type 2

	Premiers tests de dépistage	Suivi	Remarques
Néphropathie diabétique	RAC (sur un échantillon au hasard) et évaluation du DFGe lors du diagnostic	Tous les ans	
Rétinopathie diabétique	Examen réalisé par un optométriste ou un ophtalmologiste lors du diagnostic	S'il n'y a pas de rétinopathie ou qu'elle est légère : l'intervalle entre les suivis sera de un à deux ans	La fréquence des suivis doit être fonction de la gravité de la rétinopathie
Neuropathie diabétique	Dépistage au moment du diagnostic	Tous les ans	Au moyen d'un monofilament de 10 g ou d'un diapason de 128 Hz (sensibilité vibratoire)
Dysfonction érectile (DÉ)	Les hommes diabétiques doivent se soumettre régulièrement au dépistage de la DÉ avec collecte de leurs antécédents sexuels		

RAC = rapport albuminurie/créatininurie; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé

D'après les Lignes directrices de pratique clinique de 2018 de

Cas clinique 2 :
Reprendre l'avantage: le contrôle métabolique

- Patient de 69 ans
- Diabète type 2 depuis 15 ans
- Sous IECA dose max, statine, metformine 850 mg bid
- DFG > 60, RACu: 4.5, A1c 6.9
- TA 128/66, LDL 1.65

Examen régulier

- Évaluer le contrôle glycérique, l'état cardiovasculaire et rénal
- Dépister les complications (yeux, pieds, reins)
- Examiner l'efficacité, les effets secondaires, la sécurité et la capacité de prendre les médicaments prescrits
- Renforcer et soutenir les interventions comportementales saines

Si A1c PAS à la cible
et/ou
changement de l'état clinique

Ajuster
ou
faire progresser la thérapie

MCV ischémique, IRC ou IC OU Âge > 60 avec 2 facteurs de risque CV

Ajouter ou remplacer par un agent antihyperglycémiant avec des bienfaits cardio-rénaux démontrés

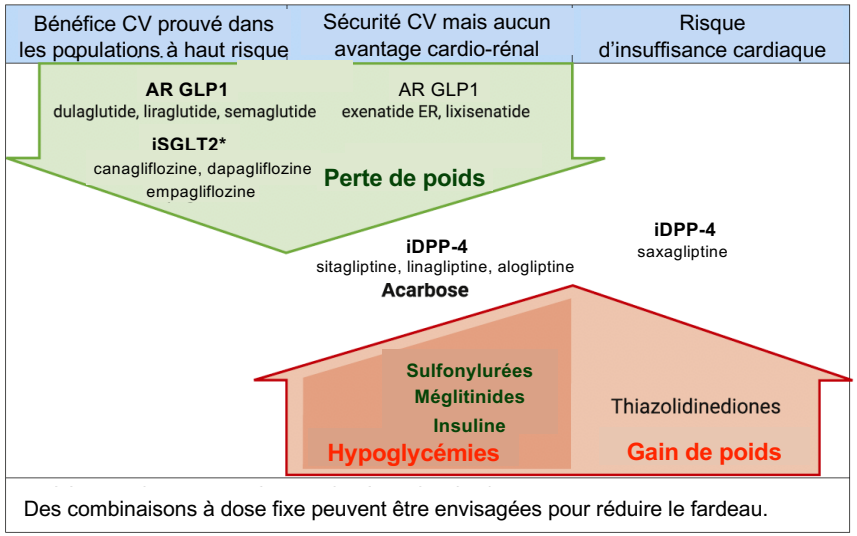
		Maladie cardiovasculaire ou rénale établie			> 60 ans avec 2 facteurs de risque CV
		MCV ischémique	IRC	Insuffisance Cardiaque	
Risques les plus réduits dans les essais cliniques	ÉCVM	**AR GLP1 ou iSGLT2***	**iSGLT2* ou AR GLP1**		**AR GLP1**
	Hospitalisations pour insuffisance cardiaque	**iSGLT2***	**iSGLT2***	**iSGLT2*** (et réduit la mortalité CV)	**iSGLT2***
	Progression de la néphropathie	**iSGLT2***	**iSGLT2***		**iSGLT2***

