



Utilité des iSGLT2

Stavroula Christopoulos,
MD, CSPQ, FRCPC

Conflits d'intérêt

Nom du conférencier: Stavroula Christopoulos, MD, CSPQ, FRCPC

Endocrinologue, Hôpital Général Juif

- **Honoraires et Comités consultatifs:** Janssen, Lilly, BI, Astra Zeneca, Abbott, Novo Nordisk, Amgen

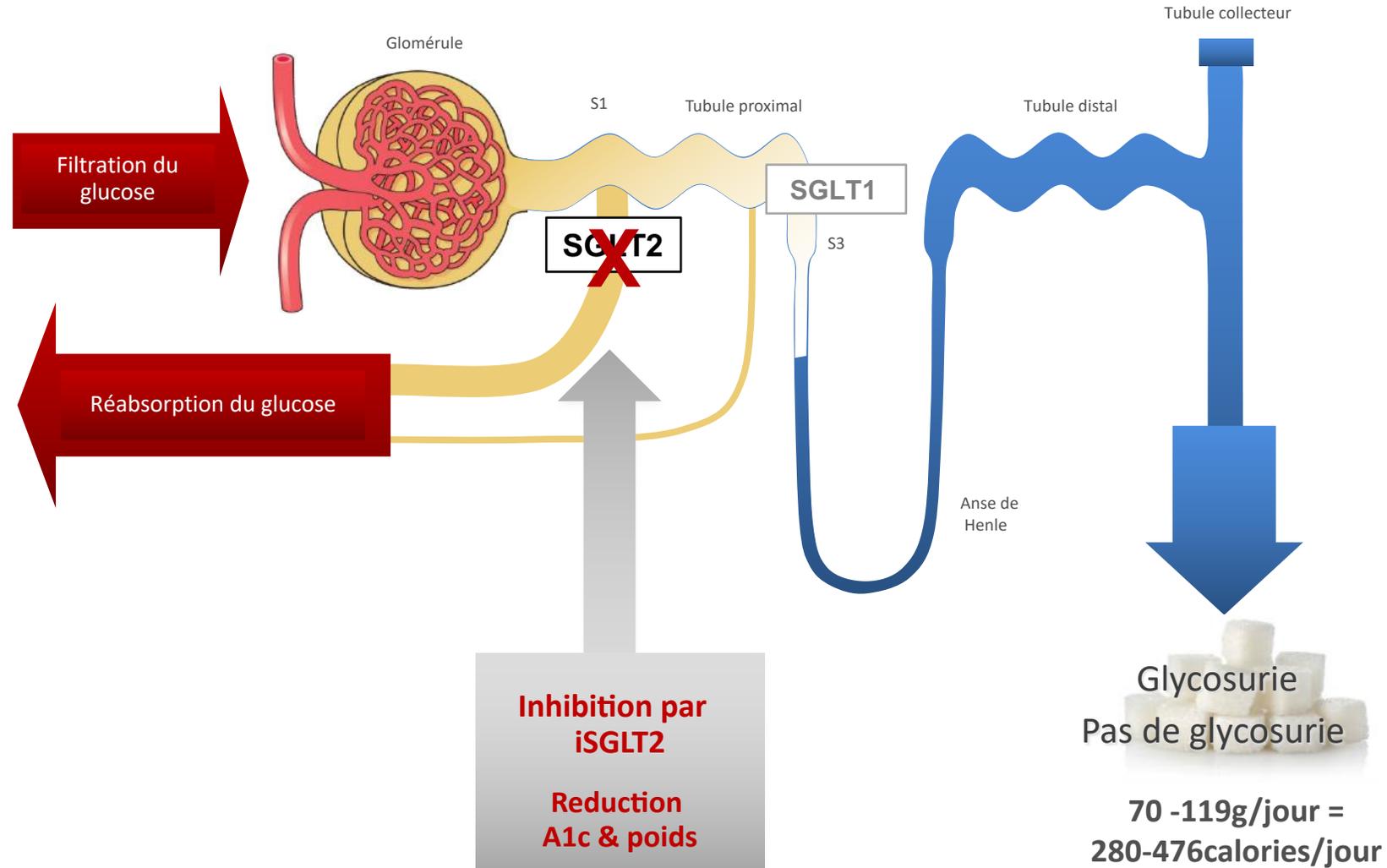
Objectifs

- Connaître les indications de ce traitement
- Revoir leurs effets sur les paramètres glycémiques, le poids, la tension artérielle et la réduction des événements CV
- Cibler les patients types pour cette classe de médicament



