LES NOUVEAUX TRAITEMENTS POUR LE DIABÈTE

mise à jour pour le cardiologue

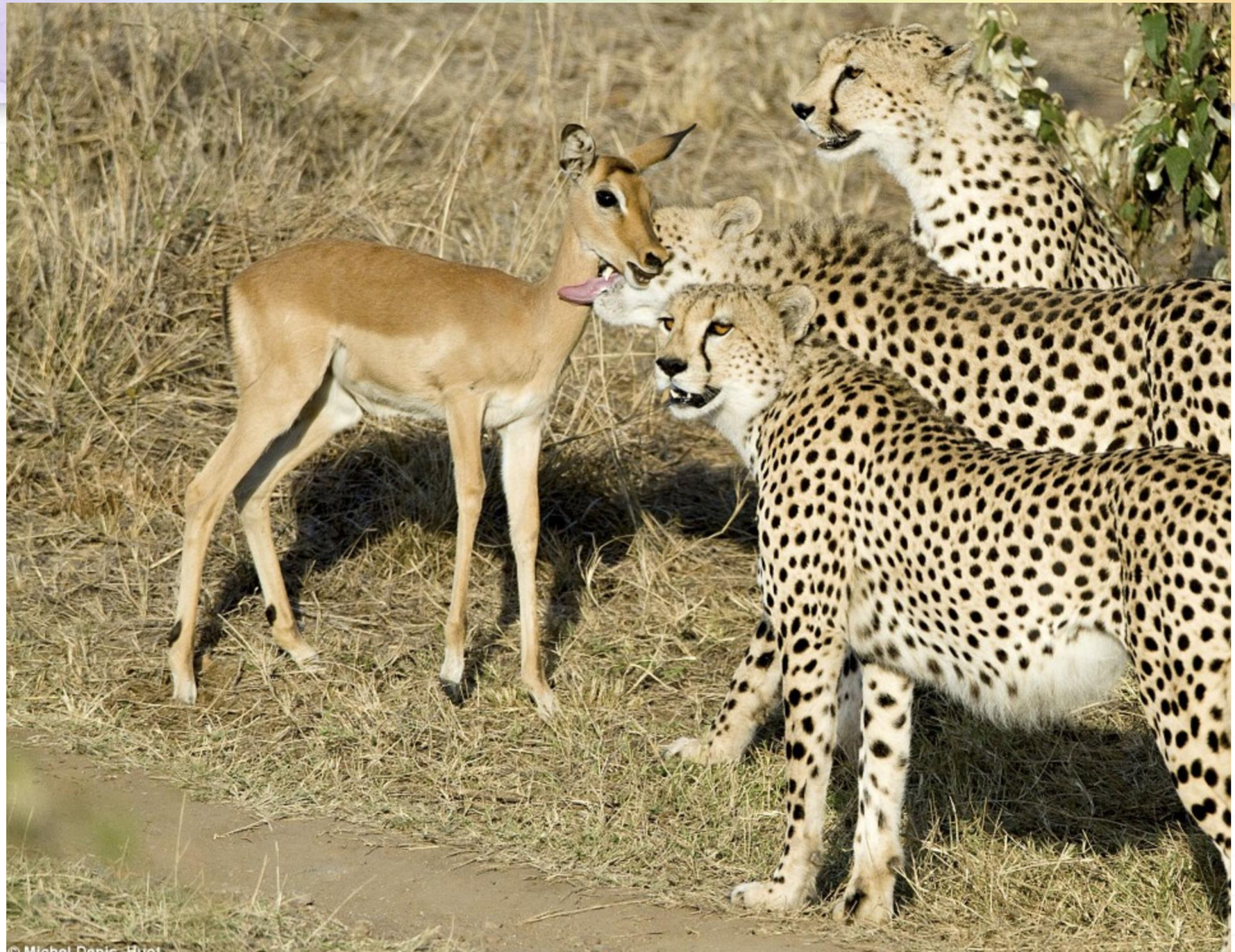
Dr François Dubé, service de médecine interne, IUCPQ-UL
46e congrès scientifique annuel, Florence, Italie, 5 mai 2017