Niveau de preuve le plus élevé: Grade A | Grade B | Grade C ou D

* Initier seulement si DFGe > 30 ml/min/1.73m²

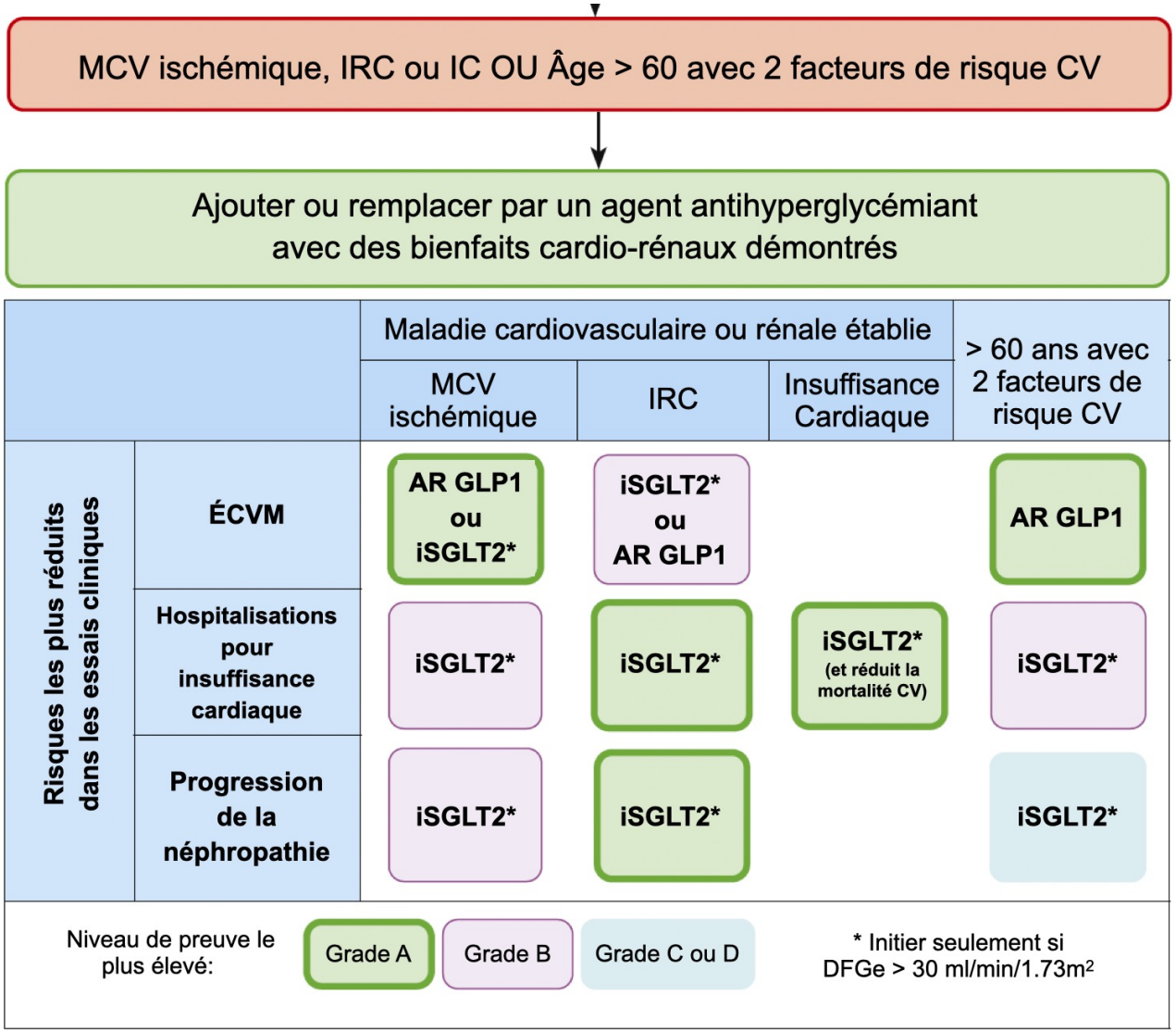
A1c au-dessus de la cible et réduction de la glycémie requise