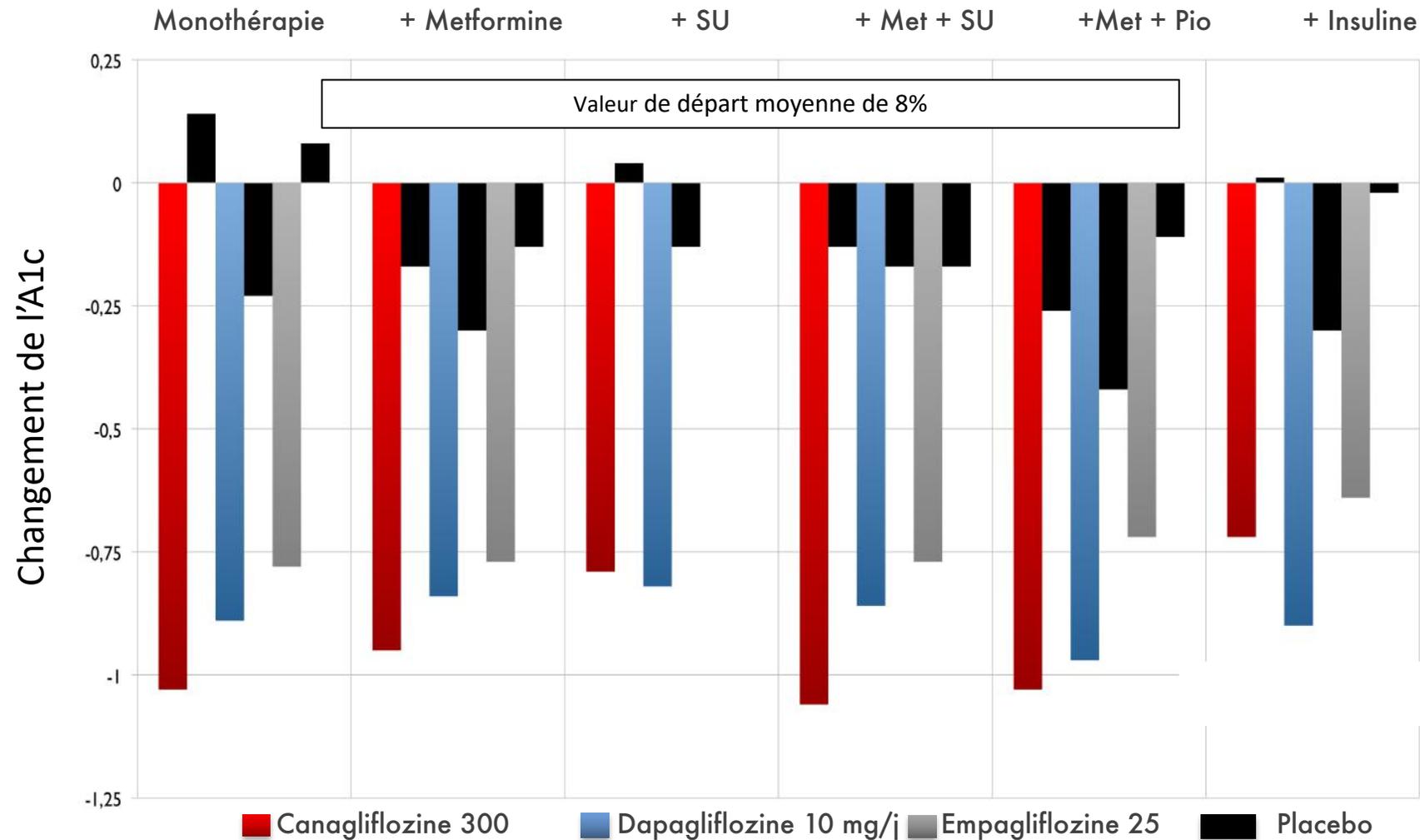
Les effets
métaboliques ●
des iSGLT2

Mécanisme d'action des inhibiteurs SGLT2



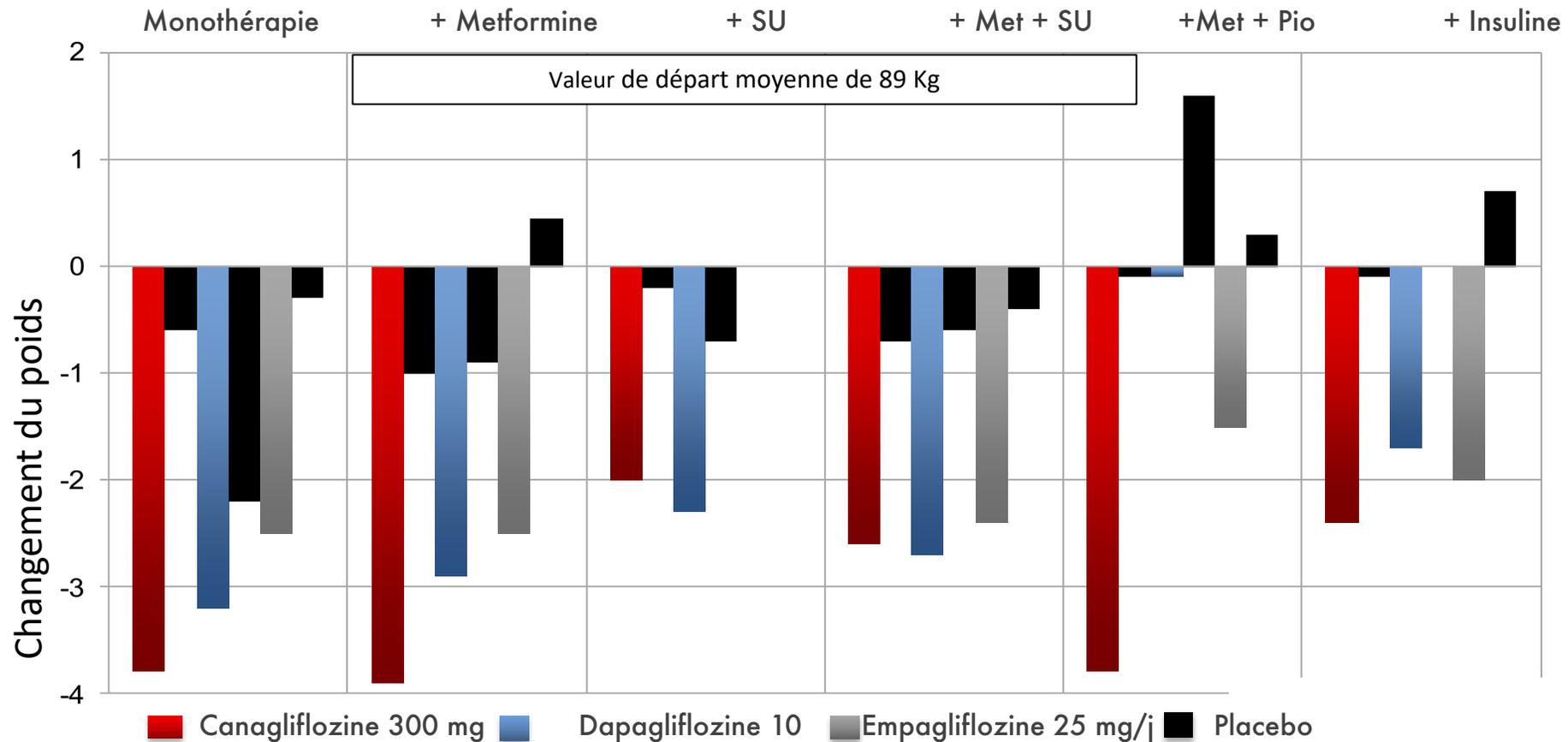
EFFETS des INHIBITEURS du SGLT2 sur l'A1c

L'A1C diminue de 0.6 à 1.1% (0.5 à 1.2% par rapport au placebo)



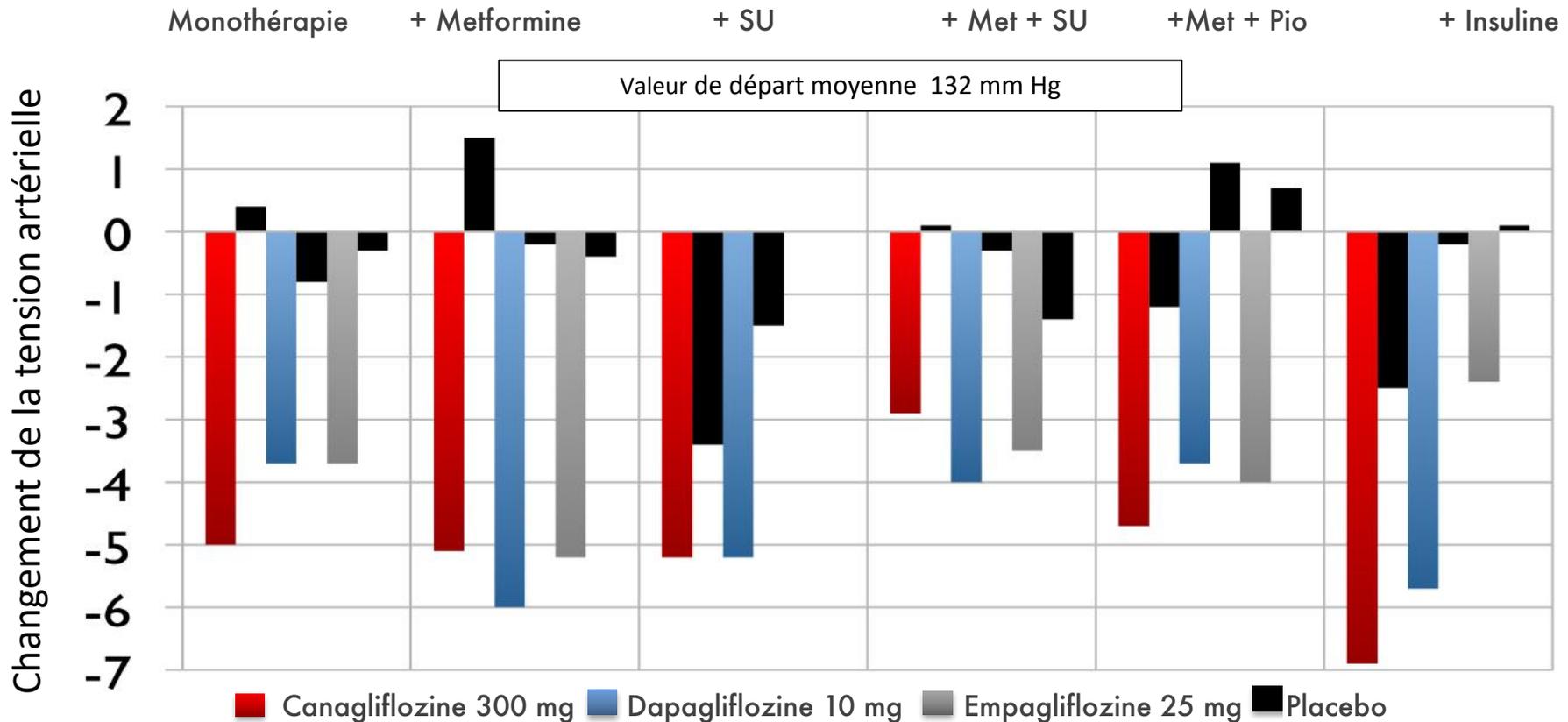
EFFETS des INHIBITEURS du SGLT2 sur le POIDS