Déclaration de conflit d'intérêts

	Dr François Dubé **Service de médecine interne, IUCPQ-UL**
	NTÉRÊTS COMMERCIAUX
Subventions/soutien à la recherche :	NovoNordisk, Jenssen, Sanofi, AstraZeneca, Cubist
Bureau des conférenciers/honoraires :	NovoNordisk, Jenssen, Boehringer Ingelheim
Frais de consultation :	NovoNordisk, Jenssen, Sanofi, AstraZeneca

OBJECTIFS D’APPRENTISSAGE

- Résumer les diverses classes d’agents utilisés dans le traitement du diabète
- Connaitre les critères diagnostiques du diabète
- Commenter sur les impacts cardio-vasculaires des divers traitements du diabète
- Choisir un traitement initial


© Michel Denis-Huot

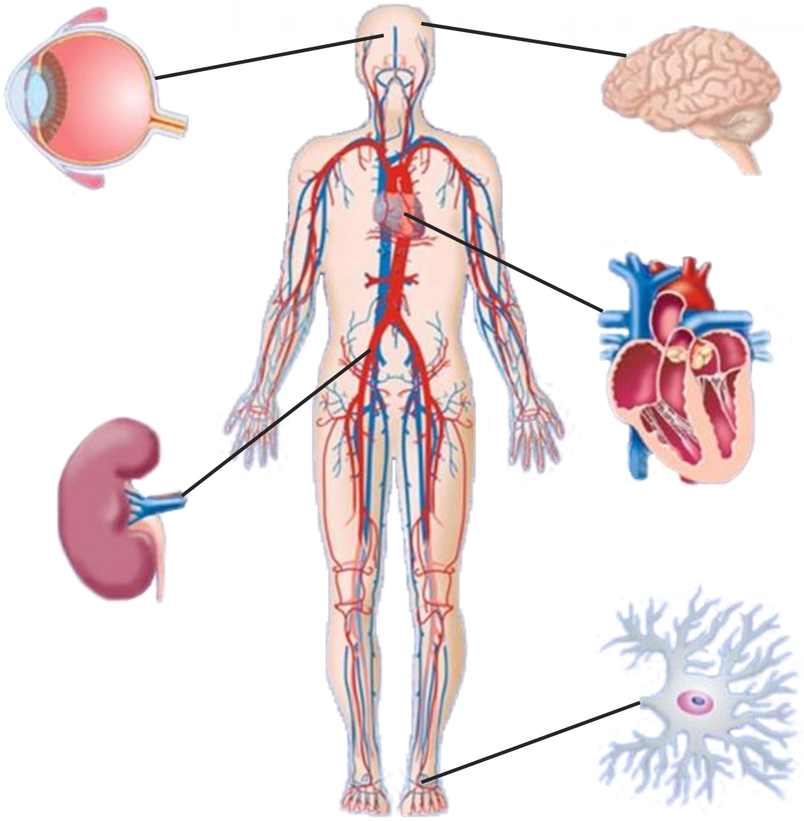
CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU DIABÈTE

Complications chroniques du diabète de type 2

Complications microvasculaires

Rétinopathie diabétique
La cause la plus courante de cécité dans la population adulte active[1]

Néphropathie diabétique
La cause la plus courante d'insuffisance rénale chronique et de dialyse[2]



