

# aGLP-1 et la protection des organes cibles

## Protection cardiovasculaire et les aGLP-1

Luc Trudeau, MD, FRCPC  
Interniste, Hôpital général juif  
Clinique de prévention cardiovasculaire  
Assistant-Professeur de Médecine  
Université McGill



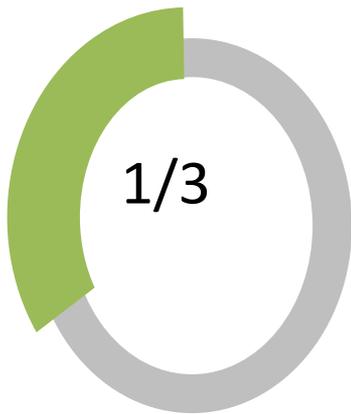
# Conflits d'intérêt potentiels:

- Conférencier: Boehringer-Ingelheim, Janssen, Servier, Bayer, Sanofi, Amgen, Bausch Health, Novartis
- Recherche subventionnée: Servier, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Idorsia
- Comités consultatifs: Amgen, Sanofi, Boehringer-Ingelheim, Servier, Bayer, Janssen, Bausch Health, Otsuka

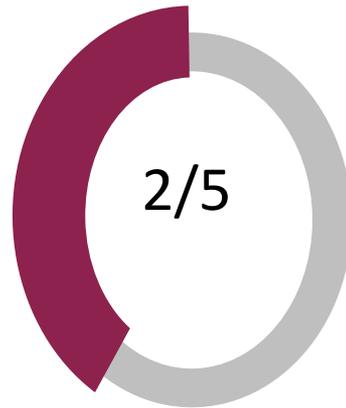
# Objectifs

- 
- Identifier les mécanismes d'action des aGLP-1 et l'effet sur la glycémie
  - Expliquer les impacts sur l'incidence des évènements cardiovasculaires
  - Nommer les effets secondaires à considérer

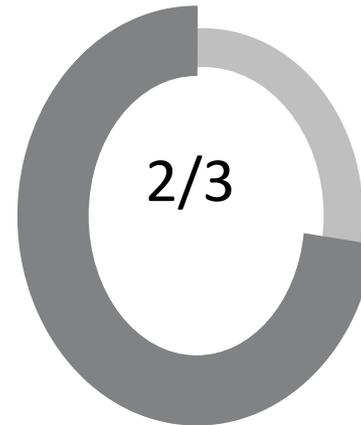
# Au Canada, les personnes atteintes de diabète représentent...



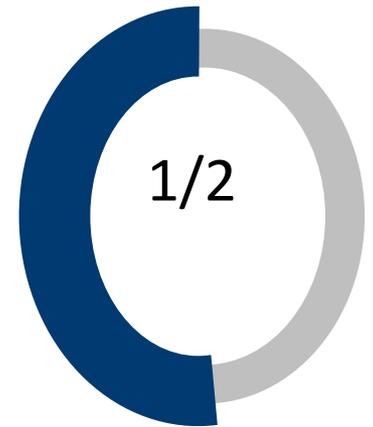
de tous les cas de  
crise cardiaque et  
d'accident  
vasculaire  
cérébral



de toutes les  
hospitalisations  
consécutives à une  
insuffisance  
cardiaque



de tous les cas  
d'amputation  
non traumatique



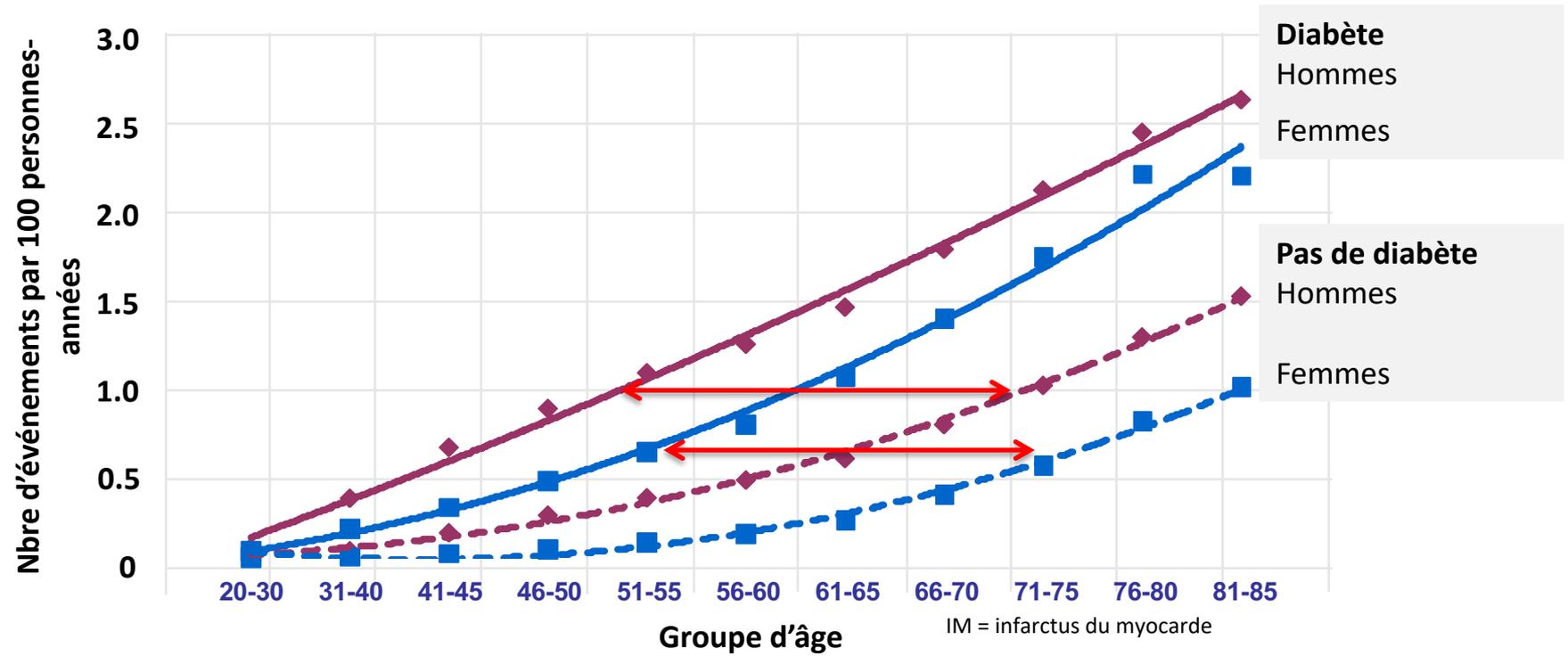
de tous les  
patients qui  
entreprennent un  
traitement par  
dialyse

# Le risque absolu d'IM est plus élevé chez les personnes diabétiques

Diabète n = 379,003

Pas de diabète n = 9,018,082

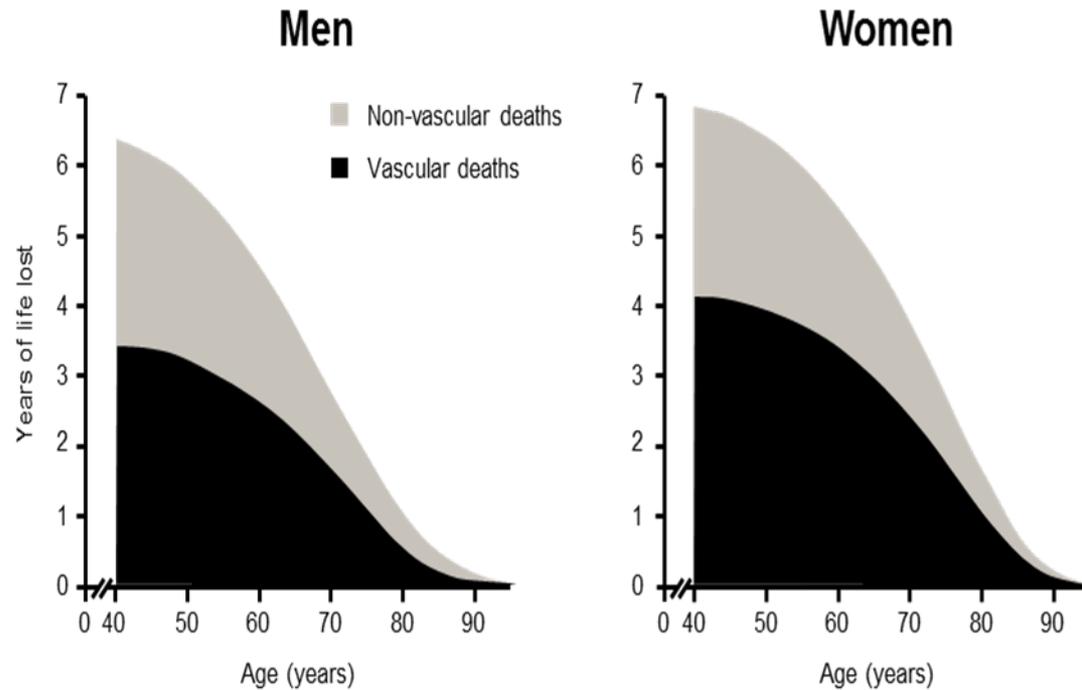
Base de données 1994-2000



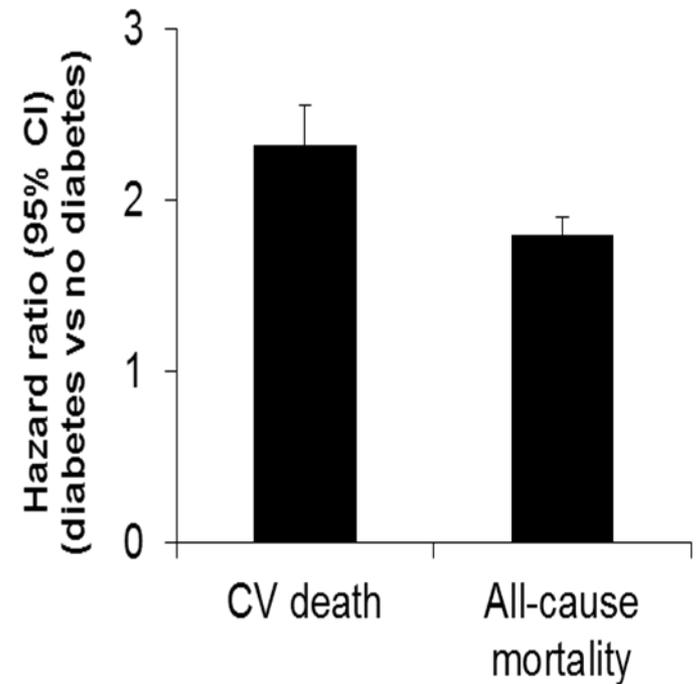
Toutes lignes ajustée selon une équation polynomiale;  $R^2 = 0.99-1.00$  pour chacune

# La maladie CV est la première cause de décès chez les patients diabétiques

Years of life lost in people with diabetes\* compared with non-diabetes peers<sup>1</sup>



Mortality risk associated with diabetes (n=820,900)<sup>1</sup>



# Événements macrovasculaires et équilibre glycémique

	DCCT/EDIC <sup>1</sup> (DCCT n = 1 441) (EDIC n = 1 375)		UKPDS <sup>2</sup> (n = 3 867)		ADVANCE <sup>3</sup> (n = 11 140)		VADT <sup>4</sup> (n = 1 791)		ACCORD <sup>5</sup> (n = 10 251)	
	En cours d'essai 6,5 ans	Prolongati on 17 ans	En cours d'essai 10 ans	Prolongati on 20 ans	En cours d'essai 4,5 ans	Prolongatio n 10 ans	En cours d'essai 5,6 ans	Prolonga tion 9,8 ans	En cours d'essai 3,7 ans	Prolongation 8,8 ans
<b>Taux d'HbA1c atteint (%)*</b>	7,2 vs 9,1		7,0 vs 7,9		6,5 vs 7,3		6,9 vs 8,4		6,4 vs 7,5	
<b>Tout événement macrovasculaire (RRI)</b>	Négligeable	↓ 0,43	Négligeable		Négligeable	Négligeable	Négligeable	↓ 0,83	Négligeable	Négligeable
<b>Mortalité CV (RRI)</b>			Négligeable	↓ 0,87 (mortalité totale)	Négligeable	Négligeable	Négligeable	Négligeable	↑ 1,35	↑ 1,20
<b>Infarctus du myocarde (RRI)</b>			Négligeable	↓ 0,85	Négligeable	Négligeable			↓ 0,76	Négligeable

1. DCCT Research Group *N Engl J Med* 1993;329:977-86; DCCT/EDIC Study Research Group. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53. 2 UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837-53; Holman R, et al. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89. 3 ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72; ADVANCE-ON Collaborative Group. *N Engl J Med* 2014;371:1392-406. 4 Duckworth W, et al. *N Engl J Med* 2009;360:129-39; VADT Investigators. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206; 5 ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59. Ismail-Beigi F, et al. *Lancet* 2010; 376:419-30; ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2010; IDF 2015; Abstracts 277 & 278.