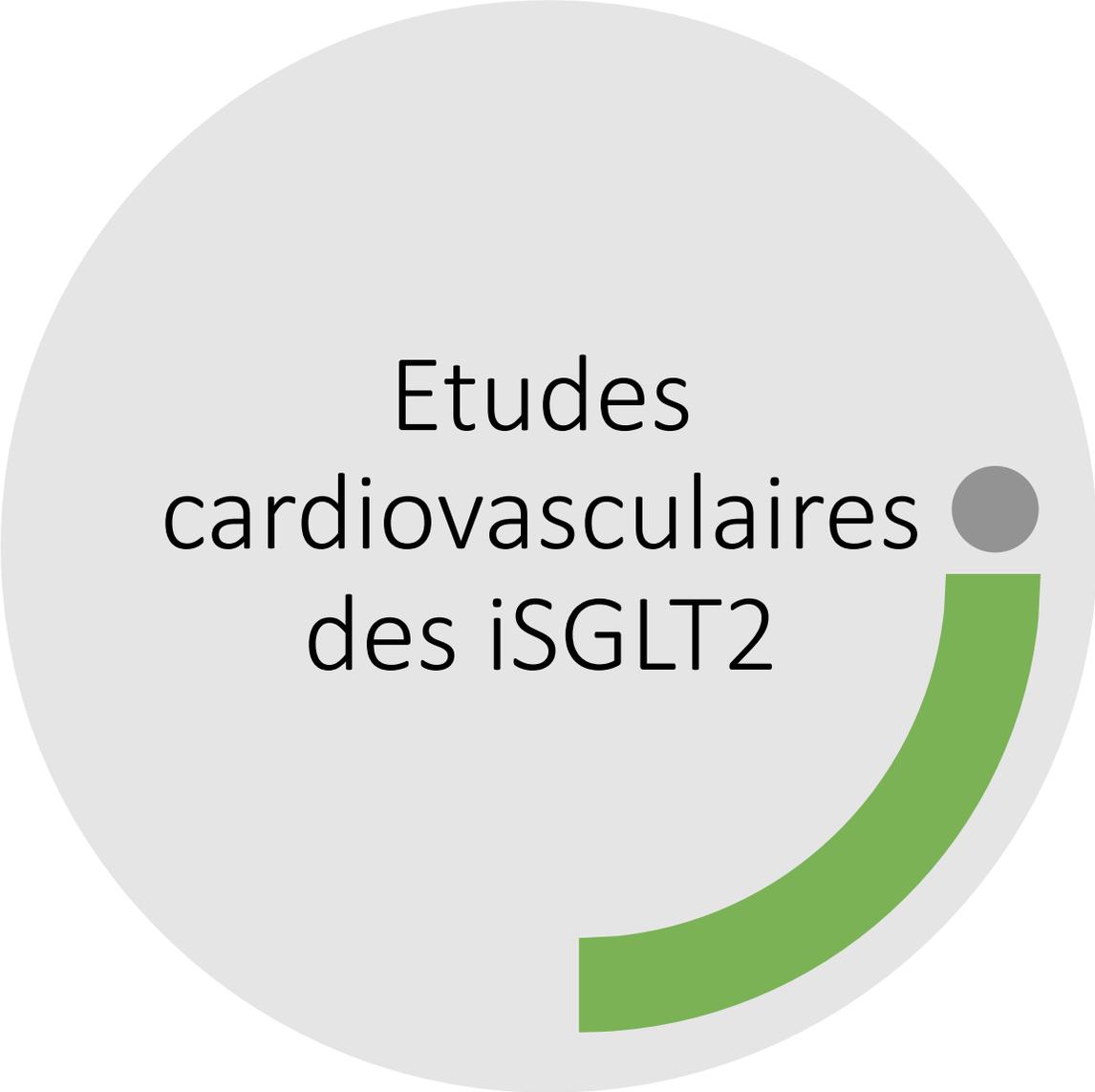
Le poids diminue de 0.1 à 3.9 Kg (1.0 à 3.7 Kg par rapport au placebo)



EFFETS des INHIBITEURS du SGLT2 sur la TA systolique

TA systolique diminuée de 2.4 à 6.9 mm Hg (1.7 à 6.6 par rapport au placebo)





Etudes
cardiovasculaires
des iSGLT2

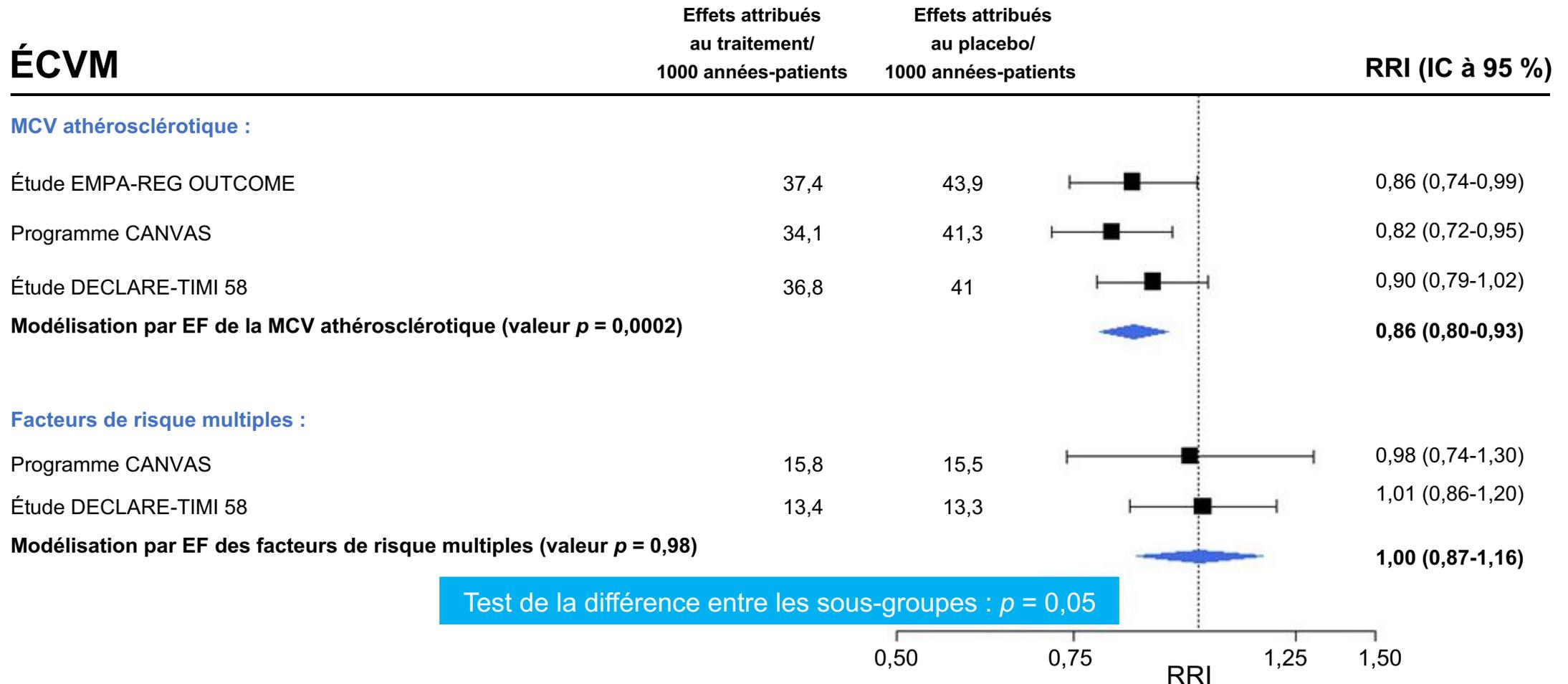
Les essais sur les effets CV d'inhibiteurs du SGLT2 en présence de diabète

Nom de l'étude	Médicament	% <u>SANS</u> MCV clinique*	Paramètre principal, RRI (IC à 95 %)	Paramètres secondaires, RRI (IC à 95 %, valeur-p)			
				Décès d'origine CV	IM non mortel	AVC non mortel	hIC
EMPA-REG OUTCOME ¹	Empagliflozine	0	ECIM 0,86 (0,74-0,99, p=0.04)	0,62 (0,49-0,77, p<0.001,)	N.S.	N.S.	0,65 (0,50-0,85, p=0.002)
CANVAS ²	Canagliflozine	34,4 %	ECIM 0,86 (0,75-0,97, p=0.02)	N.S.	N.S.	N.S.	0,67 (0,52-0,87, valeur p non indiquée)
DECLARE ³	Dapagliflozine	59,4 %	hIC/mortalité d'origine CV 0,83 (0,73-0,95, p=0.005,)	N.S.	N.S.	N.S.	0,73 (0,61-0,88, valeur p non indiquée)
			ECIM 0,93 (0,84-1,03, p=0.17)				

AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; ECIM : événements cardiovasculaires indésirables majeurs (IM, AVC, décès d'origine CV); IC : intervalle de confiance; hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IM : infarctus du myocarde; N.S. : non significatif; RRI : rapport des risques instantanés; SGLT2 : cotransporteur du glucose-sodium de type 2

1. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117-28; 2. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644-57; 3. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347-57.