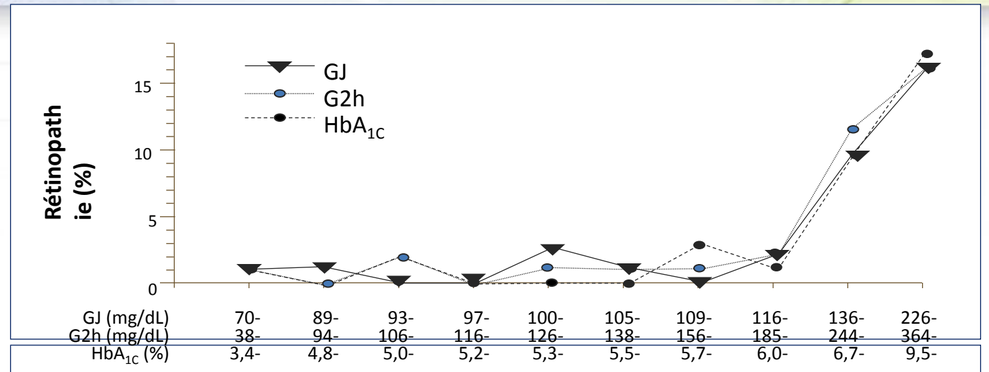
Neuropathie diabétique

La cause la plus courante d'amputation non traumatique des membres inférieurs[6]

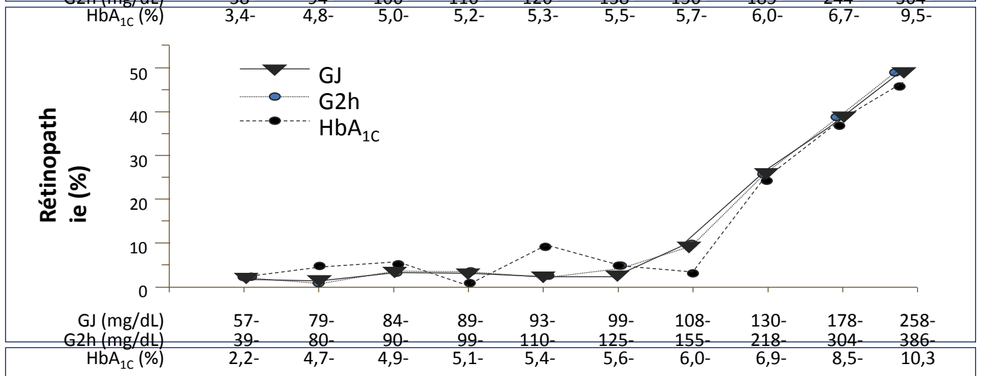
1.Fong DS, *et al*. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):S99-S102. 2. Molitch ME, *et al. Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1):S94-S98. 3. Kannel WB, *et al*. *Am J Heart* 1990; 120:672-6.
4. Duckworth W, *et al. N Engl J Med* 2009;360:129-39. 5. Smith NL, *et al. Diabetes Care* 2006;29:2012-7. 6. Mayfield JA, *et al. Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):S78-S79.

Seuils de glycémie et rétinopathie

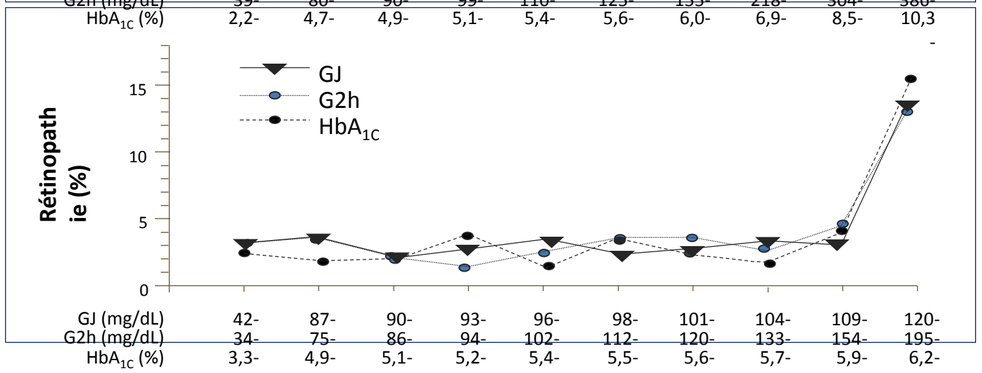
Indiens Pima



Égyptiens



NHANES III



Le comité international d'experts. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334.