\*Taux moyen d'HbA1c atteint, traitement intensif vs classique, RRI : rapport des risques instantanés

# Sulfonylurée (SU) et infarctus du myocarde, AVC ou maladie vasculaire périphérique

Étude UKPDS : un traitement intensif pour maîtriser la glycémie par une SU (chlorpropamide) a été évalué. Les résultats CV<sup>1</sup>

- risque

En conclusion :

Étude ADVANCE : Des différences sur le plan de risque cardiovasculaire et de risque d'hypoglycémie entre les SU sont possibles. Les résultats CV<sup>2</sup>

- risque

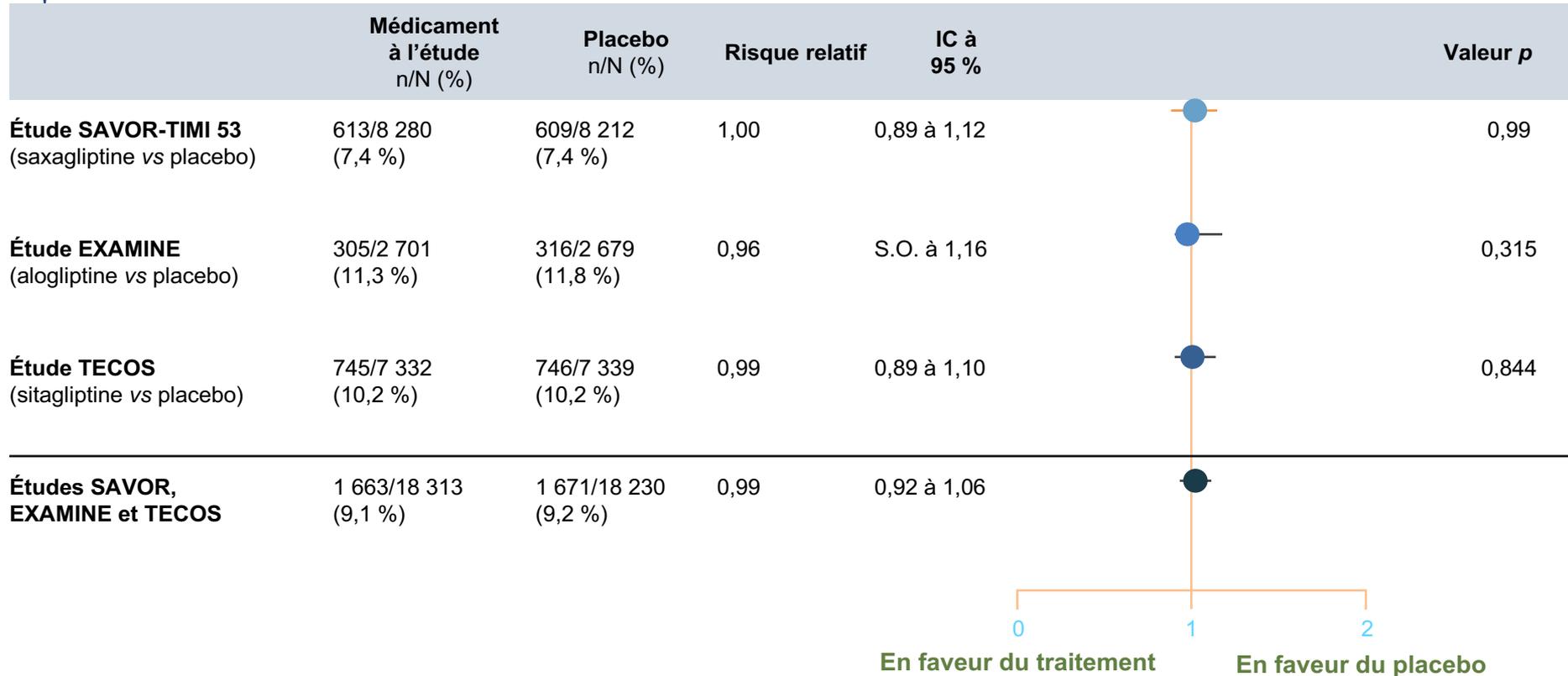
Certaines études contrôlées à double insu ont montré que le traitement par les SU n'est pas associé à un risque accru de mortalité ou de complications CV. Bien que les SU soient utilisées depuis les années 1950, il n'existe aucune preuve définitive d'un effet bénéfique ou néfaste sur les résultats CV.

répartition des patients diabétiques n'est pas la même dans les pays développés et en développement. Certaines études ont été réalisées dans des populations à haut risque de complications CV, ce qui peut biaiser les résultats. Les résultats CV<sup>3</sup>.

- risque accru de mortalité et risque élevé d'AVC

# Inhibiteurs DPP-4:

## MACE: Mortalité CV, IM non-fatal, AVC non-fatal

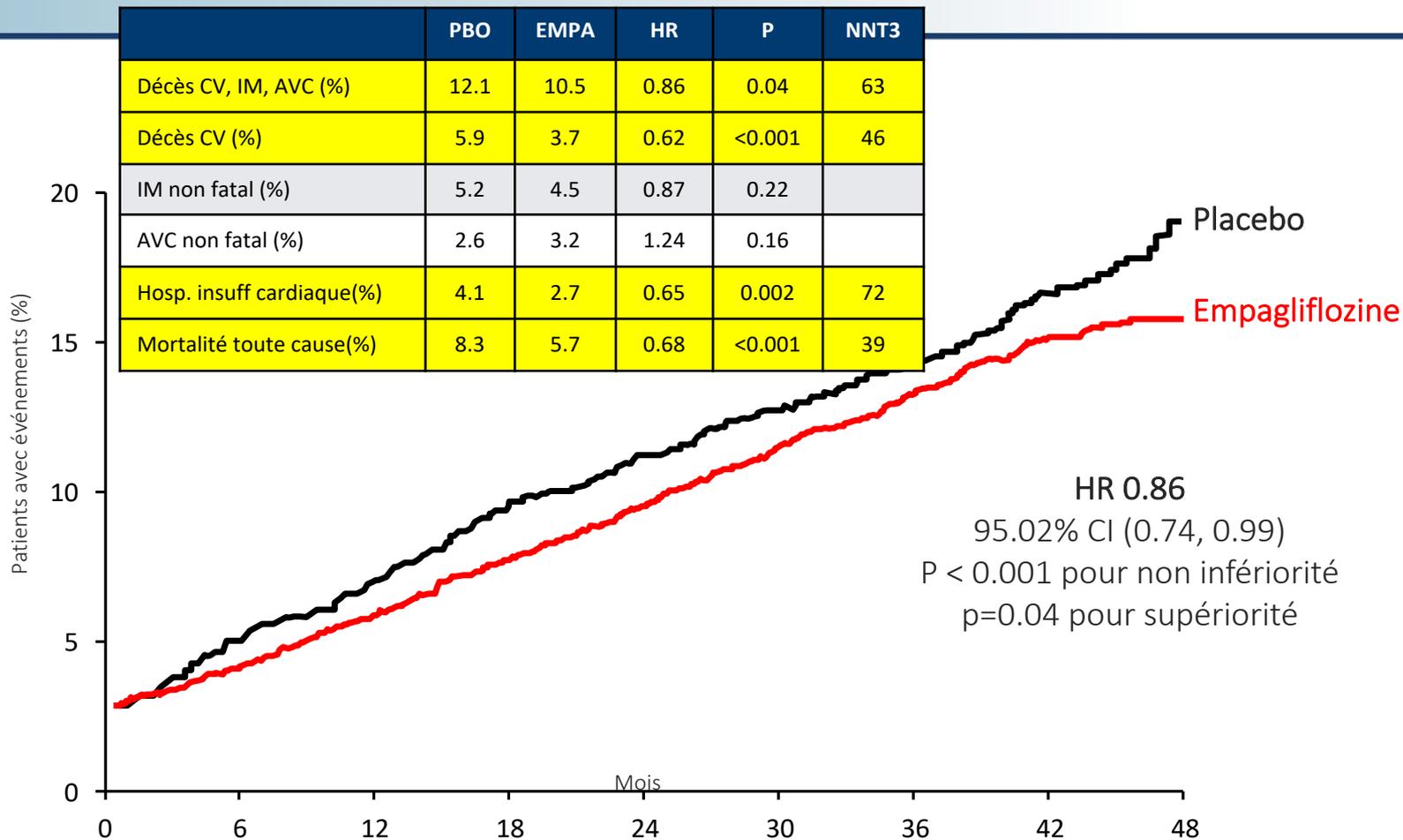


CV = cardiovasculaire; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; IC = intervalle de confiance.

Peterson, E.D.: Results from the Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin (TECOS). American Diabetes Association, 75<sup>e</sup> séances scientifiques, 5 au 9 juin 2015, Boston, MA; étude SAVOR-TIMI 53 : Scirica, B.M. et coll., *N Engl J Med*, 369, 2013, p. 1317-1726; étude EXAMINE : White, W.B. et coll., *N Engl J Med*, 369, 2013, p. 1327-1335; étude TECOS : Green, J.B. et coll., *N Engl J Med*, 373(3), 2015, p. 232-242.

# L'empagliflozine a diminué les événements CV

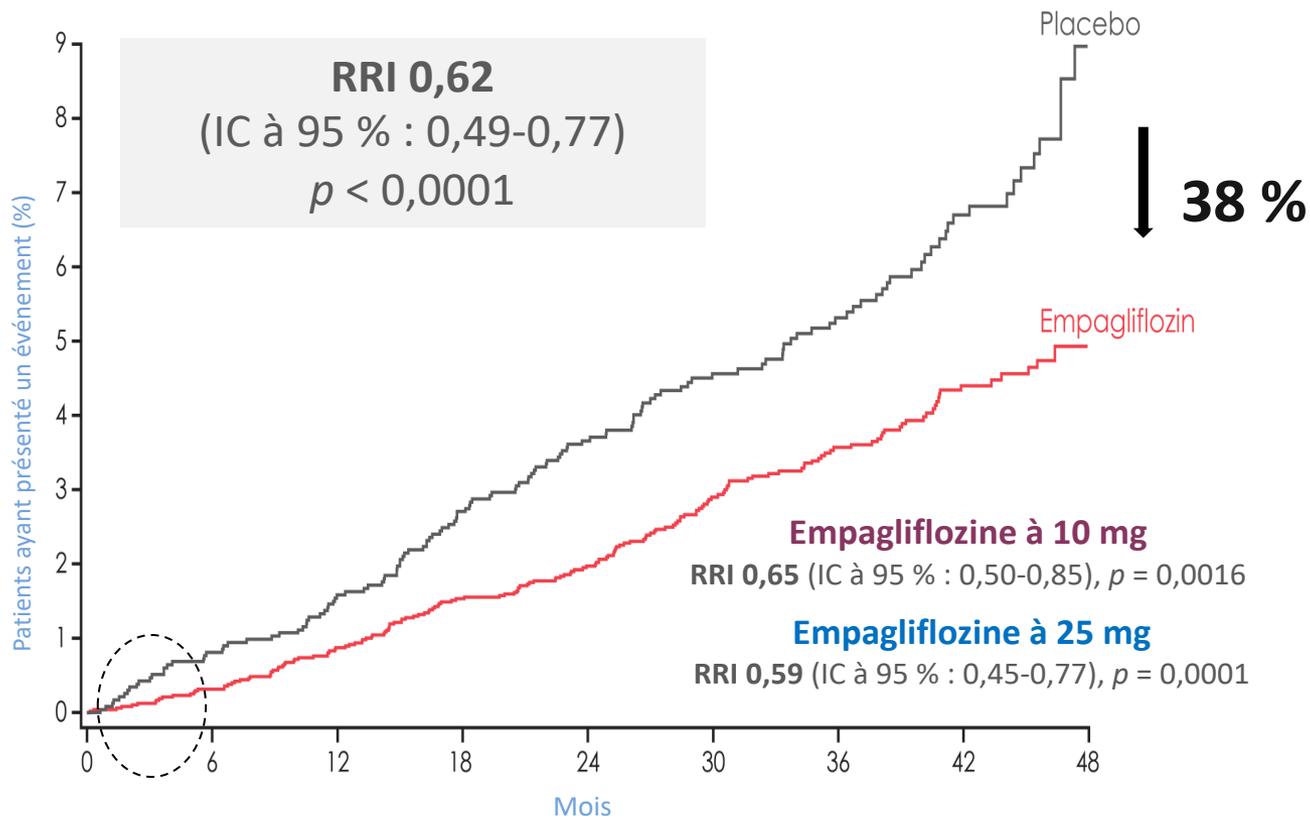
Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal



Nbre de patients

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozine	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

# EMPA-REG: MORTALITÉ D'ORIGINE CV



N<sup>bre</sup> de patients :

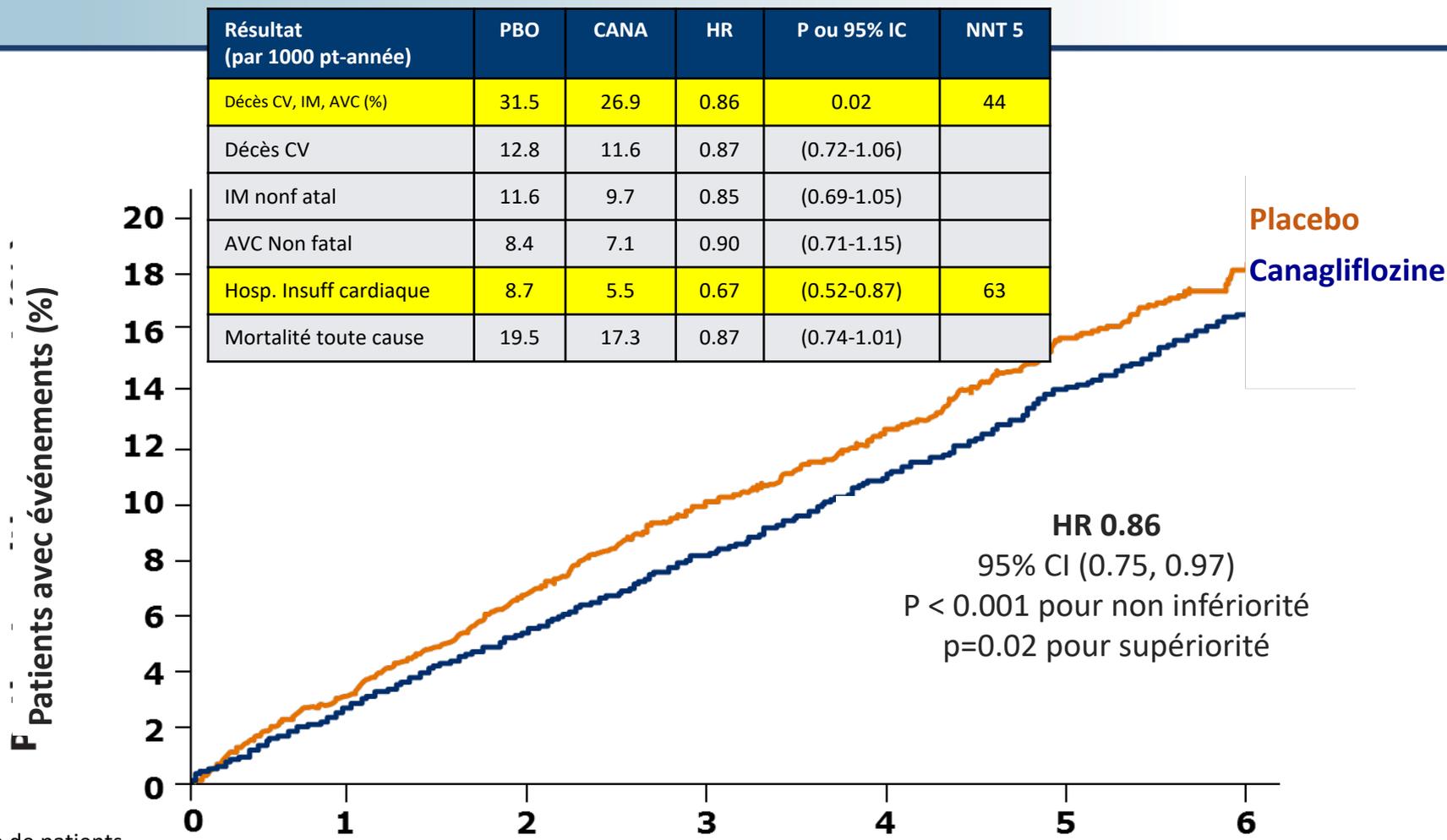
Empagliflozine	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Fonction d'incidence cumulée. RRI : rapport des risques instantanés

Zinman B, et al. *NEJM* 2015; 373(22): 2117-28.