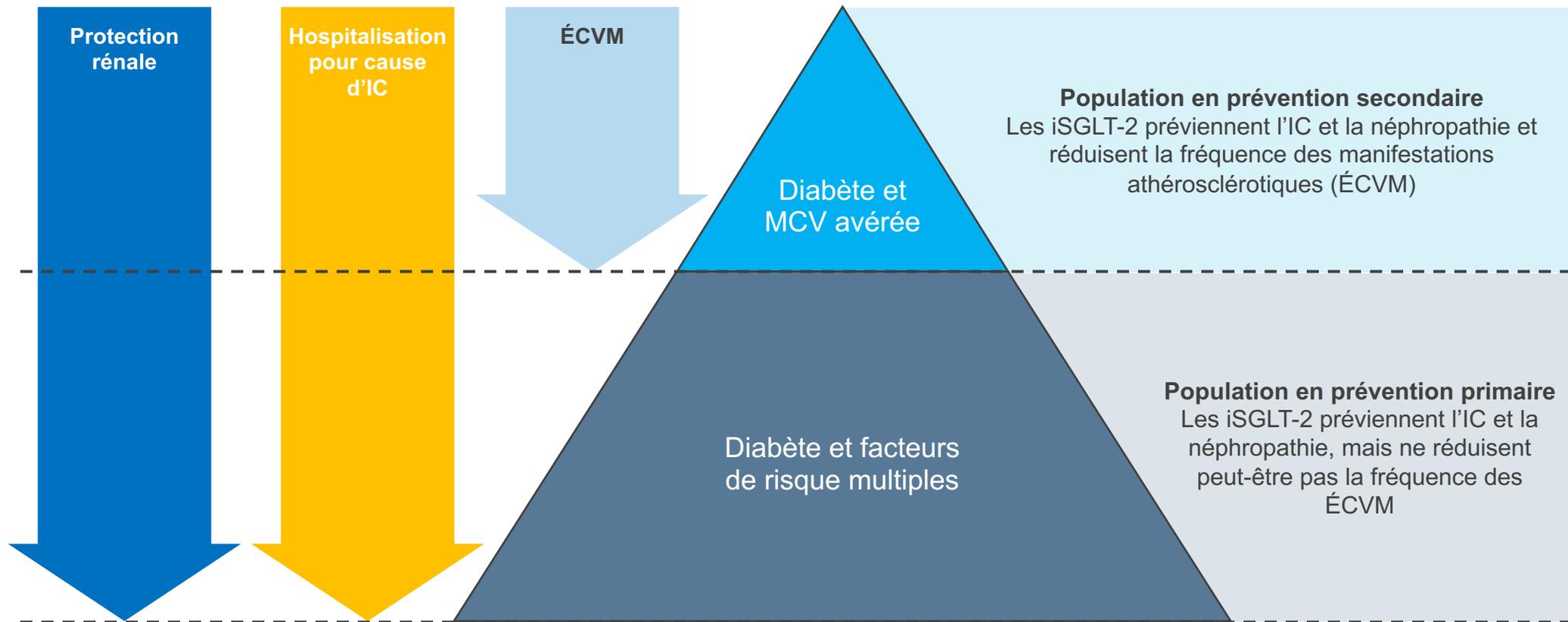
Méta-analyse des études sur les effets CV des iSGLT-2 : ÉCVM selon la présence d'une MCV athérosclérotique



CV : cardiovasculaires; ÉCVM : événements cardiovasculaires majeurs; EF : éléments finis; IC : intervalle de confiance; iSGLT-2 : inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2; MCV : maladie cardiovasculaire;
RRI : rapport des risques instantanés
Zelniker TA et coll. *Lancet* 2018;Nov 10 [diffusion en ligne avant l'impression].

Bienfaits cardiorénaux des iSGLT-2 chez différents types de patients atteints de diabète de type 2

Efficacité cardiorénale des iSGLT-2





Etudes
rénales
des iSGLT2

Deux essais sur les iSGLT2 comportant des critères principaux d'évaluation de la fonction rénale sont terminés

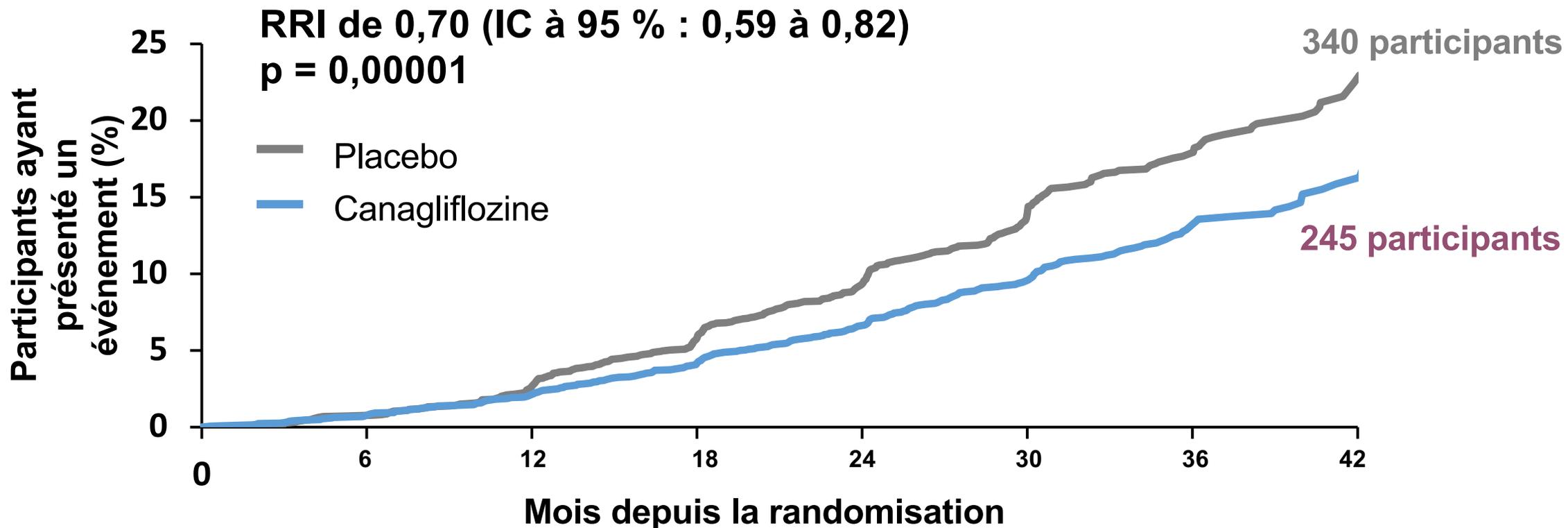
	CREDESCENCE^{1,2}	DAPA-CKD³	EMPA-KIDNEY⁴
N^{bre} de patients	4 401	4 000	5 000
Groupes de traitement	CANA à 100 mg vs PBO	DAPA (à 5 ou 10 mg) vs PBO	EMPA vs PBO
Population de patients	MRC + DT2 <u>Doivent</u> prendre la dose maximale approuvée ou tolérée d'un IECA/ARA	MRC ± DT2 <u>Doivent</u> prendre la dose maximale approuvée d'un IECA/ARA si non-médicalement contrindiqué	MRC ± DT2 <u>Doivent</u> prendre les doses cliniquement appropriées d'un IECA/ARA sauf si non-toléré ou non-indiqué
Critères d'inclusion liés à la fonction rénale (DFGe : mL/min/1,73 m²)	DFGe ≥ 30 à < 90 ET RAC urinaire > 33,9 mg/mmol 60 % doivent présenter un DFGe ≥ 30 à < 60	DFGe ≥ 25 à < 75 ET RAC urinaire ≥ 22,6 mg/mmol	DFGe ≥ 20 à < 45 OU DFGe ≥ 45 à < 90 et RAC urinaire ≥ 22,6 mg/mmol
Principaux critères d'évaluation	Composite : MRT, doublement du taux de créatinine sérique, décès d'origine CV ou rénale	Composite : Déclin soutenu du DFGe ≥ 50 %, MRT, décès d'origine CV ou rénale	Composite : Décès d'origine CV, progression de la maladie rénale (MRT, décès d'origine rénale ou déclin soutenu du DFGe ≥ 40 %)
Début	2014	2017	2018
Fin	Terminé : Fin hâtive en raison de l'atteinte du critère d'évaluation principal	Terminé : Fin hâtive en raison de l'atteinte du critère d'évaluation principal	2022

CANA : canagliflozine; DAPA : dapagliflozine; DT2 : diabète de type 2; EMPA : empagliflozine; PBO : placebo