Les seuils d'apparition de la rétinopathie sont similaires dans les trois populations :

Glycémie à jeun (GJ) ≥ 7,0 mmol/L

Glycémie postprandiale (G2h) ≥ 11,1 mmol/L

HbA_{1C} ≥ 6,5 %

Diagnostic de diabète

2013

Glycémie à jeun ≥ 7,0 mmol/L

À jeun = aucun apport calorique depuis au moins 8 h

ou

Taux d'HbA_{1C} ≥ 6,5 % (chez les adultes)

Mesuré à l'aide d'un test normalisé et validé, en l'absence de facteurs compromettant la fiabilité du taux d'HbA_{1C} et non en cas de diabète de type 1 soupçonné

ou

Glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose ≥ 11,1 mmol/L

ou

Glycémie aléatoire ≥ 11,1 mmol/L

Aléatoire = à tout moment de la journée, sans égard au moment du dernier repas

HbA1c = hémoglobine glyquée

Diagnostic de prédiabète*

2013

Épreuve de laboratoire	Résultat	Catégorie de prédiabète
Glycémie à jeun (mmol/L)	6,1-6,9	Anomalie de la glycémie à jeun (AGJ)
Glycémie 2 h après l'ingestion de 75 g de glucose (mmol/L)	7,8-11,0	Intolérance au glucose (IG)
Hémoglobine glycosylée (HbA_{1C}) (%)	6,0-6,4	Prédiabète

* Prédiabète : AGJ, IG ou HbA_{1C} de 6,0 à 6,4 %; → risque élevé de développer le diabète de type 2

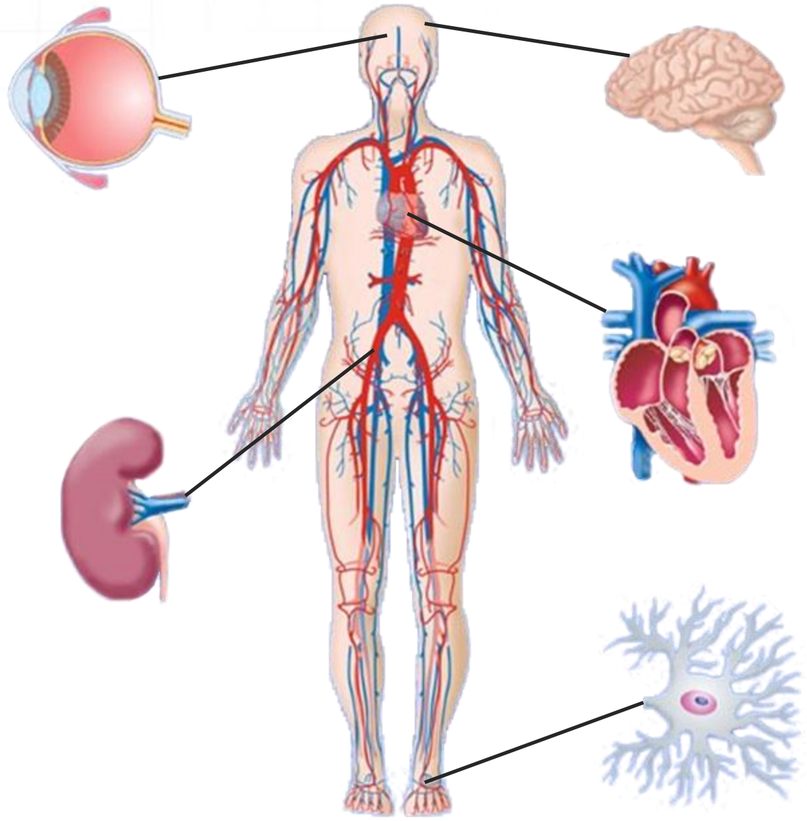
Taux d'HbA_{1C} et risque futur de diabète : Revue systématique

Catégorie de taux d'HbA_{1C} (%)	Incidence du diabète sur 5 ans
5,0-5,5	< 5 à 9 %
5,5-6,0	9 à 25 %
6,0-6,5	25 à 50 %

Zhang X et al. *Diabetes Care*. 2010;33:1665-1673.