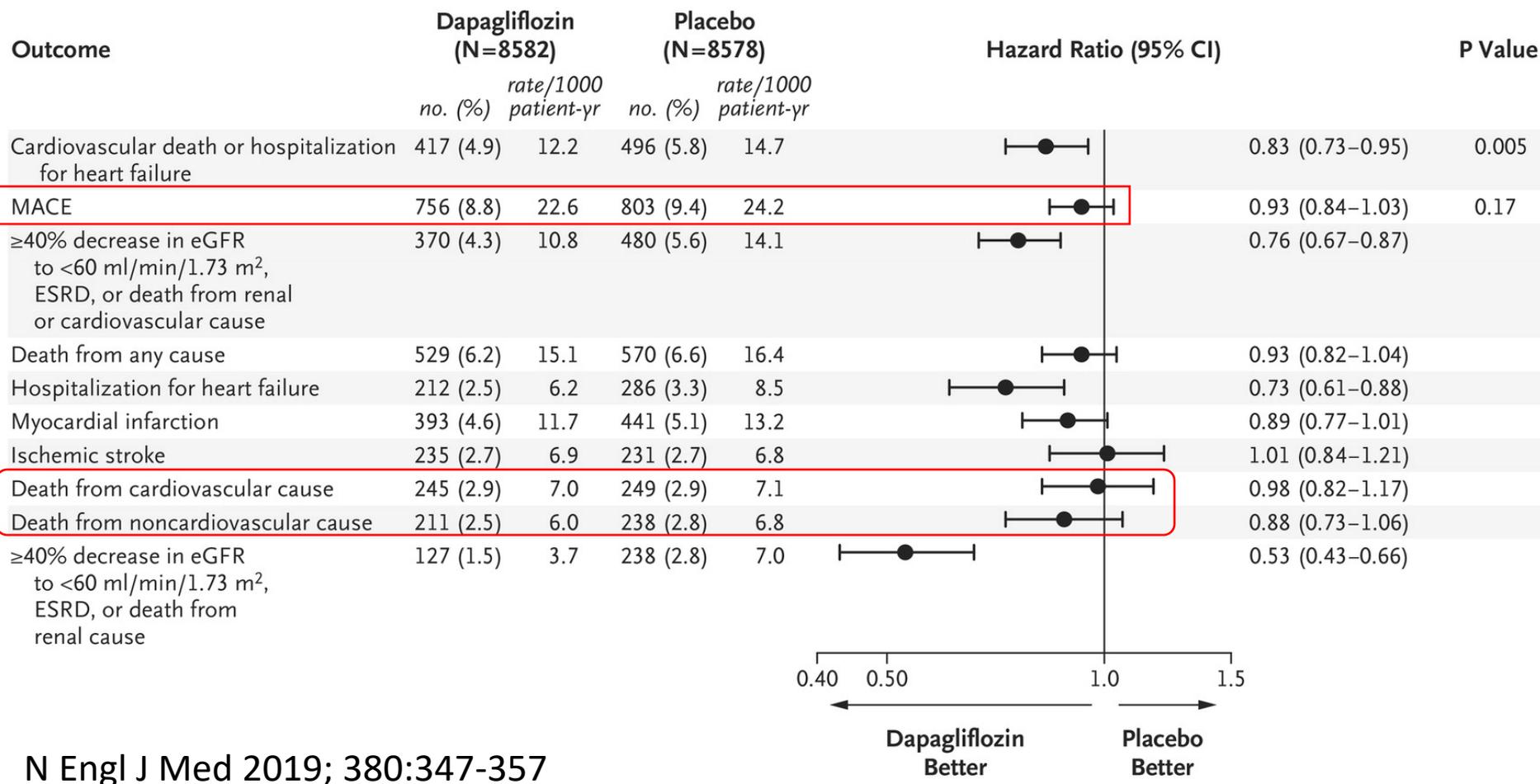
# La canagliflozine a diminué les événements CV

Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal



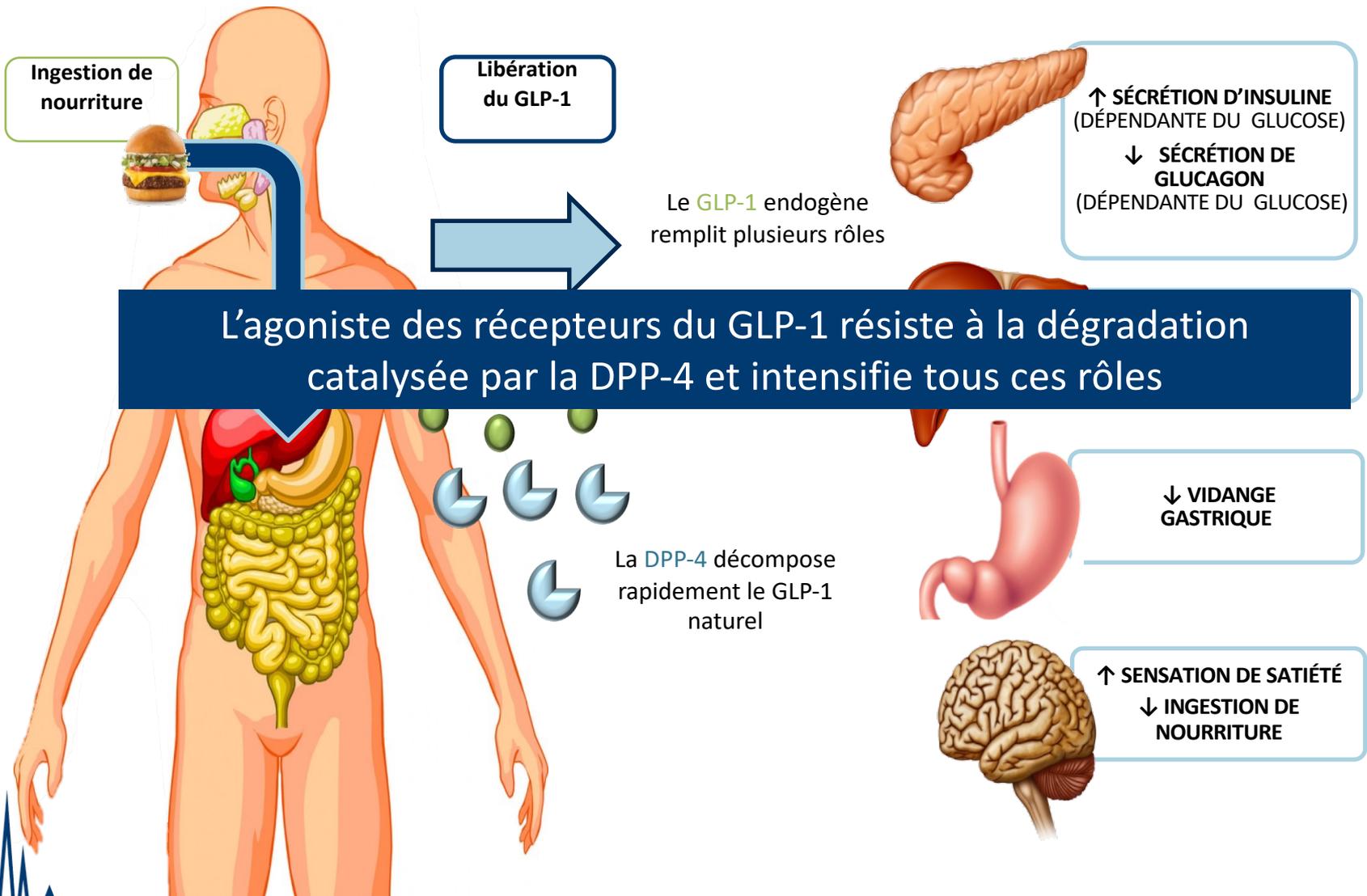
Canagliflozine	5795	5566	4343	2555	2460	2363	1661
Placebo	4347	4153	2942	1240	1187	1120	789

# Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes – DECLARE TIMI 58



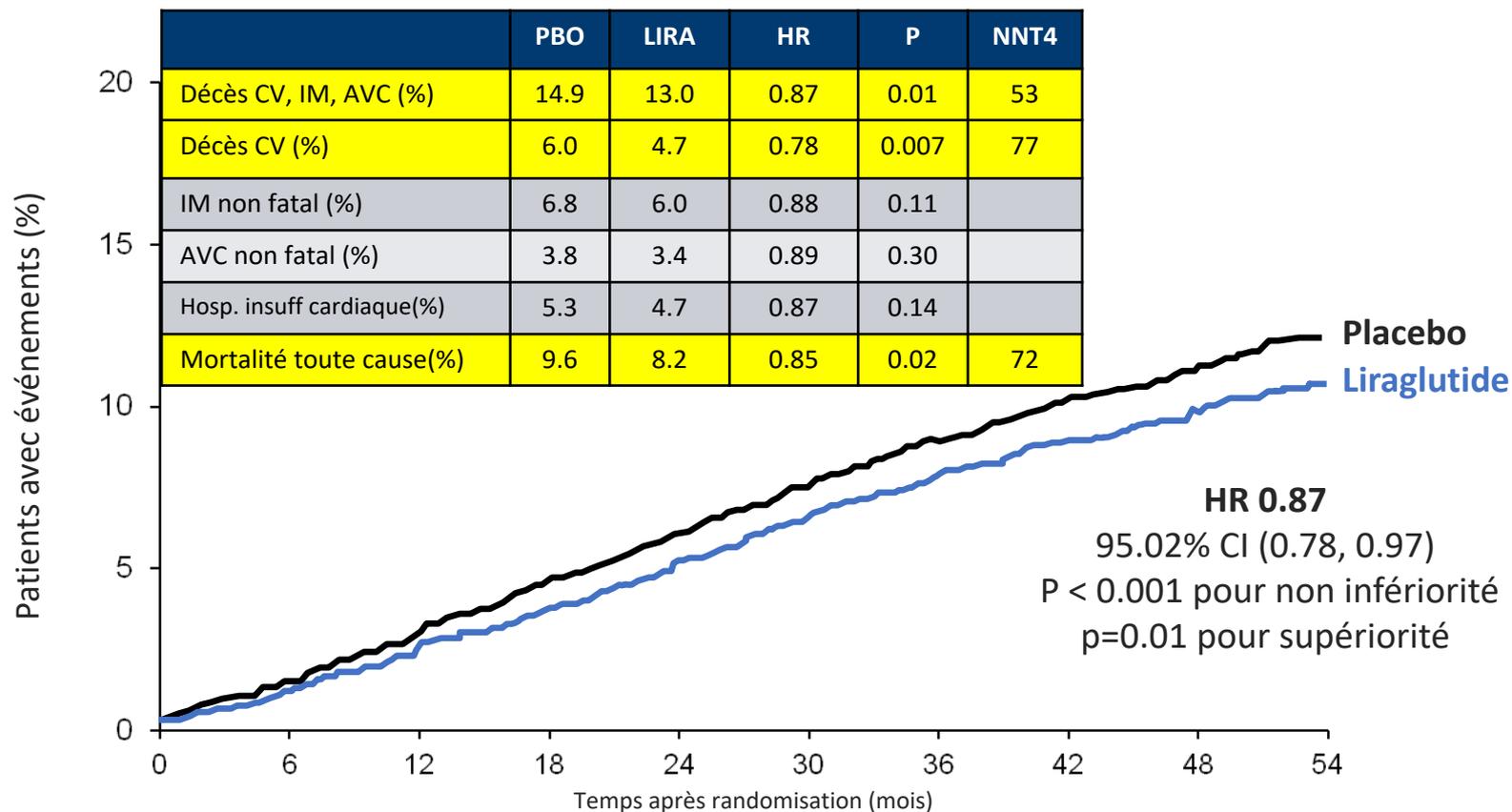
N Engl J Med 2019; 380:347-357

# Effets des agonistes des récepteurs du GLP-1



# Le liraglutide a diminué les événements CV

Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal (LEADER)

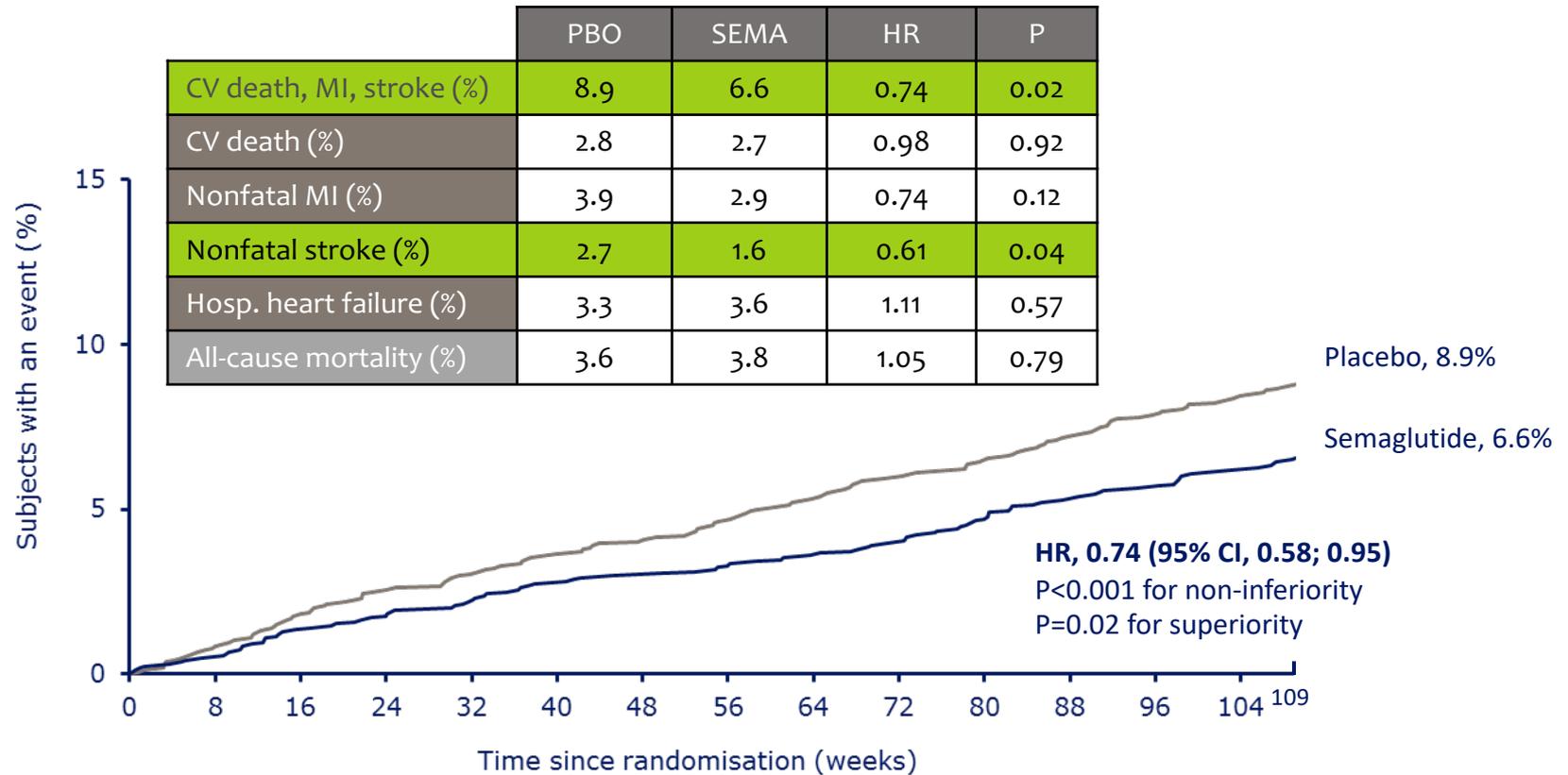


Patients à risque

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

# La semaglutide a diminué les évènements CV

## Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal (SUSTAIN-6)