Ajouter ou remplacer par un agent antihyperglycémiant selon les priorités cliniques.
Commencer l'insuline pour l'hyperglycémie symptomatique et/ou la décompensation métabolique

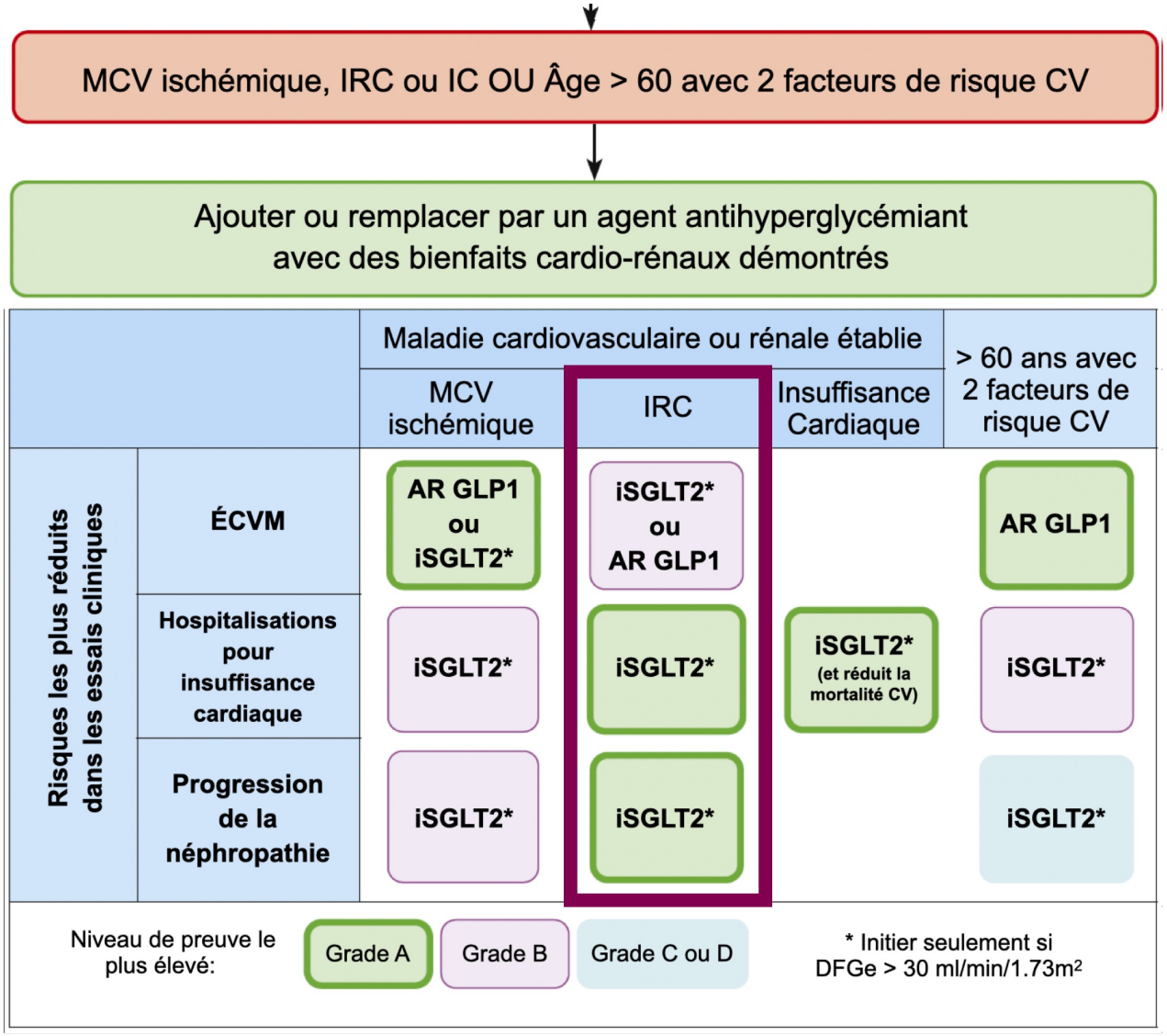


Des combinaisons à dose fixe peuvent être envisagées pour réduire le fardeau.