MRC : maladie rénale chronique; MRT : maladie rénale terminale; RAC : rapport albumine/créatinine

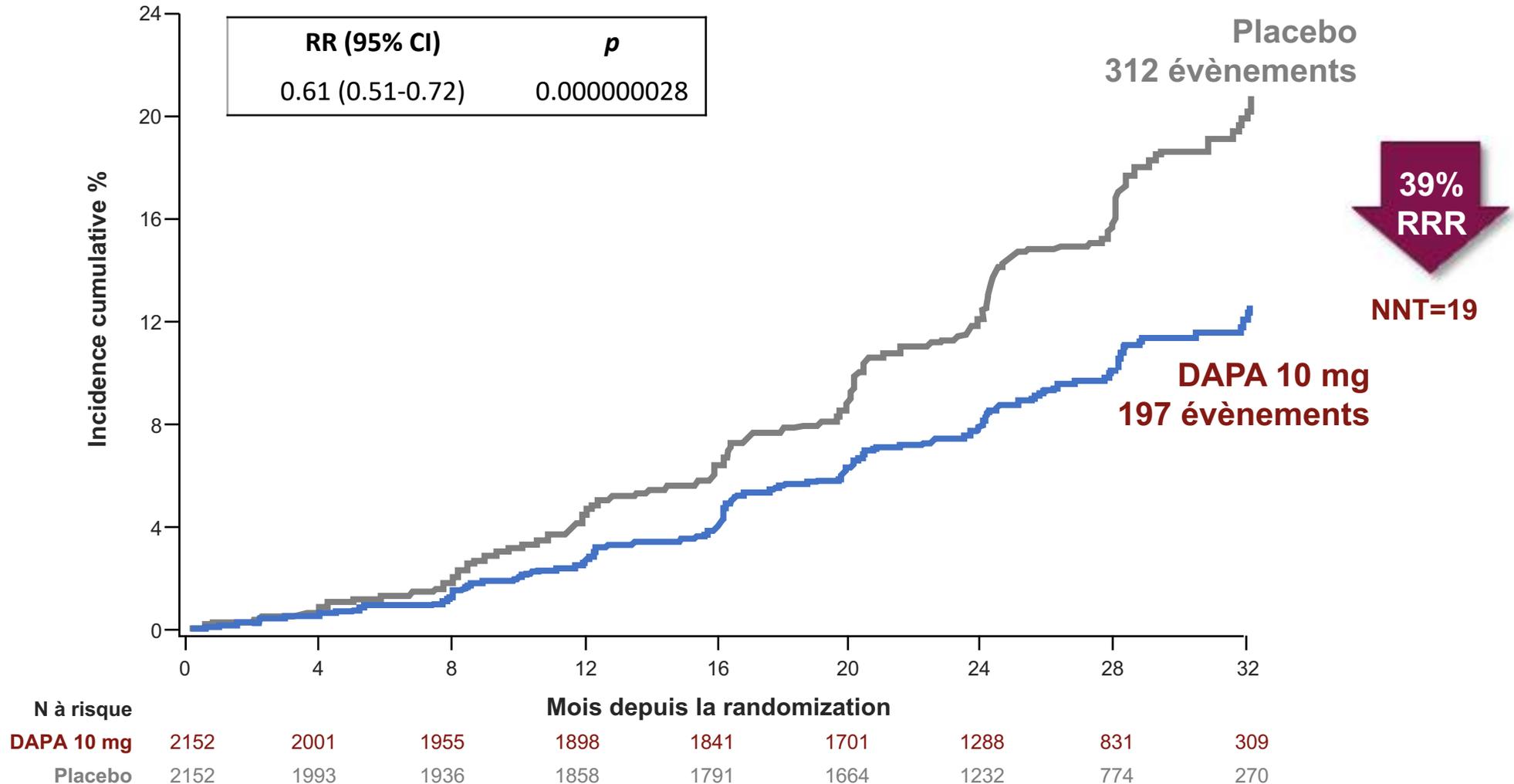
1. Perkovic *et al.*, *N Engl J Med* 2019, DOI: 10.1056/NEJMoa1811744; 2. Jardine MJ *et al.*, *Am J Nephrol* 2017;46:462–472; 3. N° d'id. de ClinicalTrials.gov : NCT03036150; 4. N° d'id. de ClinicalTrials.gov : NCT03594110.

CREDESCENCE: Critère d'évaluation principal est le Critère composite : MRT, doublement du taux de créatinine et décès d'origine CV ou rénale



Nbre à risque	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	2 199	2 178	2 132	2 047	1 725	1 129	621	170
Canagliflozine	2 202	2 181	2 145	2 081	1 786	1 211	646	196

DAPA CKD: Issue primaire Composée est Déclin soutenu de DFGe $\geq 50\%$, MRT, décès de cause rénale ou CV

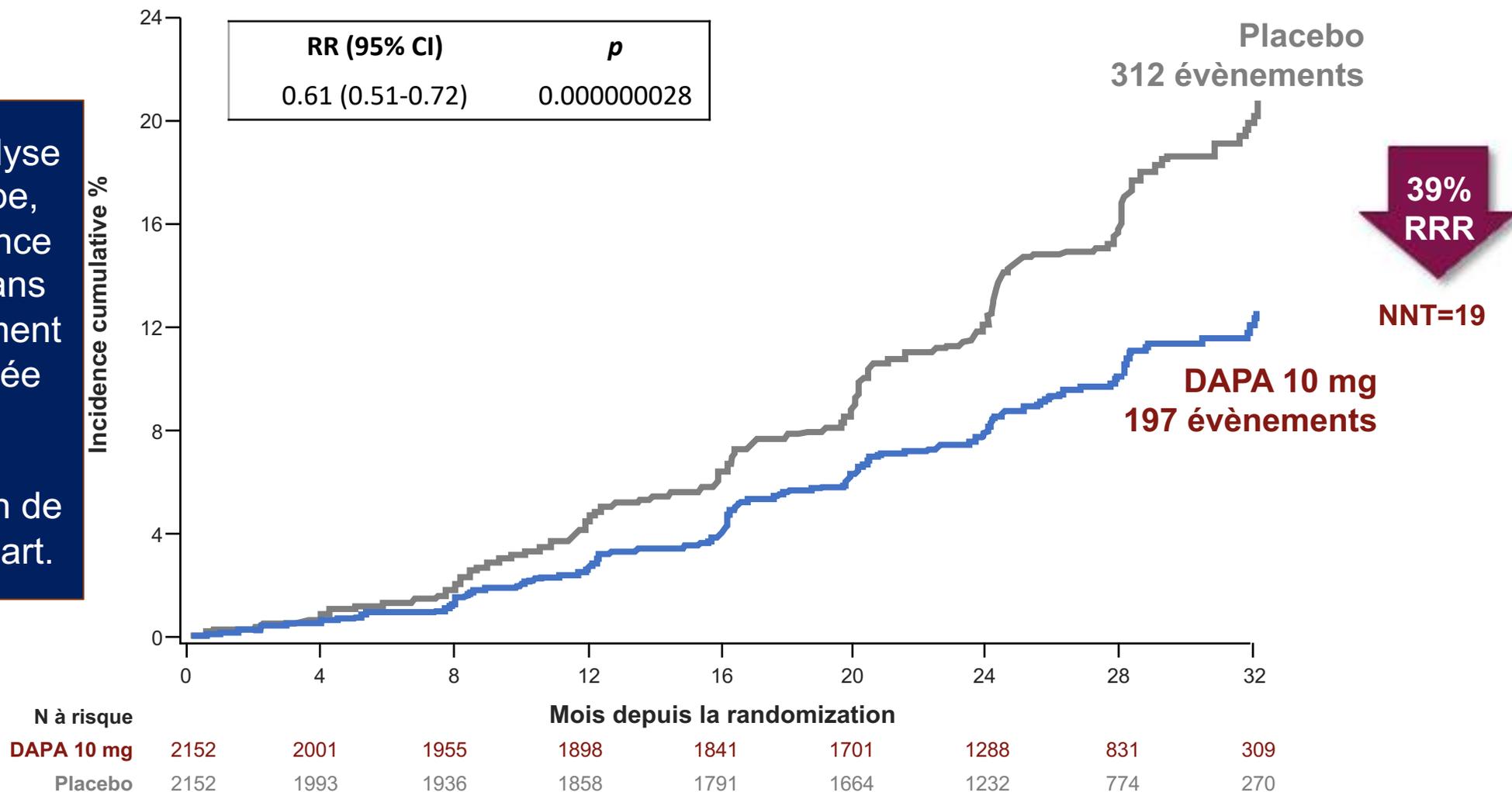


^aMRT définie comme un besoin pour dialyse de maintenance (péritonéale ou hémodyalyse) four au moins 28 jours et transplantation rénale ou un DFGe soutenu $<15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ pour au moins 28 jours. Le décès de cause rénale est défini comme un décès du à la MRT lorsque la dialyse était suspendue pour quelconque raison.² DAPA = dapagliflozine; DFGe = Débit de filtration glomérulaire estimé; MRT = Maladie rénale terminale; RR = Rapport de risque; NNT = Nombre nécessaire pour traiter; RRR = réduction du risque relatif

1. Heerspink HJL. Présenté à: ESC Congress – The Digital Experience; 29 août – 1 septembre 2020. 2. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274–282.