### Number of subjects at risk

<b>Semaglutide</b>	<b>1648</b>	<b>1619</b>	<b>1601</b>	<b>1584</b>	<b>1568</b>	<b>1543</b>	<b>1524</b>	<b>1513</b>
<b>Placebo</b>	<b>1649</b>	<b>1616</b>	<b>1586</b>	<b>1567</b>	<b>1534</b>	<b>1508</b>	<b>1479</b>	<b>1466</b>

	SUSTAIN 6 <sup>TM1</sup> semaglutide	PIONEER 6 <sup>2,3</sup> Oral semaglutide	LEADER <sup>®4</sup> liraglutide	ELIXA <sup>5</sup> lixisenatide	EXSCEL <sup>6</sup> exenatide QW	HARMONY <sup>10</sup> Albiglutide	FREEDOM CVO <sup>11,12</sup> Exenatide via DUROS device	REWIND <sup>7-9</sup> Dulaglutide
# of Patients, Mean Age	3297, 65	3183, 66	9340, 64	6068, 60	14752, 62 (median)	9463, 64	4156, not reported	9901, 66
% Female	39.3%	31.6%	36%	31%	38%	30.6%	Not reported	46.3%
Prior CVD	83% <sup>c</sup>	84.6% <sup>e</sup>	81% <sup>b</sup>	100% <sup>d</sup>	73% <sup>e</sup>	100% <sup>f</sup>	Not reported <sup>h</sup>	31% <sup>a</sup>
BMI	33	32	33	30	32 (median)	32	Not reported	32
HbA1c	8.7%	8.2%	8.7%	7.7%	8.0% (median)	8.7%	Not reported	7.3%
# of events	254	≥122	1302	805	1744	≥611	160	1200
Median follow- up	2.1 years	16 months	3.8 years	2.1 years	3.2 years	1.6 years	Tx duration 1.2 years (mean)	5.4 years <sup>6,7</sup>
MACE 3	0.74 (0.58- 0.95)	0.79 (NS)	0.87 (0.78- 0.97)		0.91 (0.83- 1.00)	0.78 (0.68-0.9)		###
MACE 4				1.02 (0.89- 1.17)			Non- inferiority	
CV Death	0.98 (0.65- 1.48)	0.49 (p=0.03)	0.78 (0.66- 0.93)	0.98 (0.78- 1.22)	0.88 (0.76- 1.02)	0.93 (0.73-1.19)	Not reported	###
Nonfatal MI	0.74 (0.51- 1.08)	1.18 (NS)	0.88 (0.75- 1.03)	1.03 (0.87- 1.22)	0.95 (0.84- 1.09)	0.75 (0.61- 0.9)**	Not reported	###
Nonfatal Stroke	0.61 (0.38- 0.99)	0.74 (NS)	0.89 (0.72- 1.11)	1.12 (0.79- 1.58)	0.86 (0.70- 1.07)	0.86 (0.66- 1.14)**	Not reported	###
All Cause Mortality	1.05 (0.74- 1.50)	0.51 (p=0.008)	0.85 (0.74- 0.97)	0.94 (0.78, 1.13)	0.86 (0.77- 0.97)	0.95 (0.79-1.16)	Not reported <sup>**</sup>	### <sup>***</sup> Fatal and non-fatal combined <sup>###</sup> Results will be announced at the ADA 2019

CV: Cardiovascular, MI: myocardial infarction, MACE: major adverse cardiovascular events, CVD: cardiovascular disease, BMI: body mass index, GLP: glucagon-like peptide, UA: unstable angina, PVD: peripheral vascular disease, CHF: chronic heart failure, CRF: chronic renal failure, PAD: peripheral artery disease, CKD: chronic kidney disease, ABI: Ankle Brachial Index, HbA1C: Glycated hemoglobin

# Supériorité démontrée par les essais sur les événements cardiovasculaires dans le diabète

		PARAMÈTRE PRINCIPAL	PARAMÈTRES SECONDAIRES			
	Pharmacothérapie		Décès CV	IM non mortel	AVC non mortel	Hospitalisation consécutive à une insuffisance cardiaque
<b>Étude EMPA-REG OUTCOME<sup>1</sup></b> RRI (IC à 95 %)	Empagliflozine	ÉCIM 0,86 (0,74, 0,99)	0,62 (0,49, 0,77)	Négligeable	Négligeable	0,65 (0,50, 0,85)
<b>CANVAS<sup>2</sup></b> RRI (IC à 95 %)	Canagliflozine	ÉCIM 0,86 (0,75, 0,97)	Négligeable	Négligeable	Négligeable	0,67 (0,52, 0,87)
<b>DECLARE</b> RRI (IC à 95 %)	Dapagliflozine	HIC/décès CV 0,83 (0,73 à 0,95)	Négligeable	Négligeable	Négligeable	0,73 (0,61 à 0,88)
<b>LEADER<sup>3</sup></b> RRI (IC à 95 %)	Liraglutide	ÉCIM 0,87 (0,78, 0,97)	0,78 (0,66, 0,93)	Négligeable	Négligeable	Négligeable
<b>SUSTAIN-6<sup>4</sup></b> RRI (IC à 95 %)	Sémaglutide	ÉCIM 0,74 (0,58, 0,95)	Négligeable	Négligeable	0,61 (0,38, 0,99)	Négligeable

CV : cardiovasculaire; RRI : rapport des risques instantanés; MI : infarctus du myocarde; HIC : Hospitalisation consécutive à une insuffisance cardiaque

1 Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28. 2 Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. 3 Marso S, et al. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22. 4 Marso S, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.

## AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE DIABÈTE DE TYPE 2

Débuter les interventions d'habitudes de vie saines  
(thérapie nutritionnelle, gestion du poids, activité physique) +/- metformine

A1C <1.5% supérieure à  
la cible

A1C ≥1.5% supérieure à  
la cible

Hyperglycémie symptomatique et/ou  
décompensation métabolique

Si cible glycémique non  
atteinte en 3 mois,  
débuter/augmenter  
metformine

Débuter metformine  
immédiatement  
Considérer un deuxième agent  
antihyperglycémiant

Débuter insuline +/-  
metformine

Si cible glycémique non atteinte

Si cible glycémique non atteinte

MCV clinique?

OUI

NON

Débuter agent antihyperglycémiant avec  
bénéfice CV démontré  
empagliflozine (Grade A, Niveau 1A)  
liraglutide (Grade A, Niveau 1A)  
canagliflozine\* (Grade C, Niveau 2)

- Pas d'effet sur la mortalité  
- Combinaison de 2 études  
- ↑ fractures, ↑ amputations

Si cible glycémique non atteinte

Voir page suivante

SAINES HABITUDES DE VIE

# Considérations en prescrivant les médicaments pour le DMT2

	Met	SU	TZD	DPP-4 inhibitor	GLP-1 RA	SGLT-2 inhibitor	Basal insulin
Efficacité (↓ A1c)	élevée (1 - 2)	élevée (1 - 1.5)	modérée (0.5 - 1)	modérée (0.5 - 1)	élevée (1 - 1.5)	élevée (1 - 1.5)	Plus élevée (1.5 - 3.5)
Risque hypoglycémie	aucun	élevé	faible	rare/faible	faible	faible	élevé
Effet sur masse corporelle	neutre	gain	gain	neutre	perte	perte	gain
Tolérabilité	EffetsGI	hypoglycémie	oedème, IC, fractures	rare	Effets GI	Infections GU, déshydratation	hypoglycémie
Coût	faible	bas	bas	élevé	élevé	élevé	modéré - élevé

Uccellatore A, et al. *Diabetes Ther.* 2015;6:239-256.

Hawes EM, et al. *Journal of Family Practice.* 2016;65(2):85-89.

# Facteurs cardiovasculaires à considérer pour l'ajout d'antihyperglycémiant d'appoint

Facteurs CV à considérer	Classe	Antihyperglycémiant	Réduction relative de taux d'HbA1c	Risque hypoglycémie	Insuffisance cardiaque	Effet sur la TA
Supériorité CV démontrée comme paramètre d'évaluation principal dans le cadre d'un essai contrôlé avec répartition aléatoire par ≥1 agent appartenant à la même classe	Agoniste des récepteurs du GLP-1	liraglutide, lixisénatide, dulaglutide, exénatide, sémaglutide	↓↓/↓↓↓	Rare	Neutre	↓
	Inhibiteur du SGLT-2	empagliflozine, canagliflozine*, dapagliflozine	↓↓/↓↓↓	Rare	↓	↓
Innocuité CV démontrée comme paramètre d'évaluation principal dans le cadre d'un essai contrôlé avec répartition aléatoire par ≥1 agent appartenant à la même classe	Inhibiteur du DPP-4	alogliptine, sitagliptine, saxagliptine, linagliptine	↓↓	Rare	Neutre ↑ saxa	Neutre
	Thiazolidinediones	pioglitazone, rosiglitazone	↓↓	Rare	↑	Neutre
	Insuline	glargine 100 u/mL, degludec, autre agent basal/bolus/prémélangé	↓↓↓	Oui**	Neutre	Neutre
Innocuité CV inconnue ou résultats d'essai contrôlé avec répartition aléatoire pas encore disponible	Agent anti-obésité	orlistat	↓	Aucun		
	Inhibiteur de l'alpha-glucosidase	acarbose	↓	Rare		
	Méglitinides	natéglinide, répaglinide	↓↓	Oui		
	Sulfonylurées	gliclazide, glimepiride, glyburide	↓↓	Oui		

\*Amputations plus nombreuses des membres inférieurs. \*\*Risque d'hypoglycémie moins élevé avec des insulines basales de nouvelle génération (p. ex. degludec, glargine 300 u/mL).

Adaptation de : Mancini GB, et al. *Can J Cardiol* 2017;33(3):366-77.

# Question de recherche

---

***Chez les femmes et les hommes avec diabète type 2 établi ou nouvellement diagnostiqué qui ont plusieurs facteurs de risque additionnels ...***

***... est-ce que l'ajout d'un aGLP-1 s.c., la dulaglutide (1.5 mg) une fois par semaine peut réduire les évènements CV?***

# Critères d'inclusion principaux

---

**Type 2 DM** - New or previously diagnosed (with stable glucose drugs X 3 mo)

- On 0-2 oral glucose drugs +/- basal insulin or GLP-1 RA

**A1C**  $\leq 9.5\%$  (81 mmol/mol)

**BMI**  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup>

**Age**  $\geq 50$  & **vascular disease** (prior MI, stroke, revascularization, or unstable angina + ECG changes or PCI or positive imaging)

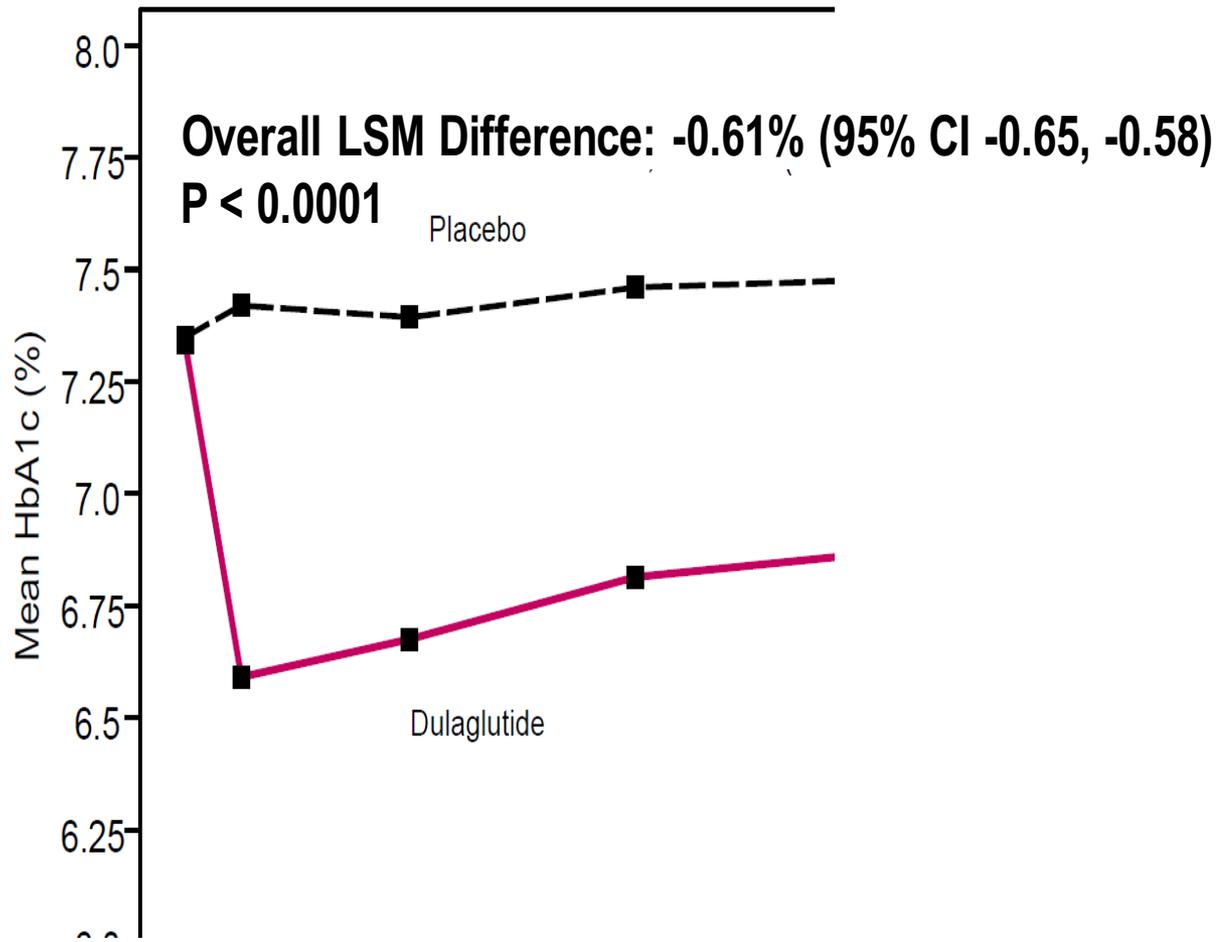
$\geq 55$  & **subclinical vascular disease** (positive stress test/image,  $>50\%$  stenosis, ABI $<0.9$ ; eGFR  $<60$ ; hypertension + LVH, or albuminuria)