CPG2020: Lipscombe L et al. Canadian Journal of Diabetes 44: 575-91, 2020.



CPG2020: Lipscombe L et al. Canadian Journal of Diabetes 44: 575-91, 2020.



CPG2020: Lipscombe L et al. Canadian Journal of Diabetes 44: 575-91, 2020.

Patient avec maladie rénale chronique

MCV ischémique, IRC ou IC OU Âge > 60 avec 2 facteurs de risque CV

↓

Ajouter ou remplacer par un agent antihyperglycémiant avec des bienfaits cardio-rénaux démontrés

		Maladie cardiovasculaire ou rénale établie			> 60 ans avec 2 facteurs de risque CV
		MCV ischémique	IRC	Insuffisance Cardiaque	
Risques les plus réduits dans les essais cliniques	ÉCVM	AR GLP1 ou iSGLT2*	iSGLT2* ou AR GLP1		AR GLP1
	Hospitalisations pour insuffisance cardiaque	iSGLT2*	iSGLT2*	iSGLT2* (et réduit la mortalité CV)	iSGLT2*
	Progression de la néphropathie	iSGLT2*	iSGLT2*		iSGLT2*

Niveau de preuve le plus élevé: Grade A | Grade B | Grade C ou D

* Initier seulement si DFGe > 30 ml/min/1.73m²

	Inhibiteurs du SGLT2			Agonistes des récepteurs GLP-1			
	Empa-gliflozine	Cana-gliflozine	Dapa-gliflozine	Lira-glutide	Semaglutide S/C	Semaglutide oral	Dulaglutide
	Jardiance	Invokana	Forxiga	Victoza	Ozempic	Rybelsus	Trulicity
Étude	EMPA-KIDNEY	CREDENCE	DAPA-CKD	LEADER	SUSTAIN-6	PIONEER-6	REWIND
Population	N=6609	N=4401	N=4304	N=9540 MCV 80%	N=3297 MCV 80%	N=3183 MCV 85%	N=9901 MCV 31%
Durée	2.0 ans	2.6 ans	2.4 ans	3.8 ans	2.0 ans	1.3 ans	5.4 ans
ÉCVM	x	↓20%	↓31% Mortalité totale	↓11% < 30 ml/min	↓27% < 30 ml/min		↓27% Micro/macro-albuminurie
HIC	x	↓39%	↓29% Décès CV ou HIC				
RÉNAL	28%	↓30%	↓39%				

Diabète ↓36%
Sans diabète ↓50%

CPG2020: Lipscombe L et al. Canadian Journal of Diabetes 44: 575-91, 2020.
EMPAREG Outcome: Zinman B et al. NEJM 373:2117-2128, 2015. CREDENCE: Perkovic V et al. NEJM 380: 2295-2306, 2019 DAPA-CKD : Heerspink HJL et al. NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
LEADER: Marso SP et al. NEJM 375: 211-322, 2016. SUSTAIN-6: Marso SP et al. NEJM 375: 1834-44, 2016. PIONEER-6: Husain M et al. NEJM 381: 841-51, 2019.
REWIND: Gerstein HC et al. The Lancet June 2019 DOI: 10.1016/SO REWIND: Colhoun H et al. Poster EASD2020