DAPA CKD: Issue primaire Composée est Déclin soutenu de DFGe $\geq 50\%$, MRT, décès de cause rénale ou CV

NB: Dans l'analyse de sous-groupe, aucune différence significative dans l'effet du traitement n'a été observée chez les personnes atteintes ou non de diabète au départ.



^aMRT définie comme un besoin pour dialyse de maintenance (péritonéale ou hémodyalyse) four au moins 28 jours et transplantation rénale ou un DFGe soutenu $<15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ pour au moins 28 jours. Le décès de cause rénale est défini comme un décès du à la MRT lorsque la dialyse était suspendue pour quelconque raison.² DAPA = dapagliflozine; DFGe = Débit de filtration glomérulaire estimé; MRT = Maladie rénale terminale; RR = Rapport de risque; NNT = Nombre nécessaire pour traiter; RRR = réduction du risque relatif

1. Heerspink HJL. Présenté à: ESC Congress – The Digital Experience; 29 août – 1 septembre 2020. 2. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274–282.

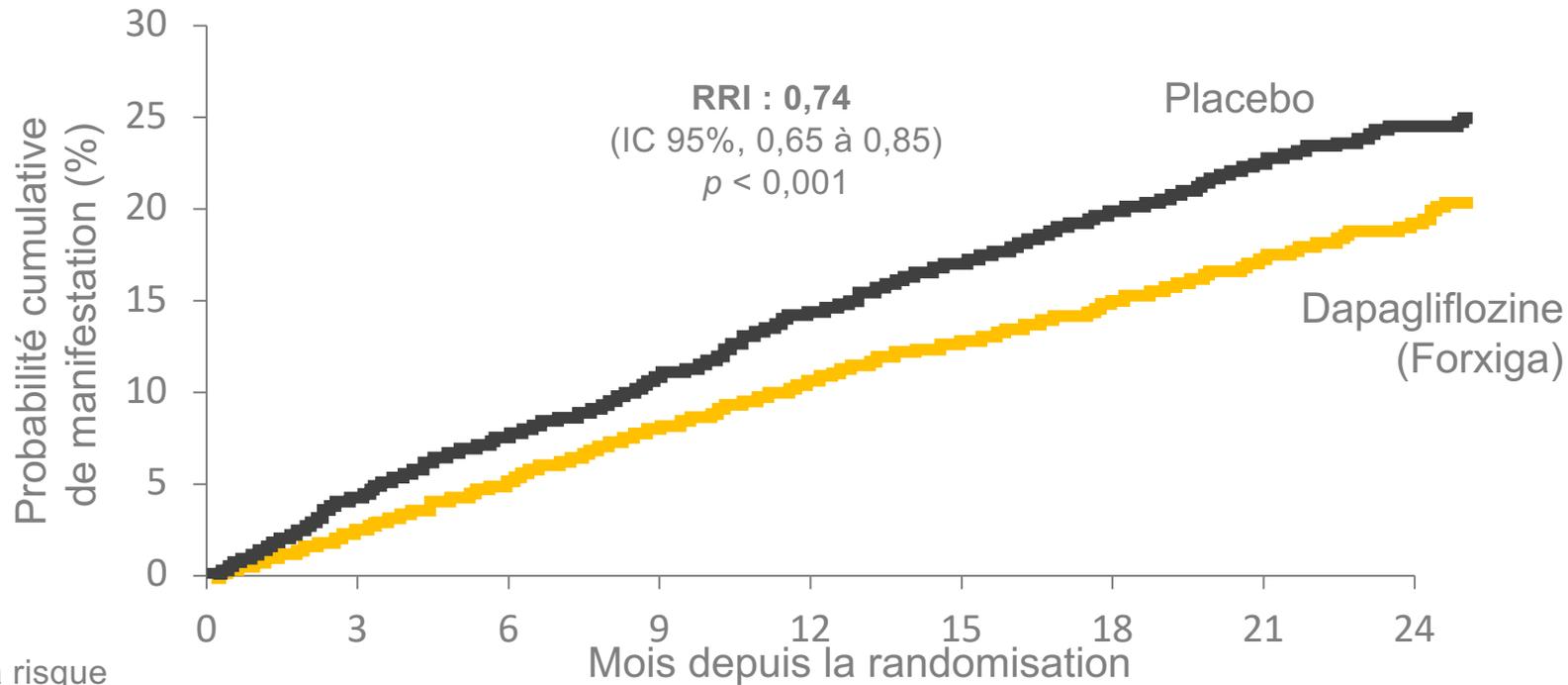


Etudes sur
l'insuffisance
cardiaque
des iSGLT2



Dapagliflozine chez les patients atteints IC +/- diabète (étude DAPA-HF) : paramètre primaire

1^{er} épisode d'aggravation de l'IC ou décès d'une cause CV



Nombre à risque

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

NB: Dans l'analyse de sous-groupe, aucune différence significative dans l'effet du traitement n'a été observée chez les personnes atteintes ou non de diabète au départ.

CV : cardiovasculaire; RRI : rapport des risques instantanés.

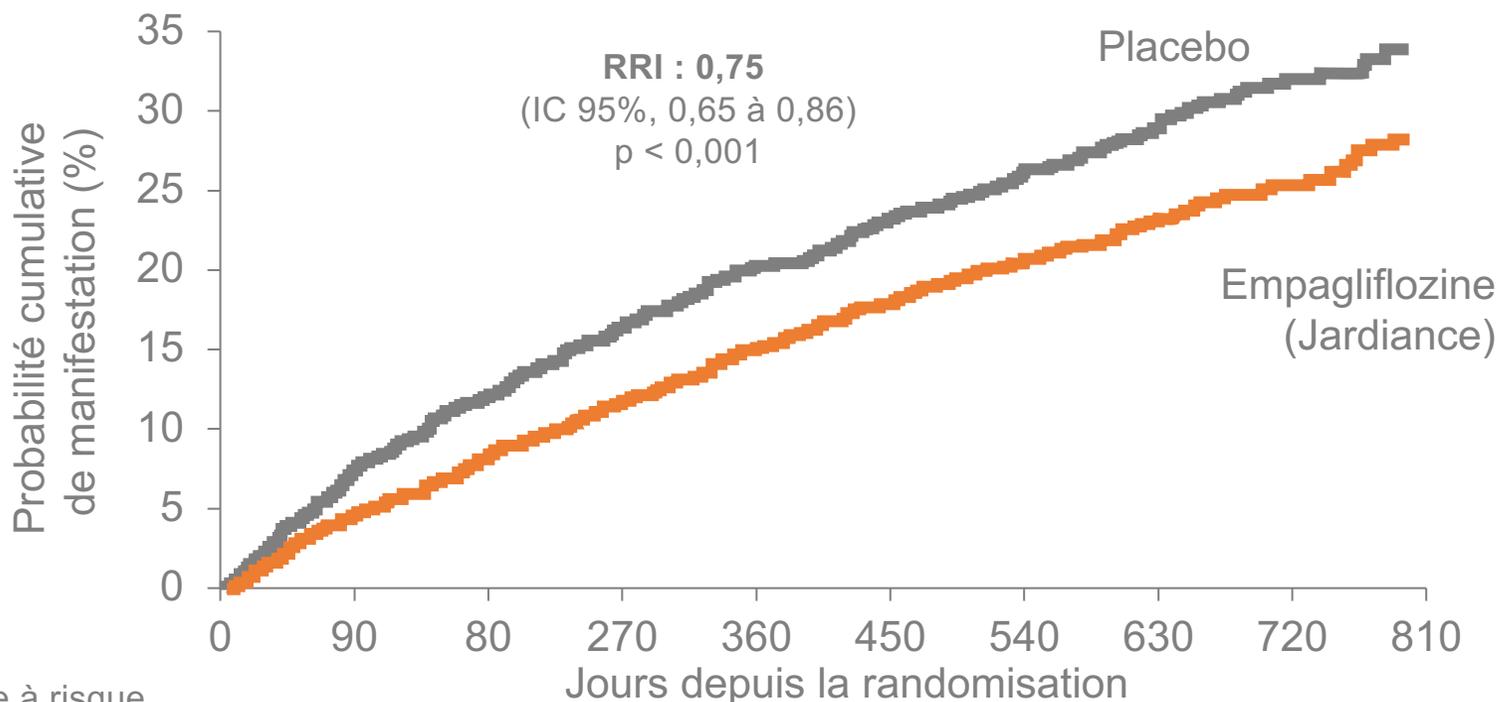
*Hospitalisation ou une visite à l'urgence entraînant un traitement intraveineux pour l'insuffisance cardiaque

McMurray JJ, et al. *N Engl J Med* 2019; 381(21):1995-2008.