$\geq 60$  & **2 CV risk factors** (tobacco, lipid drug, LDL-C  $\geq 3.4$  (130 mg/dl), HDL-C  $< 1.0$  (40 mg/dl) for men &  $< 1.3$  (50 mg/dl) for women or TG  $\geq 2.3$  (200 mg/dl),  $\geq 1$  BP drug or SBP  $\geq 140$  or DBP  $\geq 95$ . waist:hip ratio  $>1.0$  for men &  $> 0.8$  for women)

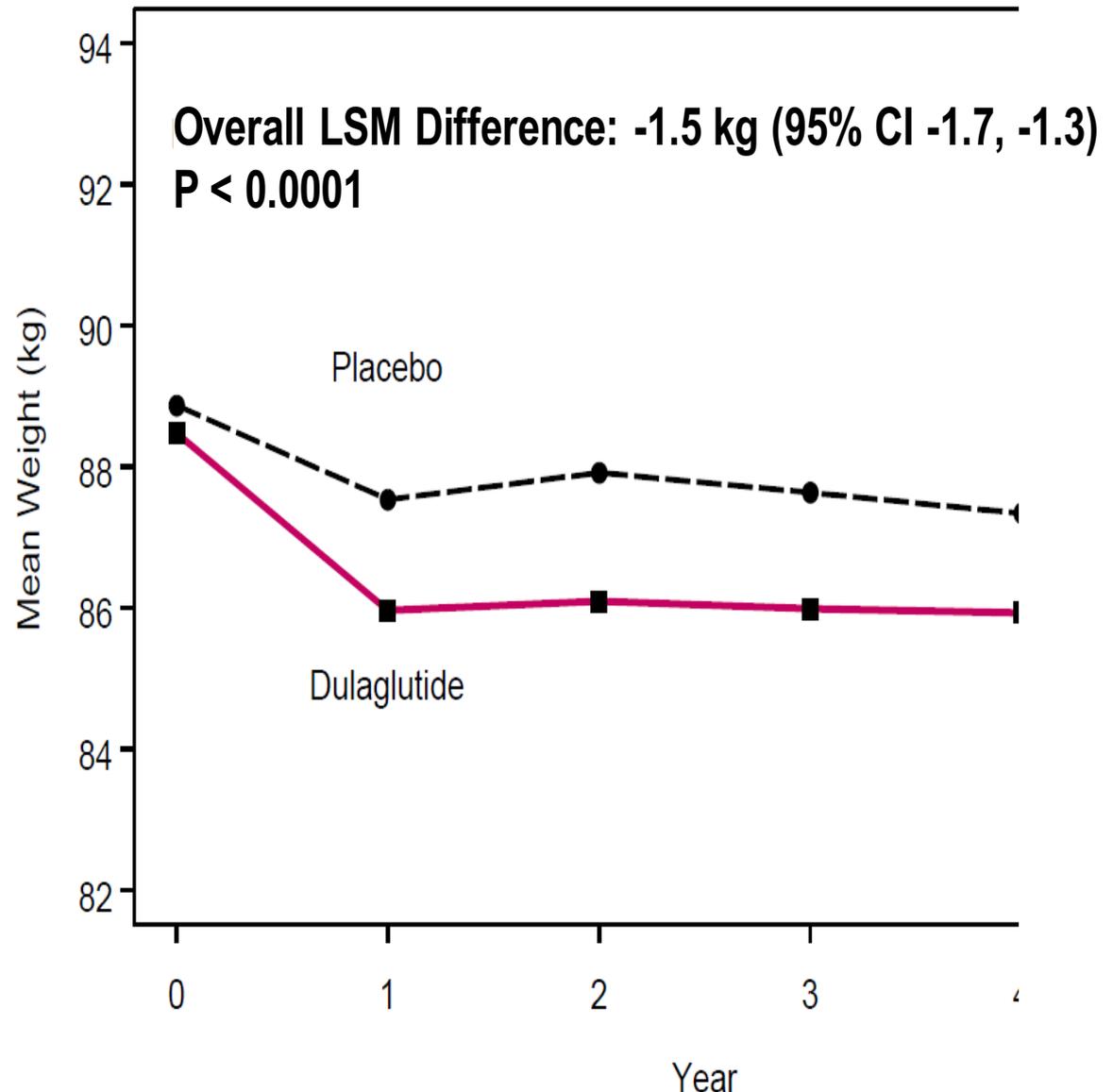
# Caractéristiques de base

	<b>Total N=9901</b>	<b>Dulaglutide N=4949</b>	<b>Placebo N=4952</b>
<b>Age (ans)</b>	<b>66.2</b>	66.2	66.2
<b>Femmes (%)</b>	<b>46.4</b>	46.6	46.1
<b>Caucasien (%)</b>	<b>75.7</b>	75.9	75.6
<b>Usage de tabac (%)</b>	<b>14.2</b>	14.0	14.4
<b>Évènement CV (%)</b>	<b>31.5</b>	31.5	31.4
<b>IM ou AVC (%)</b>	<b>20.6</b>	20.8	20.3
<b>HTA (%)</b>	<b>93.2</b>	93.0	93.3
<b>Insuffisance card. (%)</b>	<b>8.6</b>	8.5	8.7