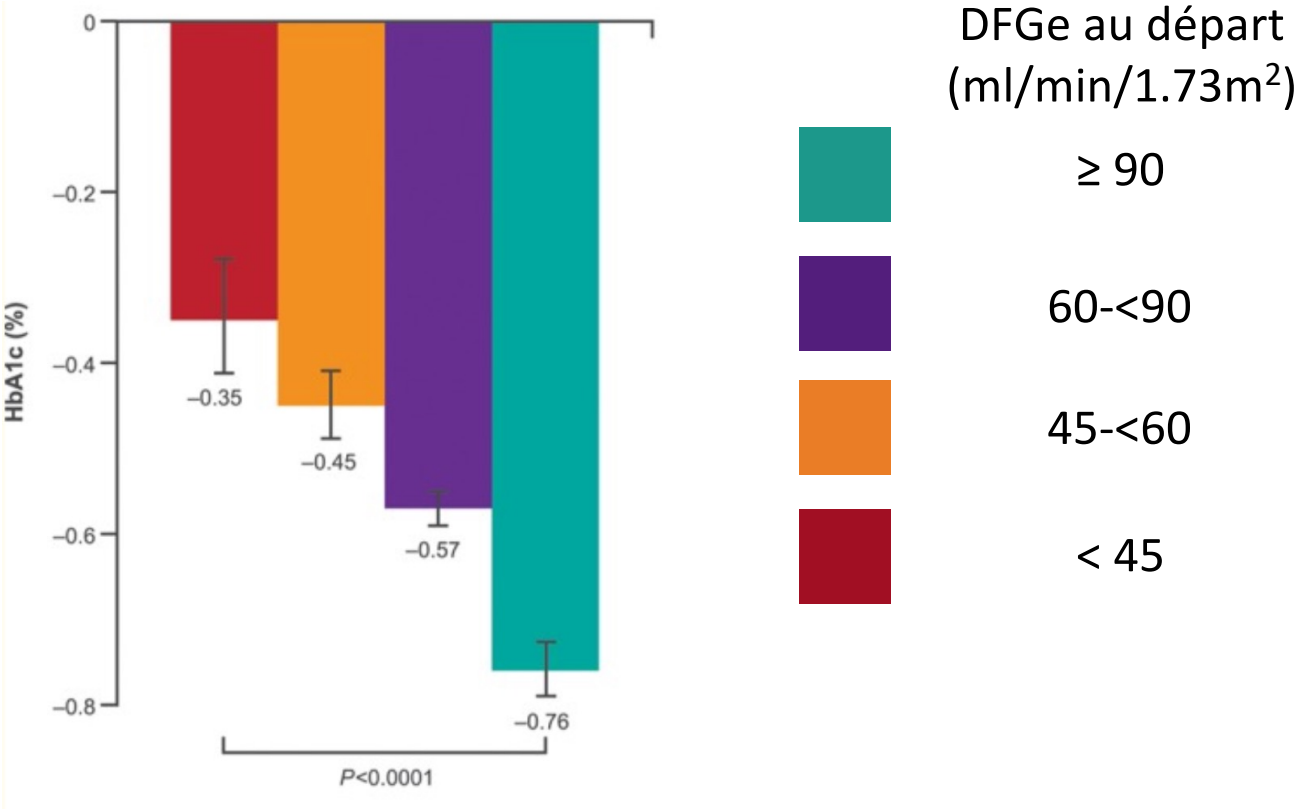
Point pratique: Si votre patient a un DFGe entre 30 et 60 ml/min ou une microalbuminurie, un AR GLP-1 et/ou un iSGLT2 devrait être débuté, indépendamment de l'A1c.

Quel changement !