Empagliflozine chez les patients atteints IC +/- diabète (étude EMPEROR-Reduced) : paramètre primaire

Hospitalisation pour IC ou décès d'une cause CV



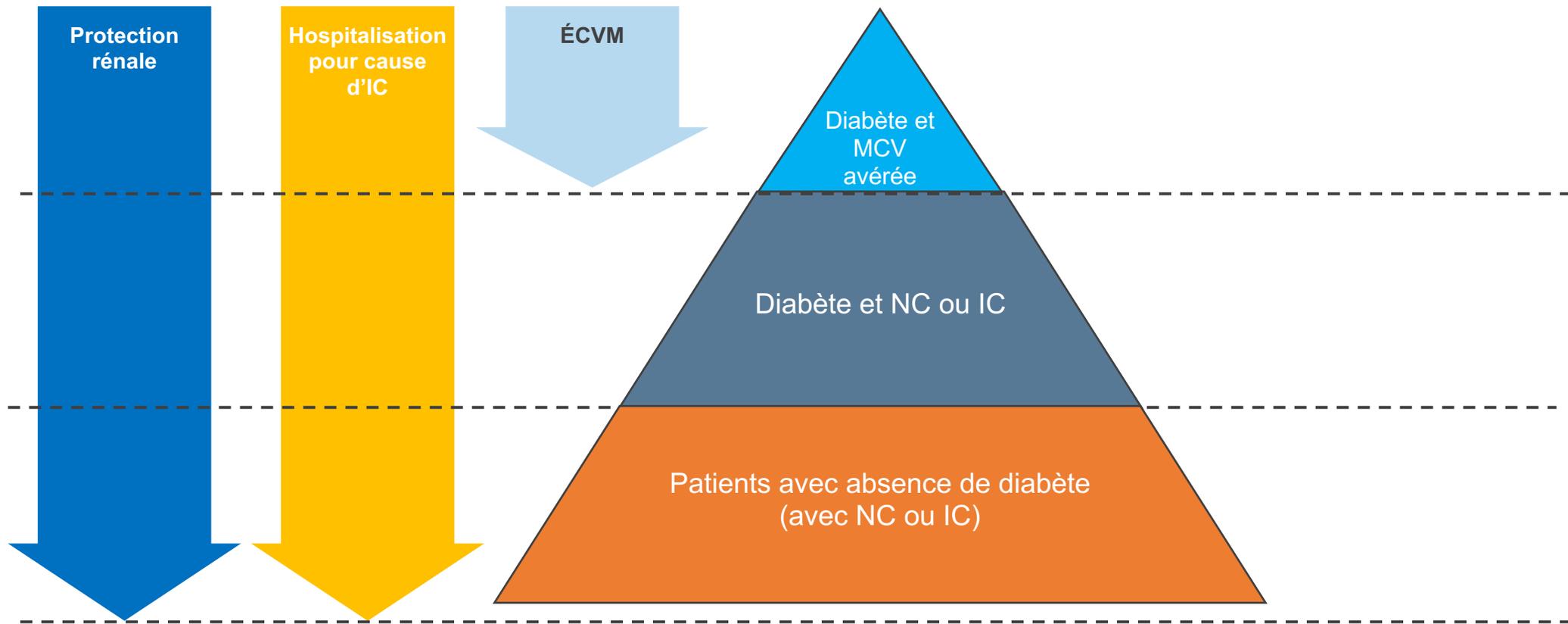
Nombre à risque

Placebo	1,867	1,715	1,612	1,345	1,108	854	611	410	224	109
Empagliflozine	1,863	1,763	1,677	1,424	1,172	909	645	423	231	101

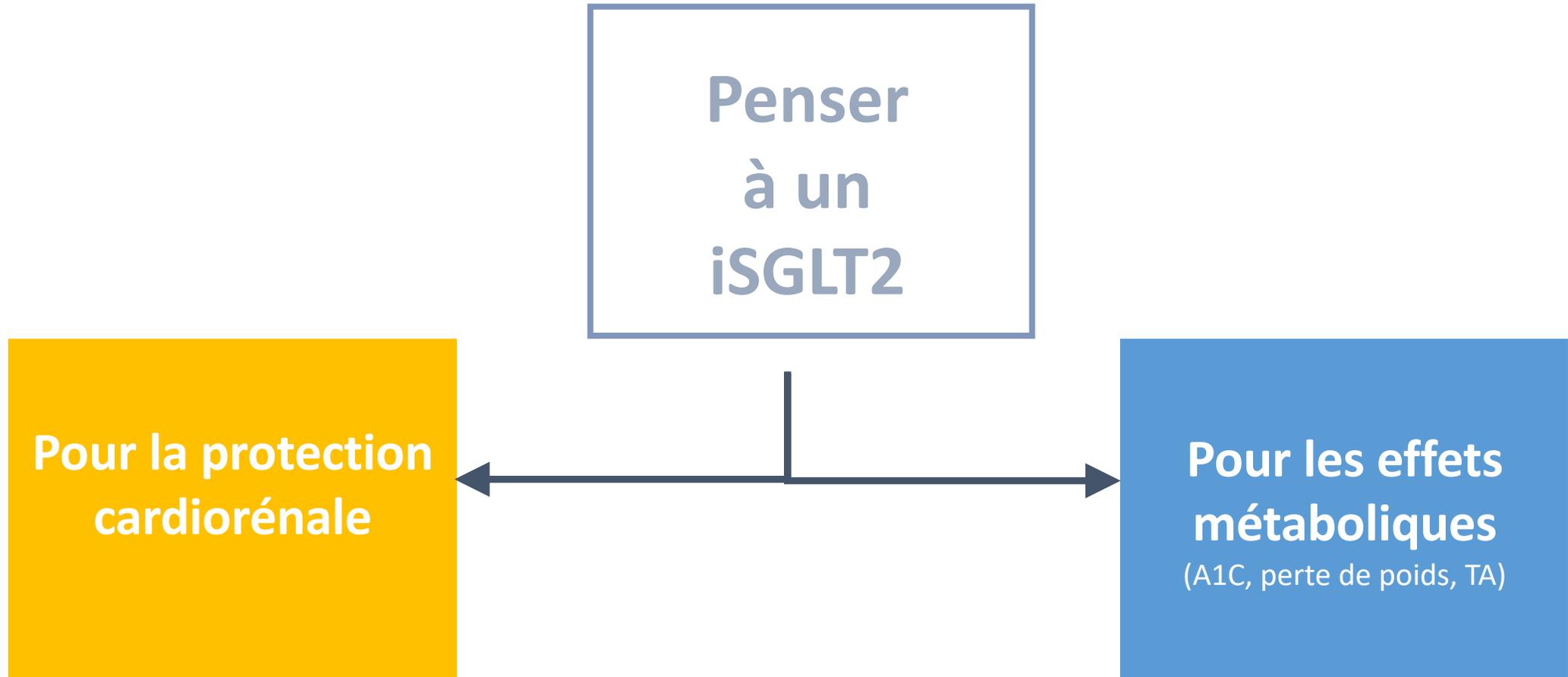
NB: Dans l'analyse de sous-groupe, aucune différence significative dans l'effet du traitement n'a été observée chez les personnes atteintes ou non de diabète au départ.