# Effet sur HbA1c

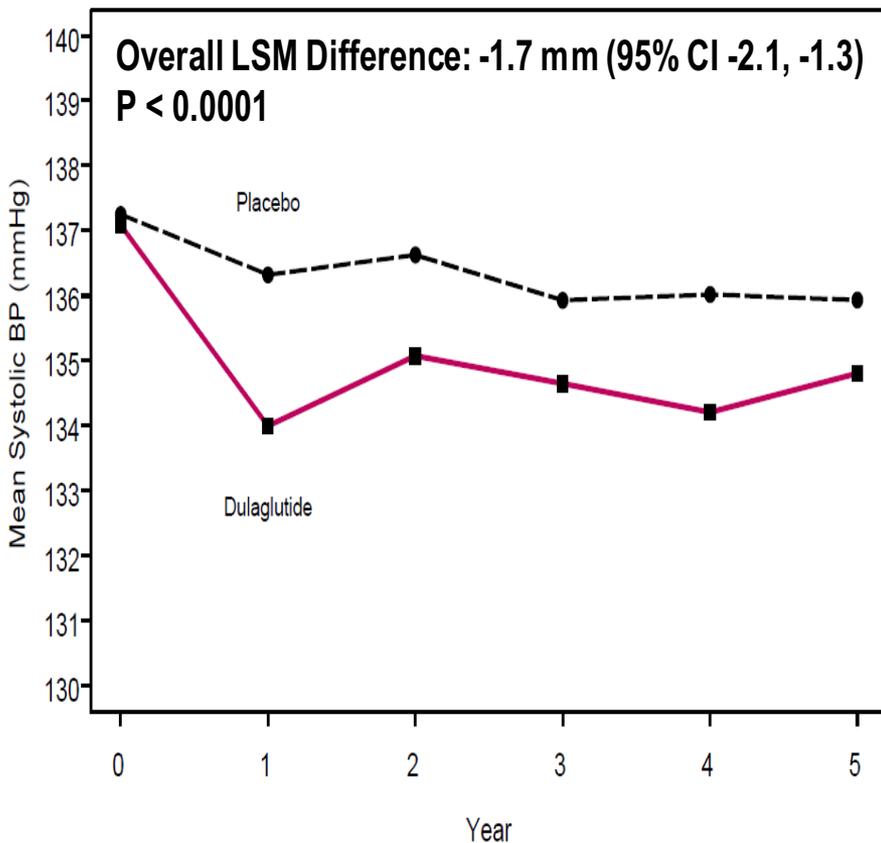


# Effet sur le poids

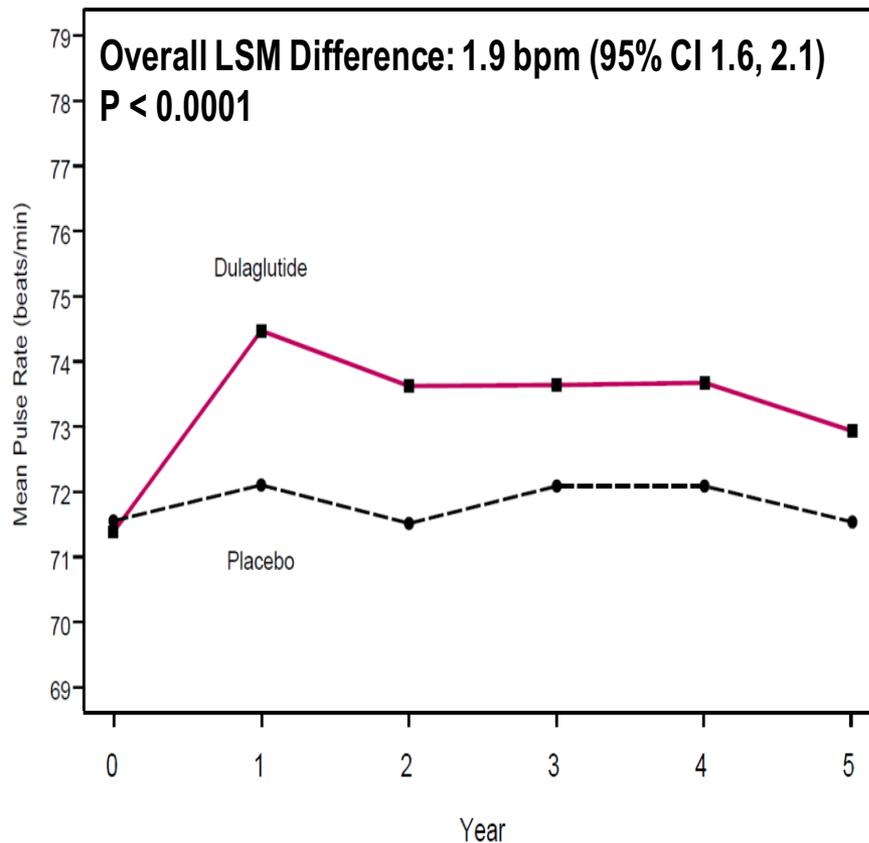


# Effet sur la TAS et le pouls

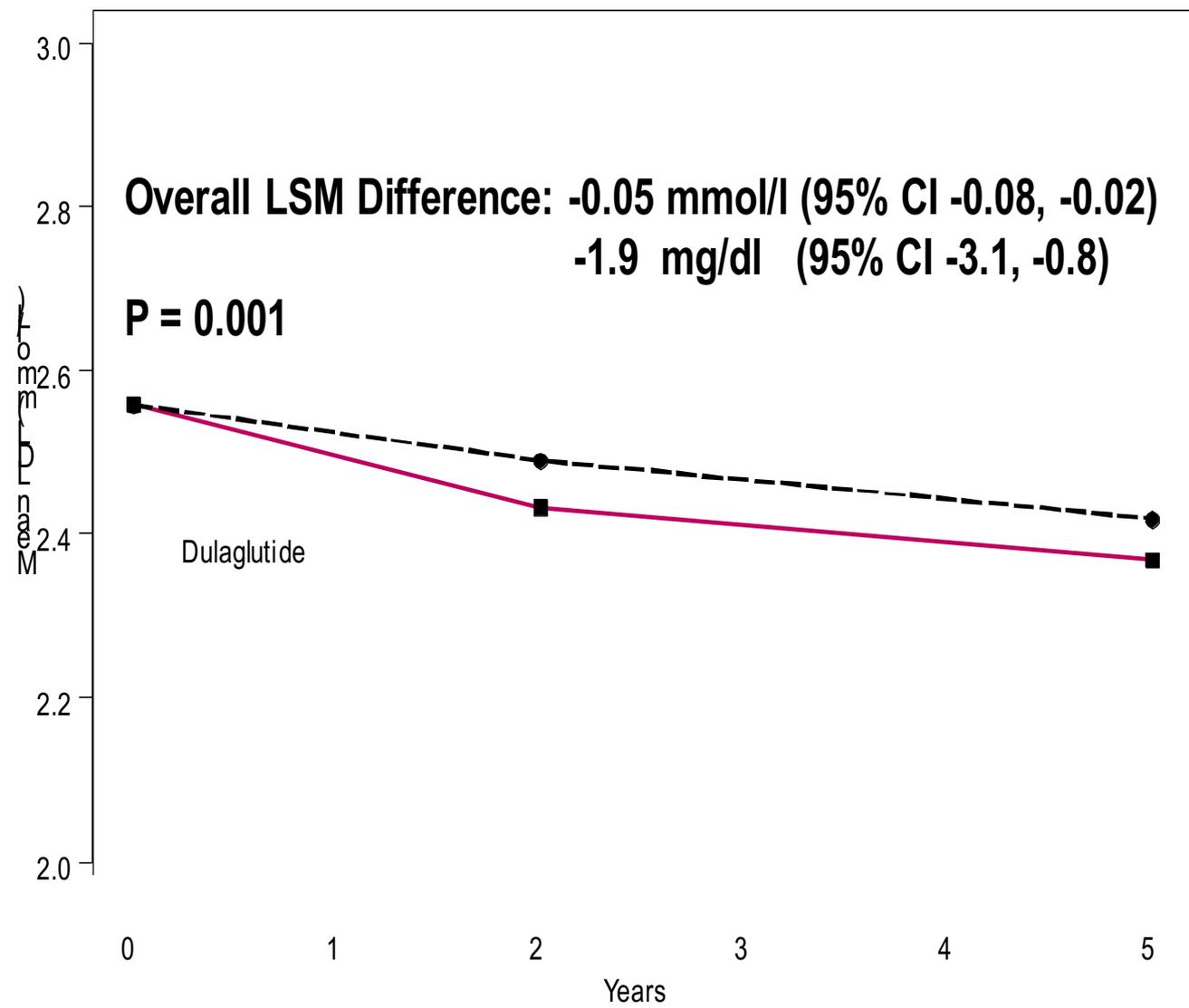
## Systolic Blood Pressure



## Heart Rate

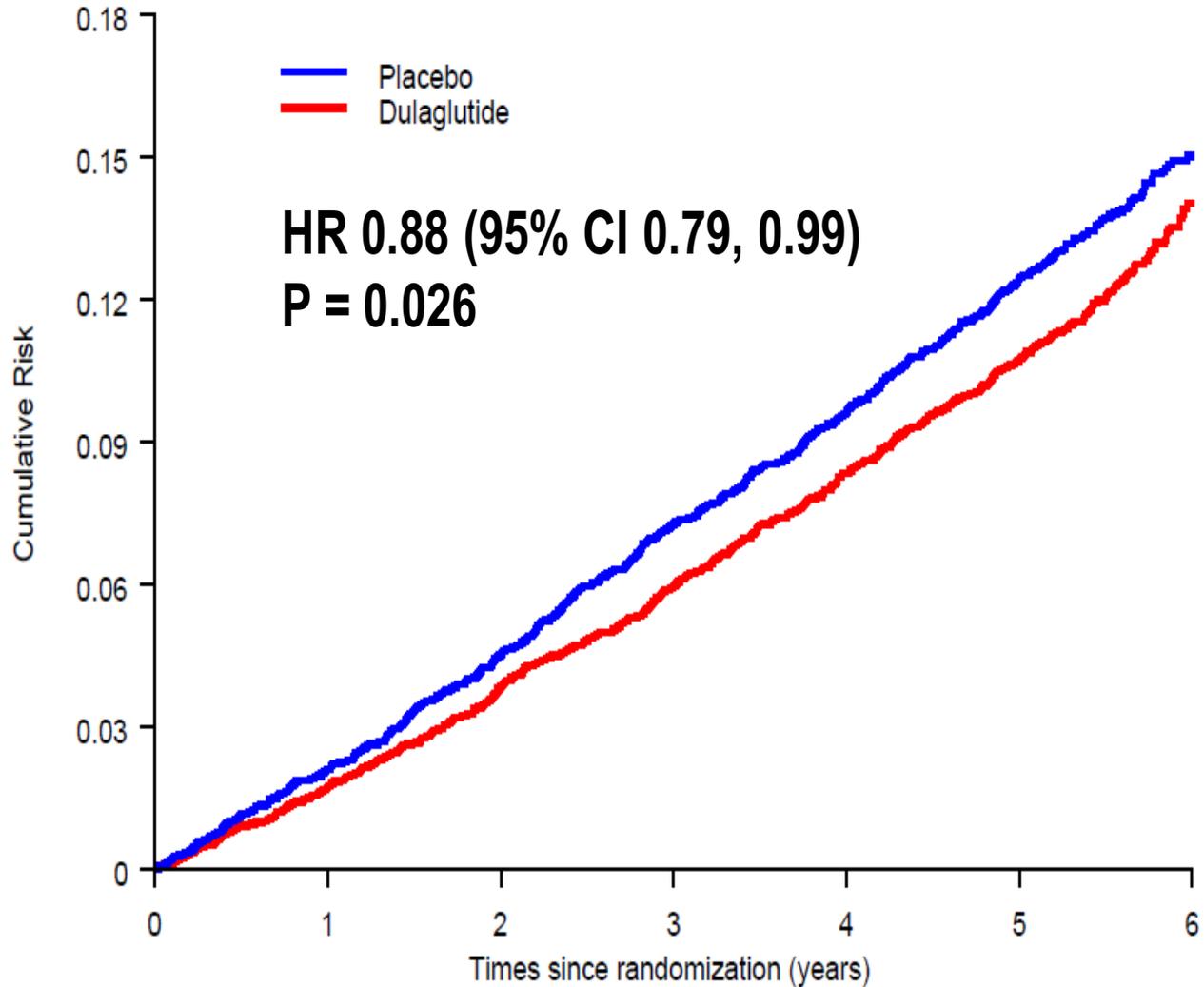


# Effet sur le LDL Cholestérol



# Effet sur l'issue primaire

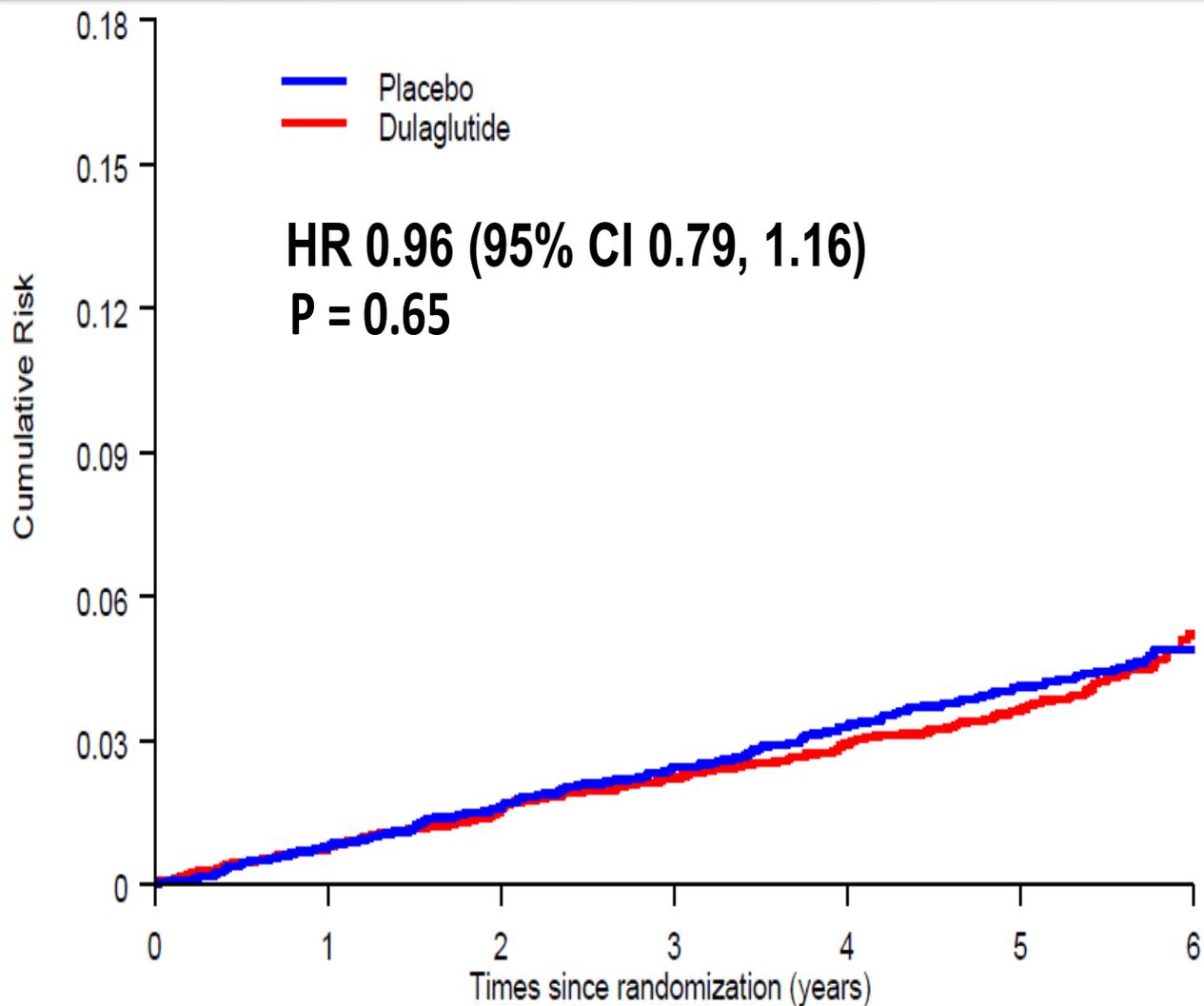
1er évènement: IM non-fatal, AVC non-fatal, décès CV



No. at Risk

Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutide	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

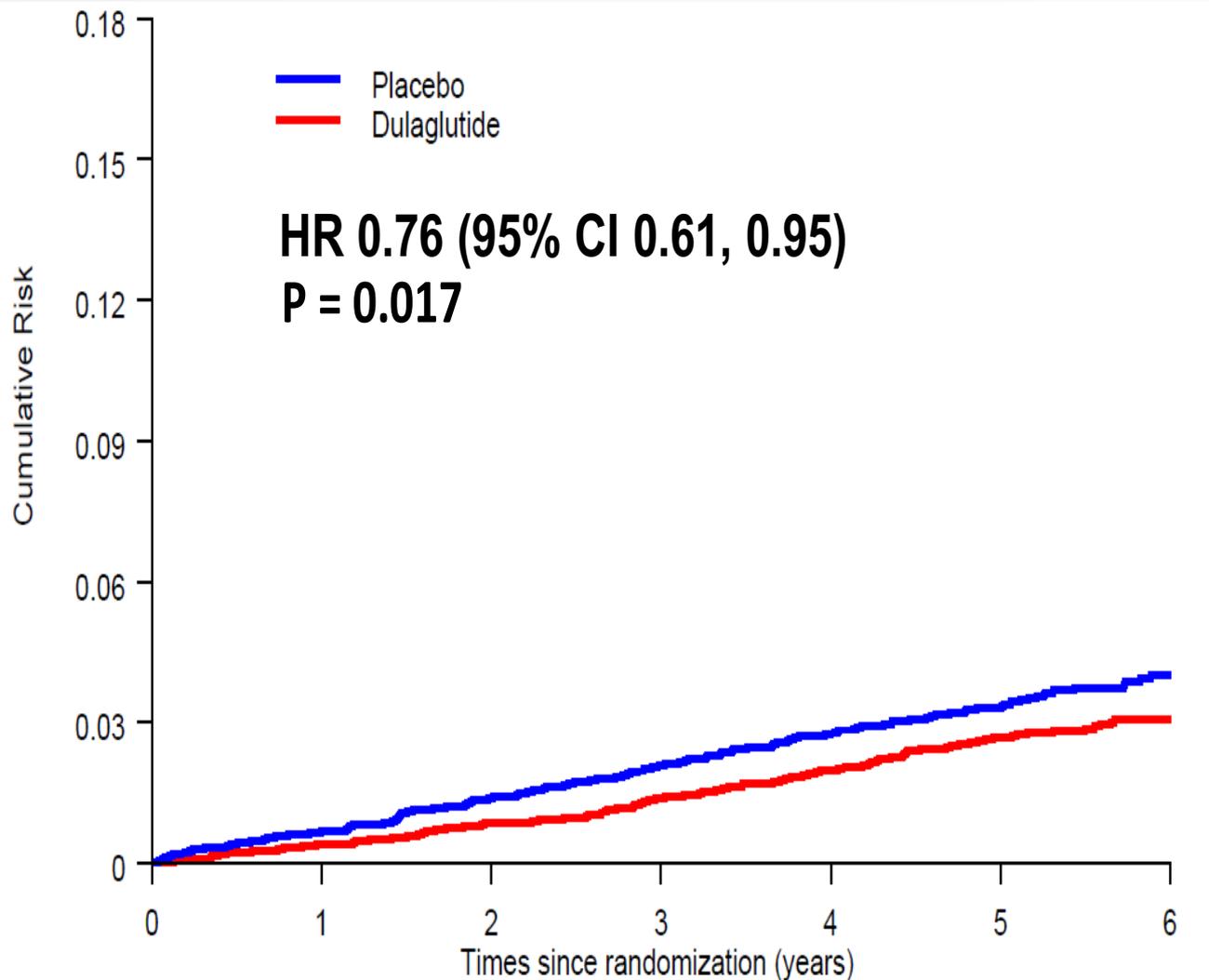
# Effet sur IM non-fatal



No. at Risk

Placebo	4952	4819	4680	4518	4372	3672	766
Dulaglutide	4949	4833	4705	4574	4443	3772	767

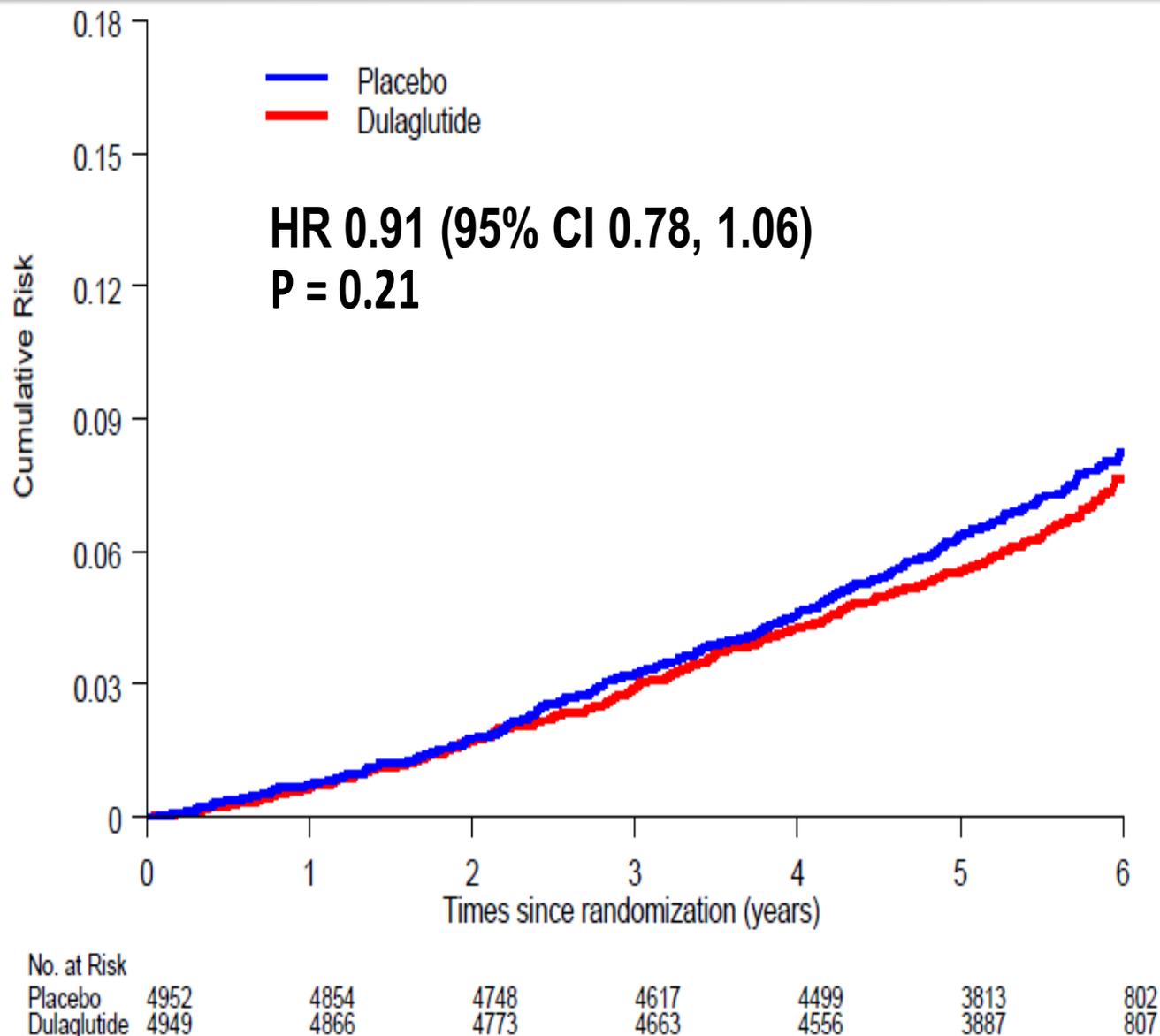
# Effet sur AVC non-fatal



No. at Risk

Placebo	4952	4826	4692	4534	4396	3710	777
Dulaglutide	4949	4847	4736	4606	4476	3796	776