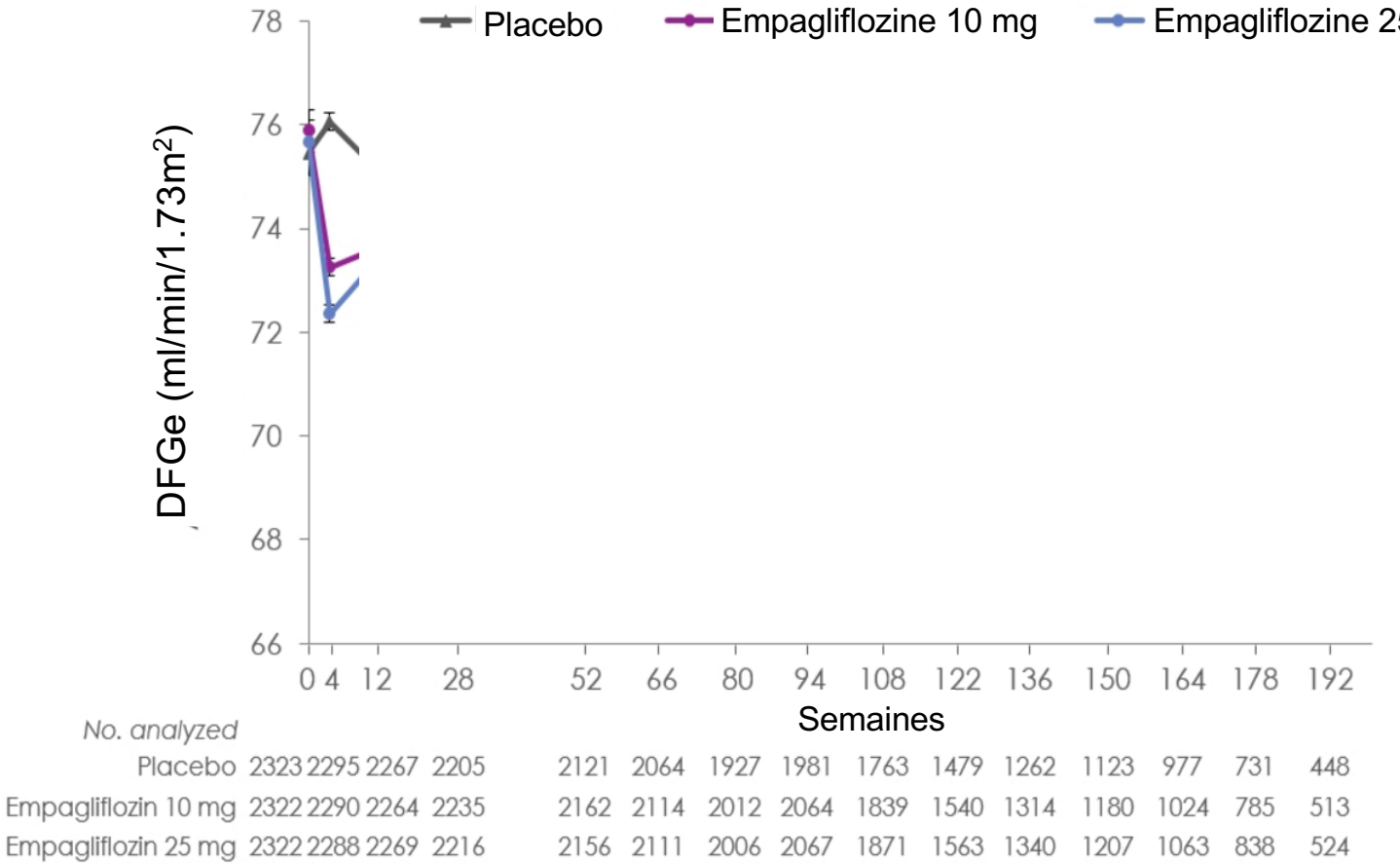
Il n'y a pas si longtemps, on vous disait de ne PAS commencer un iSGLT2 si le DFGe était < 60...