Complications chroniques du diabète de type 2

Complications macrovasculaires



AVC
Mortalité CV et AVC 2 à 4 fois plus ↑[3]

Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque
Maladie artérielle périphérique
≥ 40 à 60 % de mortalité liée à un événement CV[4,5]

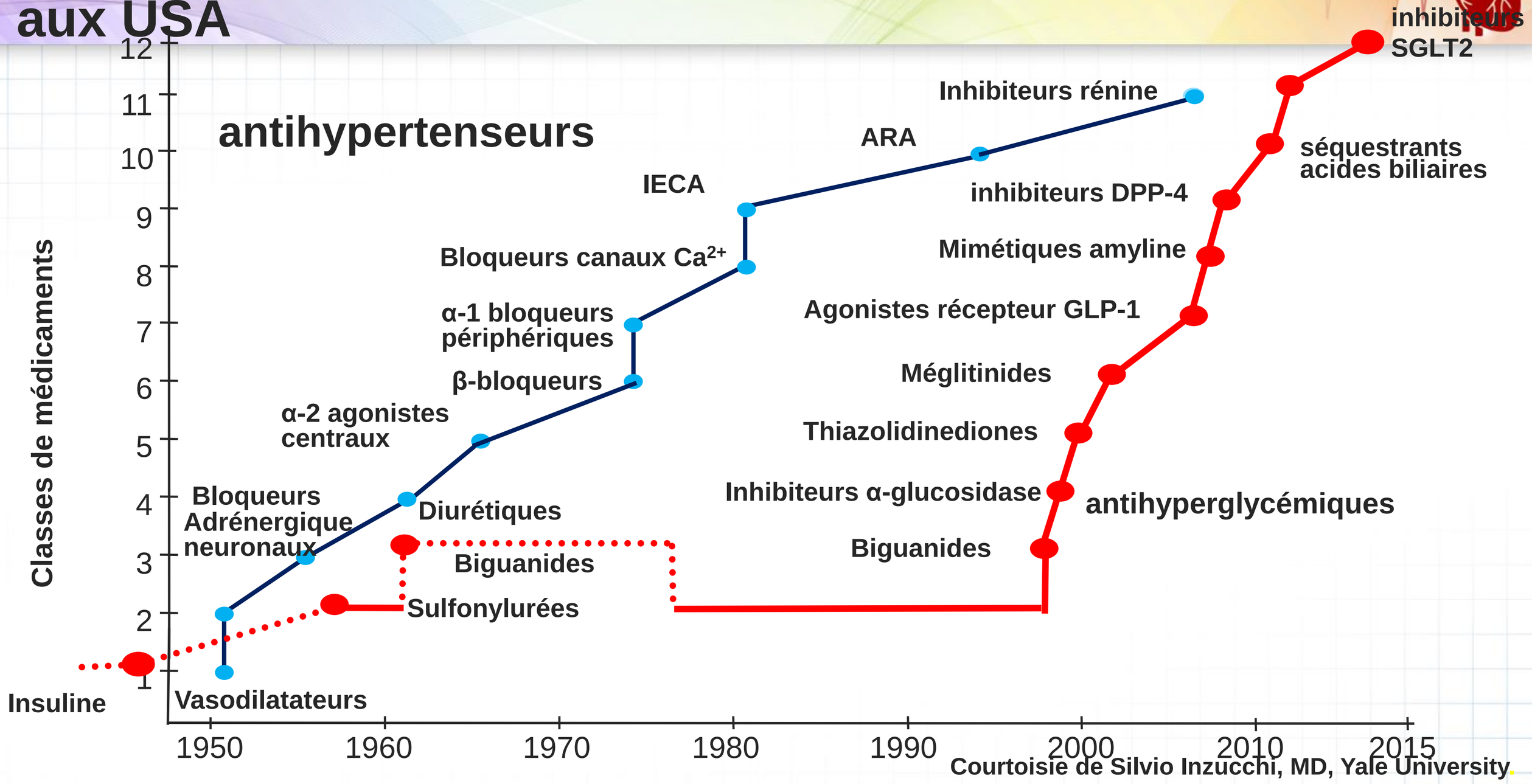
Les patients atteints de diabète meurent d'une cardiopathie.