# Effet sur décès CV



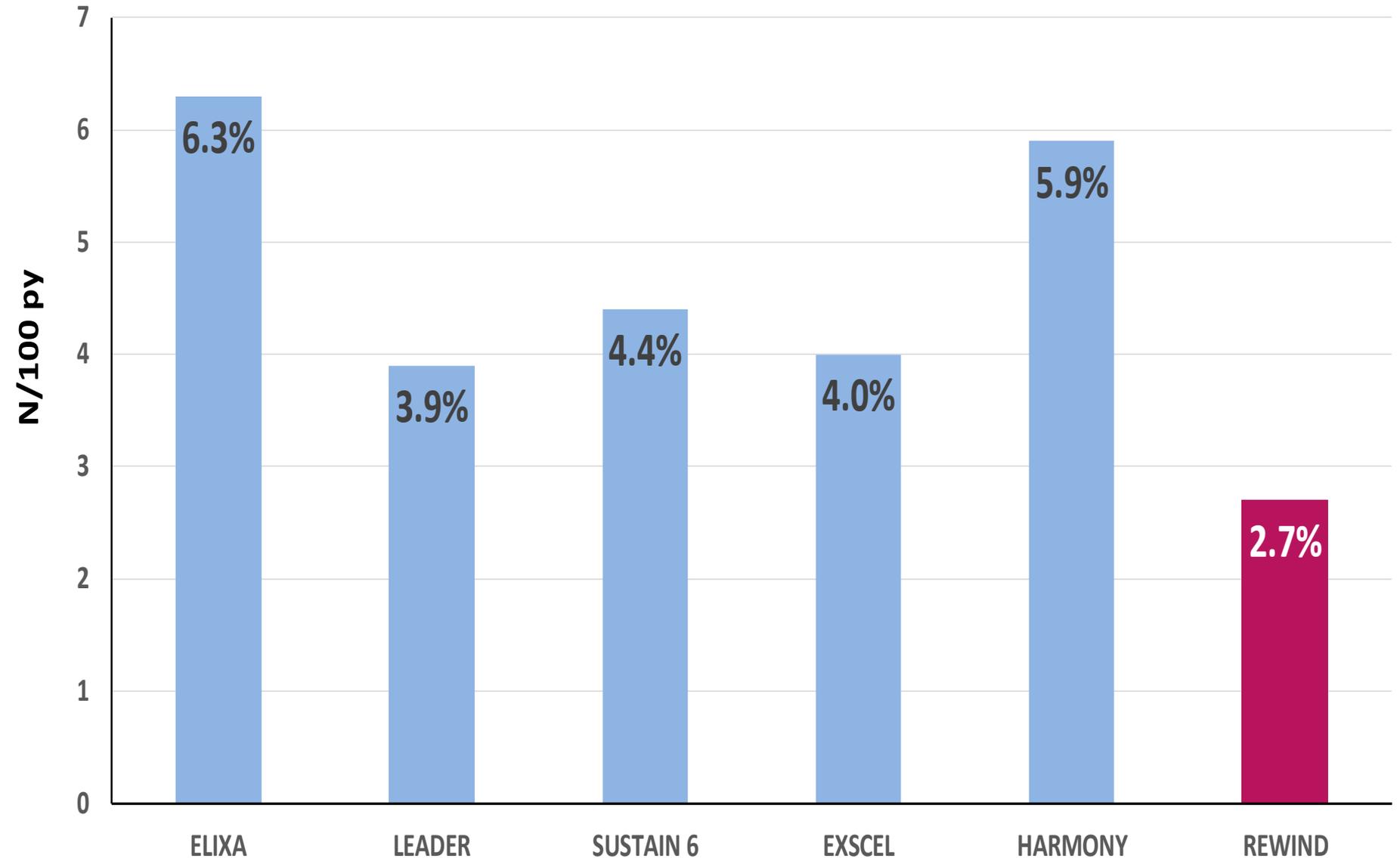
# Effets secondaires

	Dulaglutide N = 4949	Placebo N= 4952	P
<b>Ev. hépatique sérieux(%)</b>	0.5	0.8	0.057
<b>Ev. GU sérieux (%)</b>	1.7	1.9	0.46
<b>Réactions immunitaires (%)</b>	0.2	0.4	0.022
<b>Ev. GI sérieux*</b>	2.4	2.4	0.87
<b>Troubles électriques de conduction(%)</b>	4.4	3.9	0.26
<b>Hypoglycémie sévère(%)</b>	1.3	1.5	0.38
<i>* All GI adverse events</i>	47.4%	34.1%	<0.0001

# REWIND: résultats comparatifs

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN 6	EXSCEL	HARMONY	REWIND
<b>N</b>	6068	9340	3297	14752	9463	9901
<b>Molécule</b>	Lixi/j	Lira/j	Sema/s	Exen/s	Albig/s	Dula/s
<b>MCV</b>	100%	81%	83%	73%	100%	31%
<b>Age med.</b>	60 a	64 a	54 a	62 a	64 a	66 a
<b>Femme</b>	30%	36%	39%	38%	31%	46%
<b>F/U med.</b>	2.1 a	3.8 a	2.1 a	3.2 a	1.6 a	5.4 a
<b>DM durée</b>	9.2 a	12.8 a	13.9 a	13.1 a	14.2 a	10.5 y
<b>A1c début</b>	7.7%	8.7%	8.7%	8.1%	8.8%	7.3%
<b>DFGe</b>	76	~75	~75	76	79	77
<b>Insuline</b>	39%	45%	58%	46%	59%	24%

# Incidence d'évènements CV dans les groupes placebo



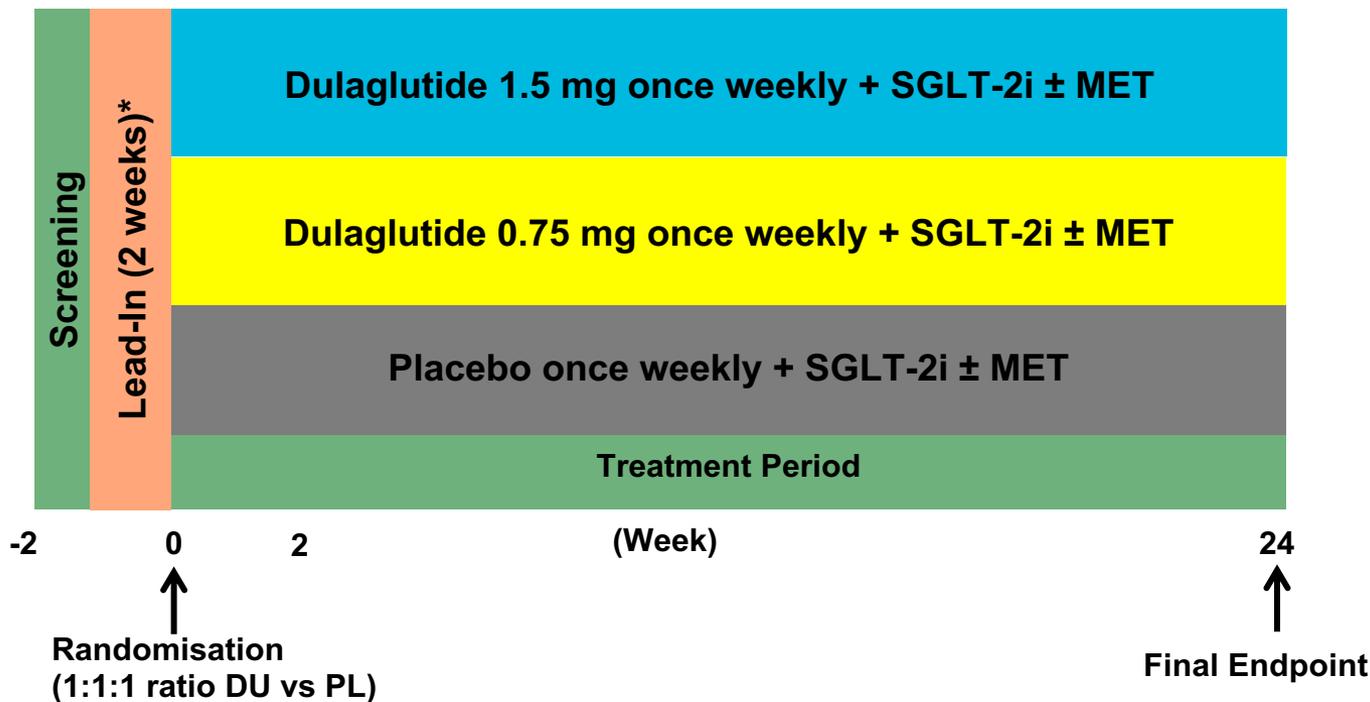
# Étude AWARD-10: ajout de la dulaglutide à un iSGLT2

## ◆ Critères d'inclusionj:

- T2D
- HbA1c  $\geq 7.0\%$  and  $\leq 9.5\%$
- BMI  $\leq 45 \text{ kg/m}^2$
- SGLT-2i at locally approved doses  $\pm$  metformin  $\geq 1500 \text{ mg/day}$

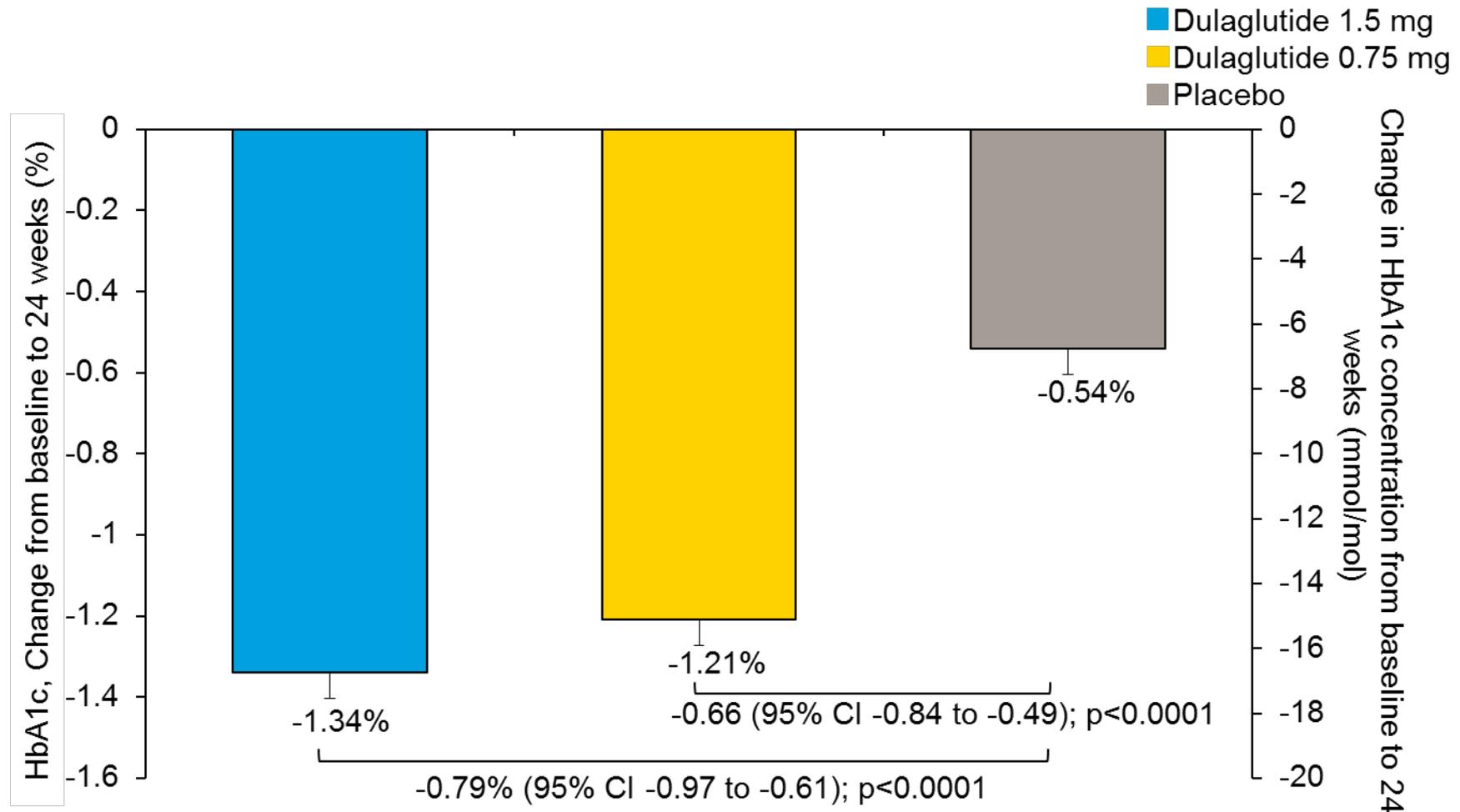
## ◆ Critères d'exclusion:

- T1D
- History of pancreatitis
- Ketoacidosis or hyperosmolar state/coma
- Recent CV event or active cancer