Réduction de l'A1c en fonction du DFGe

DFGe bas = moins de glucosurie = efficacité moindre



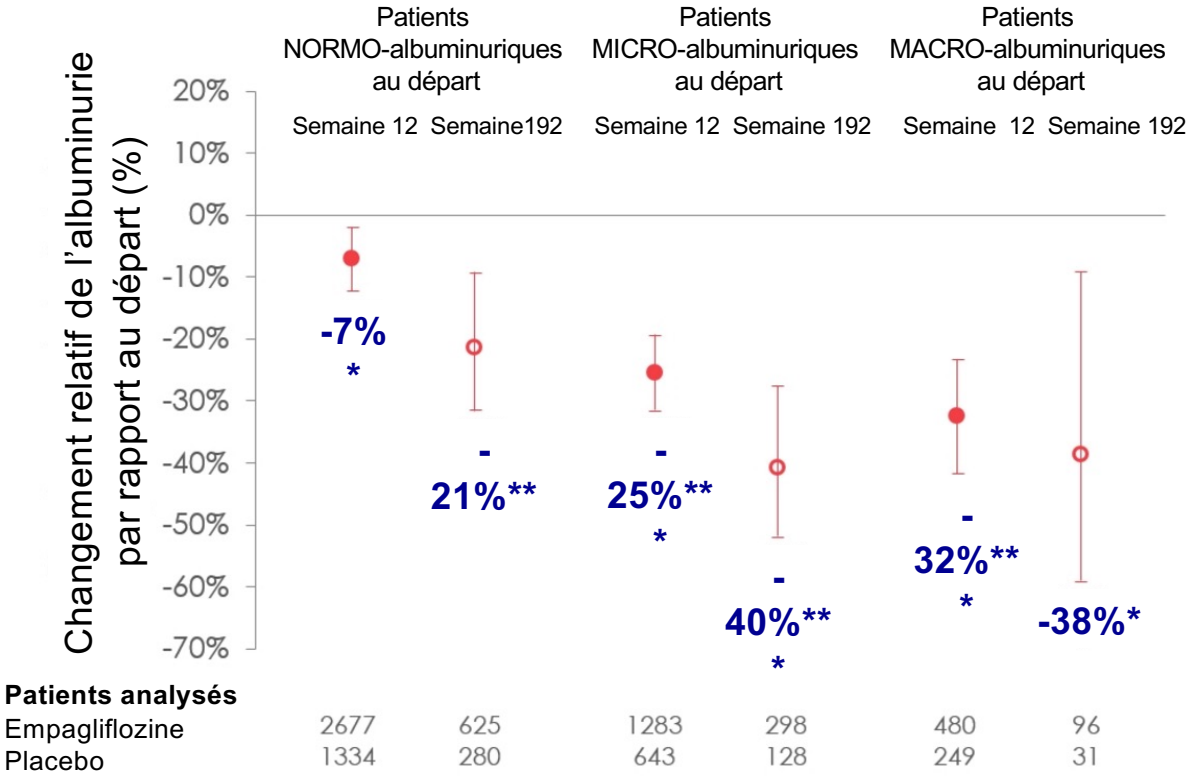
Étude EMPAREG Outcome: Évolution du DFGe



EMPAREG Outcome: Zinman B. Et al. NEJM 373:2117-2128, 2015

© AstraZeneca 2018

Étude EMPAREG Outcome:
Évolution de l'albuminurie à 12 et 192 semaines



MMRM in the treated set (OC-AD). Normoalbuminuria: UACR <30 mg/g; microalbuminuria: UACR ≥30 to ≤300 mg/g; macroalbuminuria: UACR >300 mg/g.
*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 for difference vs placebo.