1.Fong DS, *et al*. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):S99-S102. 2. Molitch ME, *et al. Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1):S94-S98. 3. Kannel WB, *et al*. *Am J Heart* 1990; 120:672-6.
4. Duckworth W, *et al. N Engl J Med* 2009;360:129-39. 5. Smith NL, *et al. Diabetes Care* 2006;29:2012-7. 6. Mayfield JA, *et al. Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):S78-S79.

CLASSES D’AGENTS ANTIHYPERGLYCÉMIANTS

Avez-vous l’impression qu’il y en a plus dernièrement?

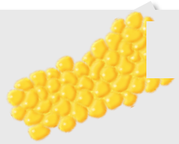
Médications antihypertensives et antihyperglycémiques aux USA



Courtoisie de Silvio Inzucchi, MD, Yale University

Comparaison des approches insulino-dépendantes et insulino-indépendantes

Mécanismes insulino-dépendants



Tissus adipeux

Muscles

Foie

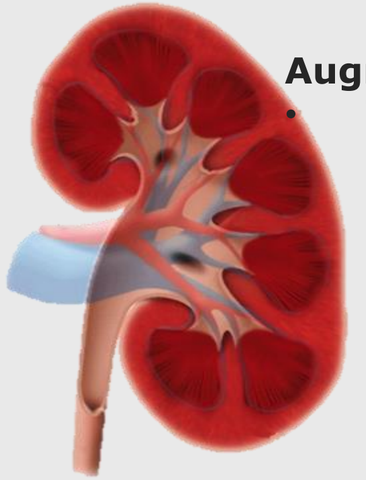
Action de l'insuline
- TZD
- Metformine

Pancréas

Libération d'insuline
- Sulfonylurées
- Agonistes du récepteur GLP1
- Inhibiteurs de la DPP-4
- Méglitinides

Remplacement de l'insuline
- Insuline

Mécanisme insulino-indépendant



Augmentation de la glycosurie
- iSGLT2

Reins

Retarde l'absorption intestinale des sucres
- Acarbose

Intestin

Types d'insuline

Type d'insuline (marque)	Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action
Insulines en bolus (prandiales)			
Analogues de l'insuline à action rapide (limpides) : • insuline asparte (NovoRapid®) **FiAsp®** • insuline glulisine (Apidra®) • insuline lispro (Humalog®)	10 à 15 min 10 à 15 min 10 à 15 min	1 à 1,5 h 1 à 1,5 h 1 à 2 h	3 à 5 h 3 à 5 h 3,5 à 4,75 h
Insulines à courte durée d'action (limpides) : • insuline normale (Humulin®-R) • insuline normale (Novolin®geToronto)	30 min	2 à 3 h	6,5 h
Insulines basales			
Insulines à action intermédiaire (troubles) : • insuline NPH (Humulin®-N) • insuline NPH (Novolin®ge NPH)	1 à 3 h	5 à 8 h	Jusqu'à 18 h
Analogues de l'insuline à action prolongée (limpides) • insuline détémir (Levemir®) • insuline glargine (Lantus®) Toujeo •Insuline dégludec	90 min	Sans objet	Jusqu'à 24 h (glargine 24 h, détémir 16 à 24 h)

MODE DE VIE

Suite de la diapositive précédente…

↓

Ajouter le médicament qui convient le mieux (agents listés par ordre d'arrivée sur le marché) :