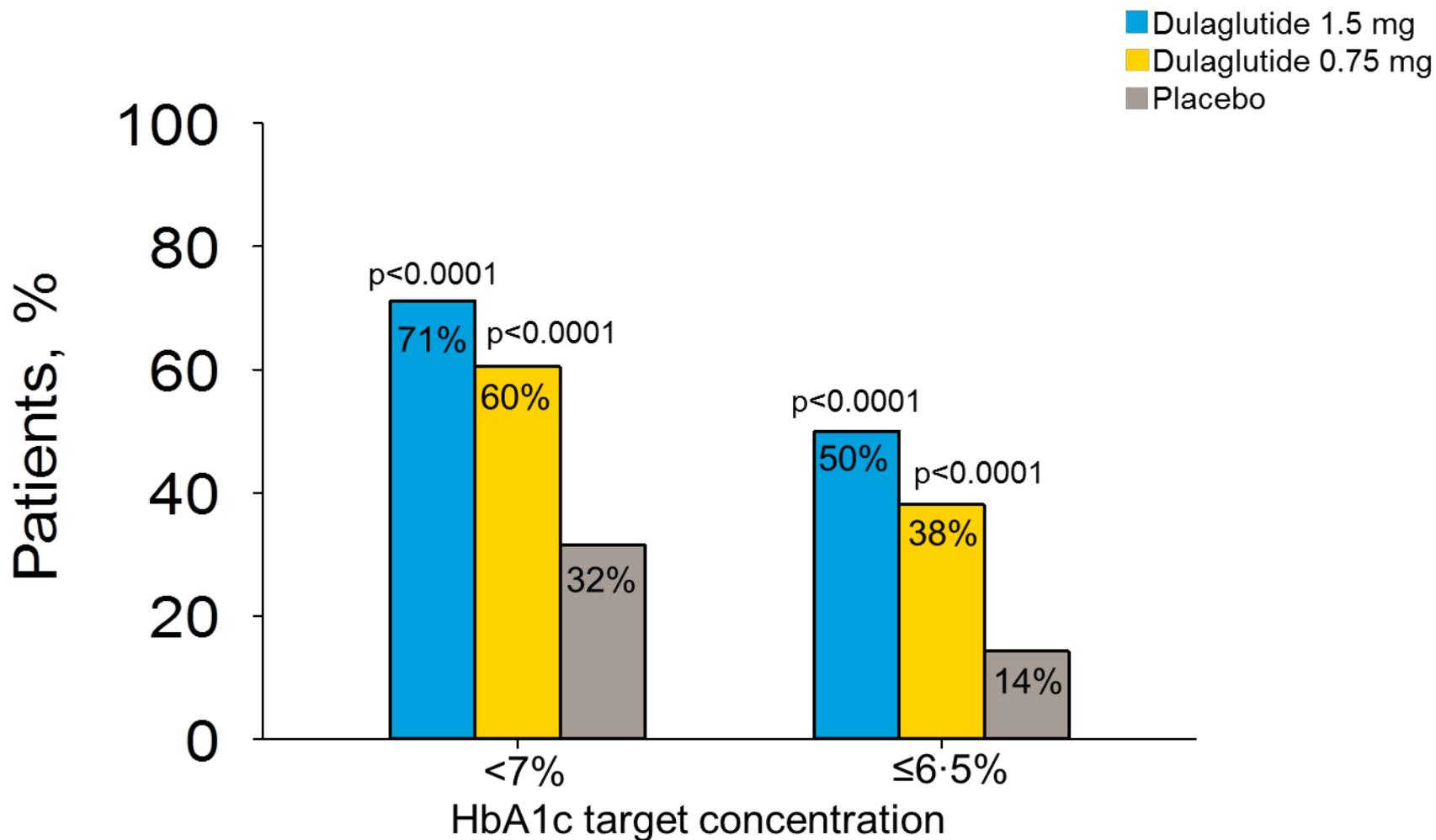
BMI=body mass index; CV=cardiovascular; HbA1c=glycated haemoglobin; MET=metformin; SGLT-2i=sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; DU=dulaglutide; PL=placebo \*Patients requiring adjustment (metformin  $< 1500 \text{ mg/day}$ ; eGFR 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) completed 12-week lead-in

# Changement de l'HbA1c à 24 semaines



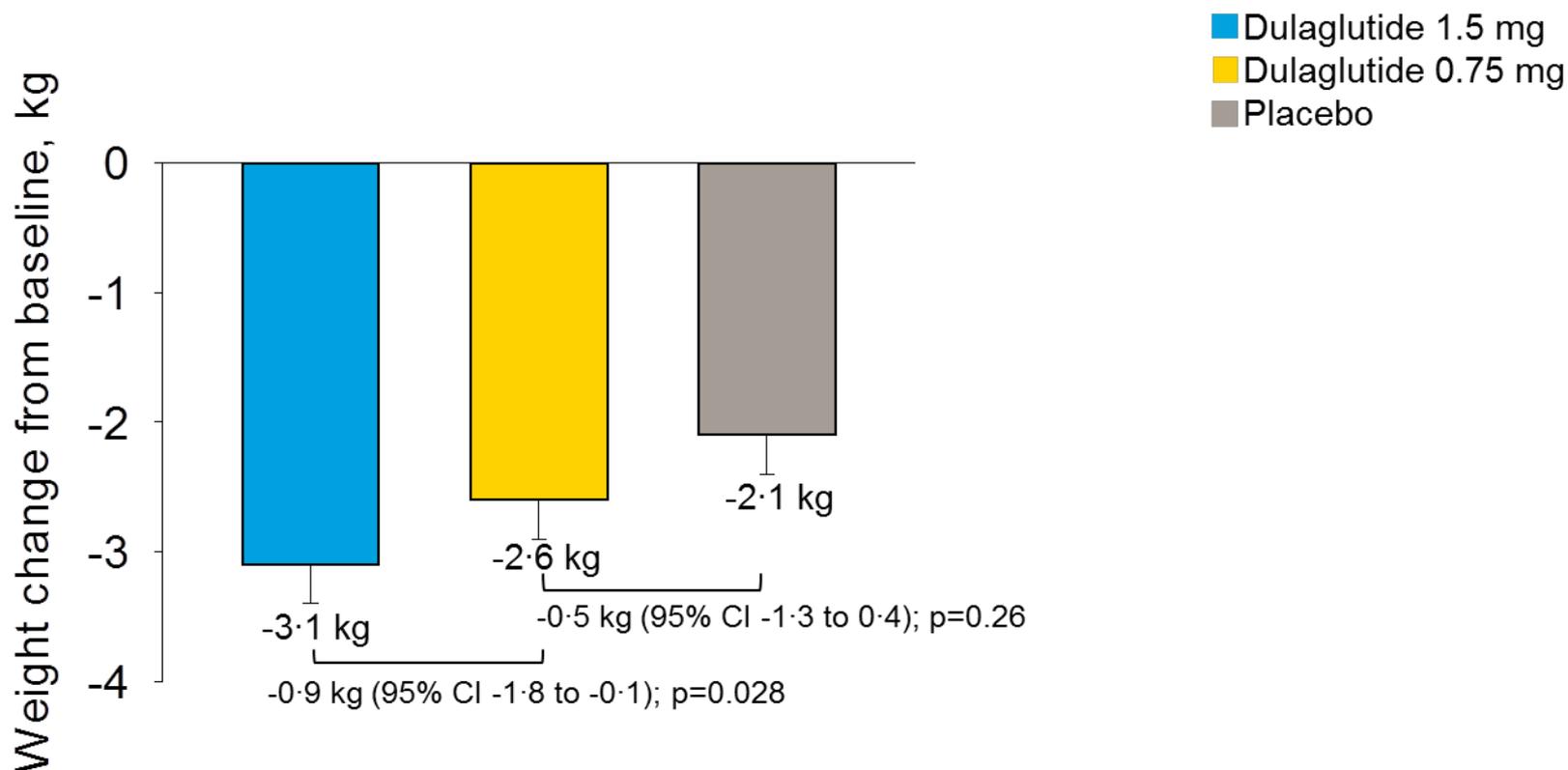
Error bars show SEs; HbA1c=glycated haemoglobin; SE=standard error

# Pourcentage d'atteinte des cibles d'HbA1c à 24 semaines



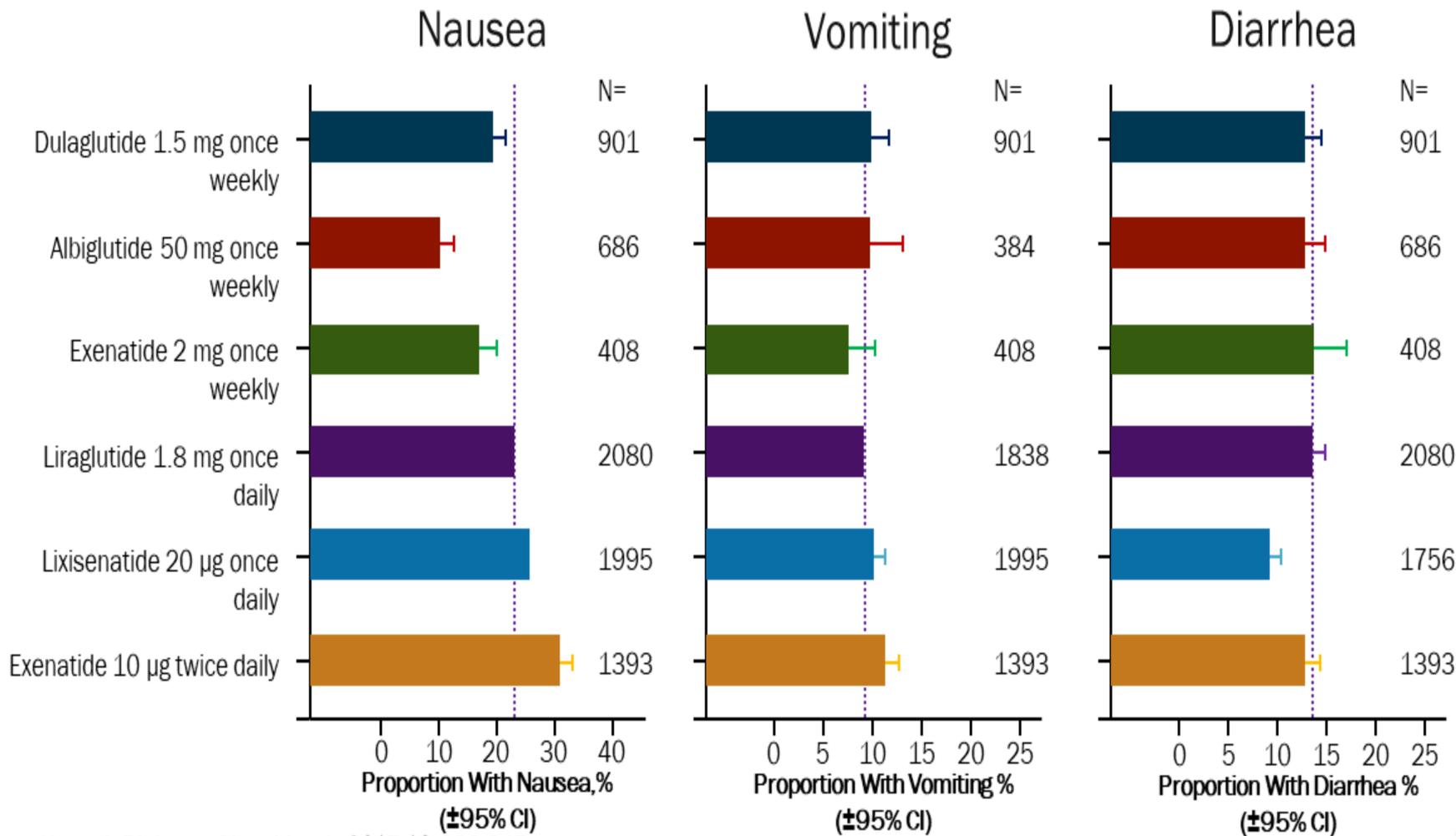
HbA1c=glycated haemoglobin

# Changement de poids à 24 semaines



Error bars show SEs; HbA1c=glycated haemoglobin; SE=standard error

# Méta-analyse: effets digestifs des aGLP-1



Bettge K, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:336-347.

# Agonistes des récepteurs du GLP-1 et nausées : Mieux faire les choses

- Établir des attentes appropriées par rapport au traitement
  - Bien qu'ils soient courants, les effets secondaires gastro-intestinaux peuvent être pris en charge et sont transitoires  
(Ils se résorbent habituellement d'eux-mêmes après 4 à 8 semaines)
- Ajuster la dose graduellement à la hausse
  - L'administration d'une dose plus faible au départ, que l'on ajuste ensuite graduellement à la hausse, peut également contribuer à réduire l'incidence des nausées
- Respecter la satiété
  - Recommander de petites portions tout au long de la journée
  - Éviter les aliments à forte teneur en gras
  - Les patients pourraient trouver que les nausées sont plus tolérables s'ils ont l'estomac vide au moment de l'administration de la dose (p. ex. au coucher)

# aGLP-1 et autres effets secondaires



- Pas plus d'épisodes d'insuffisance cardiaque (*Scheen, 2017*)
- Pas plus d'épisodes de pancréatite aiguë (*Storgaard, 2017*)
- Plus de lithiases biliaires et de complications biliaires avec la liraglutide (*Nauck, 2019*)
- Sont contre-indiqués chez les patients avec antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la glande thyroïde ou de néoplasie endocrinienne multiple type 2 (MEN)

## Liste de vérification – protection vasculaire

- ✓ A • A1C – contrôle glycémique optimal (habituellement  $\leq 7\%$ )
- ✓ C • Cholestérol – LDL  $< 2.0$  mmol/L ou réduction  $> 50\%$
- ✓ T • Tension artérielle – optimisation du contrôle de la tension artérielle ( $< 130/80$ )
- ✓ I • Interventions sur les habitudes de vie (activité physique/alimentation saine)
- ✓ O • Ordonnances – médication de protection cardiaque  
A – inhibiteur de l'ECA ou ARA | S – Statine | A – AAS si indiquée | iSGLT2/aGLP-1 ayant démontré des bénéfices CV si DM type 2 avec MCV et A1C pas à la cible
- ✓ N • Non fumeur – sevrage du tabac

# Résumé

- Le diabète est associé à un risque élevé d'évènements CV à long terme
- Le diabète comporte un risque de décès CV qui est au moins le double de la population générale
- Pour ces raisons, de saines habitudes de vie sont nécessaires, spécialement le contrôle de la TA, du poids et l'arrêt du tabagisme.
- Il est important d'atteindre les cibles de HbA1C
- Seule la dulaglutide a l'indication en rajout à un iSGLT2
- Un changement de paradigme a pris place pour les diabétiques : favoriser l'emploi d'antihyperglycémiantes qui comportent un effet CV protecteur

**Merci de votre attention !**