EMPA-REG OUTCOME®

EMPAREG Outcome: Zinman B. Et al. NEJM 373:2117-2128, 2015

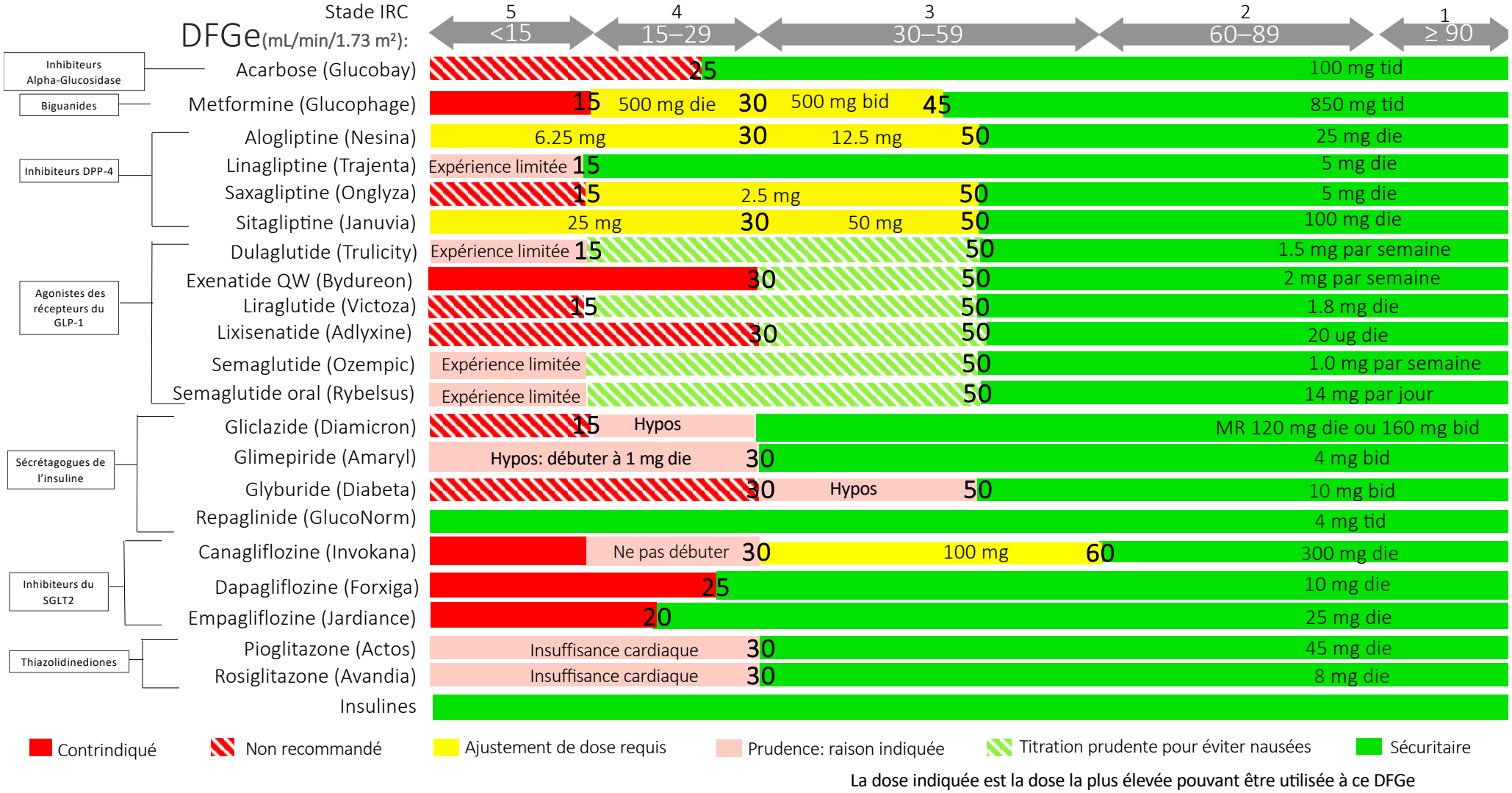
© AstraZeneca 2018

Cas clinique 2 :
Reprendre l'avantage: le contrôle métabolique

- Patient de 86 ans
- Diabète type 2 depuis 33 ans
- Sous IECA dose max, statine, metformine 850 mg bid, sitagliptine 50 mg die, gliclazide MR 60 mg die
- DFG 32, RACu: 34.5, A1c 7.7%
- TA 138/76, LDL 1.95

Agents anti-hyperglycémiants et insuffisance rénale

Yale JF, version Février 2021
www.dryale.ca



La dose indiquée est la dose la plus élevée pouvant être utilisée à ce DFGe

Cas clinique 2 :
Reprendre l'avantage: le contrôle métabolique

- Patient de 66 ans
- Diabète type 2 depuis 33 ans, maladie coronarienne
- Sous IECA dose max, bisoprolol, statine, ASA,
  - metformine 850 mg bid, sitagliptine 100 mg die, gliclazide MR 60 mg die,
  - empagliflozine 25 mg die
- DFG >60, RACu: 34.5, A1c 7.7%
- TA 138/76, LDL 1.95

Cas clinique 2 :
Reprendre l'avantage: le contrôle métabolique

- Patient de 70 ans
- Diabète type 2 depuis 23 ans
- Sous IECA dose max, statine
  - metformine 850 mg bid, gliclazide MR 120 mg die, canagliflozine 300 mg die
  - semaglutide 1.0 mg sc par semaine
- DFG >60, RACu: 7.5, A1c 7.7%
- TA 128/76, LDL 1.95