Bienfaits cardiorénaux des iSGLT-2 chez différents types de patients

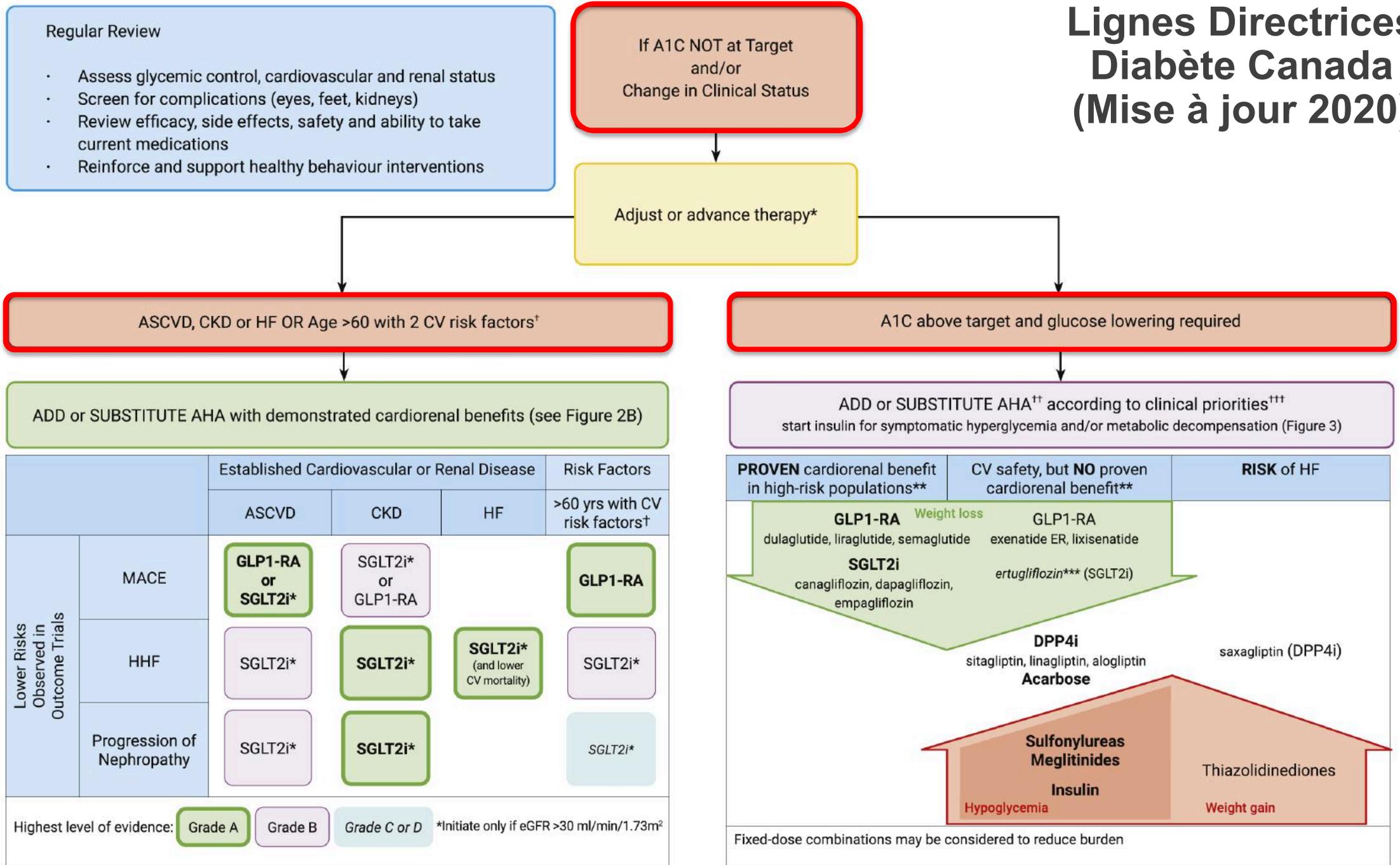
Efficacité cardiorénaux des iSGLT-2



Pourquoi donc initier un iSGLT2?



Lignes Directrices Diabète Canada (Mise à jour 2020)



ASCVD, CKD or HF OR Age >60 with 2 CV risk factors[†]

ADD or SUBSTITUTE AHA with demonstrated cardiorenal benefits (see Figure 2B)

		Established Cardiovascular or Renal Disease			Risk Factors
		ASCVD	CKD	HF	>60 yrs with CV risk factors [†]
Lower Risks Observed in Outcome Trials	MACE	GLP1-RA or SGLT2i*	SGLT2i* or GLP1-RA		GLP1-RA
	HHF	SGLT2i*	SGLT2i*	SGLT2i* (and lower CV mortality)	SGLT2i*
	Progression of Nephropathy	SGLT2i*	SGLT2i*		SGLT2i*

Highest level of evidence: Grade A Grade B Grade C or D *Initiate only if eGFR >30 ml/min/1.73m²

Facteurs de risque CV

- Tabagisme
- HTN
- Dyslipidémie
 - Traitée Ou
 - LDL >3.4 mmol/L Ou
 - TG >2.3 mmol/L Ou
 - HDL <1.3 (F) or <1.0 (M)
- Obésité viscérale

A1C above target and glucose lowering required

ADD or SUBSTITUTE AHA⁺⁺ according to clinical priorities⁺⁺⁺
start insulin for symptomatic hyperglycemia and/or metabolic decompensation (Figure 3)

PROVEN cardiorenal benefit in high-risk populations**	CV safety, but NO proven cardiorenal benefit**	RISK of HF
GLP1-RA <i>Weight loss</i> dulaglutide, liraglutide, semaglutide	GLP1-RA exenatide ER, lixisenatide	
SGLT2i canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin	<i>ertugliflozin*** (SGLT2i)</i>	
	DPP4i sitagliptin, linagliptin, alogliptin	saxagliptin (DPP4i)
	Acarbose	
	Sulfonylureas	
	Meglitinides	
	Insulin	
	<i>Hypoglycemia</i>	
		Thiazolidinediones
		<i>Weight gain</i>

Fixed-dose combinations may be considered to reduce burden



Considérations
cliniques des
iSGLT2

iSGLT2 Medications: Considérations cliniques

	eDFG (mL/min/1.73 m ²)	
	<p>Les iSGLT2 ont une capacité antihyperglycémiante réduite quand le DFG diminue <45 mais la protection cardiorénale est maintenue.</p>	
Canagliflozine		50
Dapagliflozine		
Empagliflozine ³	Contraindiqué	10-25 mg/day

INVOKANA Product Monograph. 23/01/2020. Janssen Inc.
 FORXIGA Product Monograph. 29/06/2020. AstraZeneca Inc
 JARDIANCE Product Monograph. 15/04/2020. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd
 Perkovic et al. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306.
 Heerspink et al. N Engl J Med 2020 8;383(15):1436-1446

Innocuité des iSGLT2

Effets secondaires fréquents

Infections génitales

Effets secondaires moins fréquents

Infections urinaires

Diurèse osmotique, hypovolémie, hypotension

Légère augmentation du C-LDL

Effets secondaires rare

Acidocétose diabétique*

Amputations†

*, effet associé à tous les inhibiteurs du SGLT2; †, éviter d'utiliser la canagliflozine chez les patients qui ont déjà subi une amputation d'un membre inférieur; ‡, effet associé à la canagliflozine; §, effet associé à la dapagliflozine.

D'après le Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. Can J Diabetes. Avril 2018;42 (Suppl 1):S88-103.

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



DFGe

- S'assurer que le DFGe est > 30 ml/min

A1c

- Si glycémies près de la normale et sous insuline ou sécrétagogues:
Considérer une réduction de dose ou cessation

TA/Volémie

- Si TA normale sous anti-hypertenseurs:
Considérer une réduction de dose ou cessation

Conseils aux patients

- Expliquer le mode d'action
 - Fréquence urinaire
- Encourager les patients:
 - Bien s'hydrater
 - Habitudes d'hygiène
 - Traiter les infections mycotiques génitales
- Interrompre en jour de maladie
- Soins des pieds optimaux



- Les iSGLT2 sont des antihyperglycémiantes avec un profil métabolique favorable
- Les études CV et rénales des iSGLT2 démontrent une protection cardiorénale importante
- Les lignes directrices canadiennes incorporent ces agents dans leur algorithme non seulement comme antihyperglycémiant mais comme agent cardio- et rénoprotecteur sans égard à l'A1C



Messages clé



MERCI!