Classe	Réduction relative du taux d'HbA_{1C}	Hypo-glycémie	Poids	Effet cardio-vasculaire démontré lors d'un essai clinique	Autres considérations thérapeutiques	Nom des produits	Coût (dose max/jour)
Insulines	↓↓↓	Oui	↑ 10 kg	glar : sans effet	Pas de dose maximale, schémas posologiques souples.		.02-.05$/unité
Sécrétagogues de l'insuline : 2- Méglitinides 1- Sulfonylurées	0.7-0.8 % 0.7-0.8 %	Oui* Oui	↑ ↑ 3 kg		2- 3-4 fois/jour. OK en IRC sévère 1- Diabeta donne plus d'hypo. Faible durabilité de l'effet hypoglycémiant.	2- Gluconorm (repaglinide) : 0,5-1-2 mg Starlix (natéglinide) très rarement utllisé 1- Diabèta (glyburide) 5 mg Diamicron 80 mg – Diamicron MR 30 – MR 60 Amaryl (glimépiride) 1-2-4 mg	4,20$ 0,24$ 0,48$ 0,70$
Biguanides : metformine	0,7-1,0%	Aucun	Neutre	Diminution	Diarrhée. Prendre au milieu du repas. Débuter à petite dose et monter lentement.	Glucophage 500 – 850 mg Glumetza 500 – 1000 mg	0,45
Inhibiteur de l'alpha-glucosidase (acarbose)	0,7 %	Rare	Sans effet à ↓	Réduction importante des infarctus dans une petite étude	Amélioration du contrôle postprandial, Flatulences +++ rendant son utilisation difficie		$$
Thiazolidinédiones	0,8 – 1,0%	Rare	↑ 5 kg	Sans effet	ICC, oedème, fractures, rares cas de cancer de la vessie (pioglitazone), controverse relative aux effets cardiovasculaires (rosiglitazone), 6-12 semaines nécessaires avant l'obtention de l'effet maximal.	Avandia (rosiglitazone) Avandamet Actos (pioglitazone)	$$
Incrétines : Inhibiteurs de la DPP-4	0,7%	Rare	Sans effet à ↓	alo, saxa, sita : sans effet	Attention à la saxagliptine en cas d'insuffisance cardiaque.	Januvia (sitagliptine) & Janumet Onglyza (saxagliptine) & Komboglyze Trajenta (linagliptine) & Jentadueto Nesina (alogliptine) & Kazano	2,60$
Incrétines : Agonistes des récepteurs GLP-1	0,8 – 1,0%	Rare	↓ 3 kg	Liraglutide et semaglutide : supériorité chez les patients atteints de diabète de type 2 et de MCV cliniques lixi : sans effet	Nausées passagères. Vomissements rares INJECTABLES	Victoza (liraglutide) 0,6 – 1,2 – 1,8 mg SC die Byetta (exenaditde) Bydureon 2 mg SC 1/sem Trulicity (dulaglutide) 0,75 – 1,5 mg SC 1/sem Semaglutide non encore sur le marché	6,60$
Inhibiteurs du SGLT-2	0,7 – 1,0%	Rare	↓ 4 kg	empa : supériorité chez les patients atteints de diabète de type 2 et de MCV cliniques	Infections génitales ou urinaires, hypotension, modifications du LDL-C en fonction de la dose, à surveiller en cas de dysfonction rénale ou de prise de diurétiques de l'anse, ne pas utiliser la dapagliflozine en cas de cancer de la vessie, rares cas d'acidocétose diabétique (peut survenir en l'absence d'hyperglycémie).	Invokana (canagliflozine) 100 – 300 mg die Invokamet Forxiga (dapagliflozine) 5 – 10 mg die Xigduo Jardiance (empaglifozine) 10 – 25 mg die Synjardy	2,62$

Alo=alogliptine; empa=empagliflozine; glar=glargine; lira=liraglutide; lixi=lixisenatide; saxa=saxagliptine; sita=sitagliptine

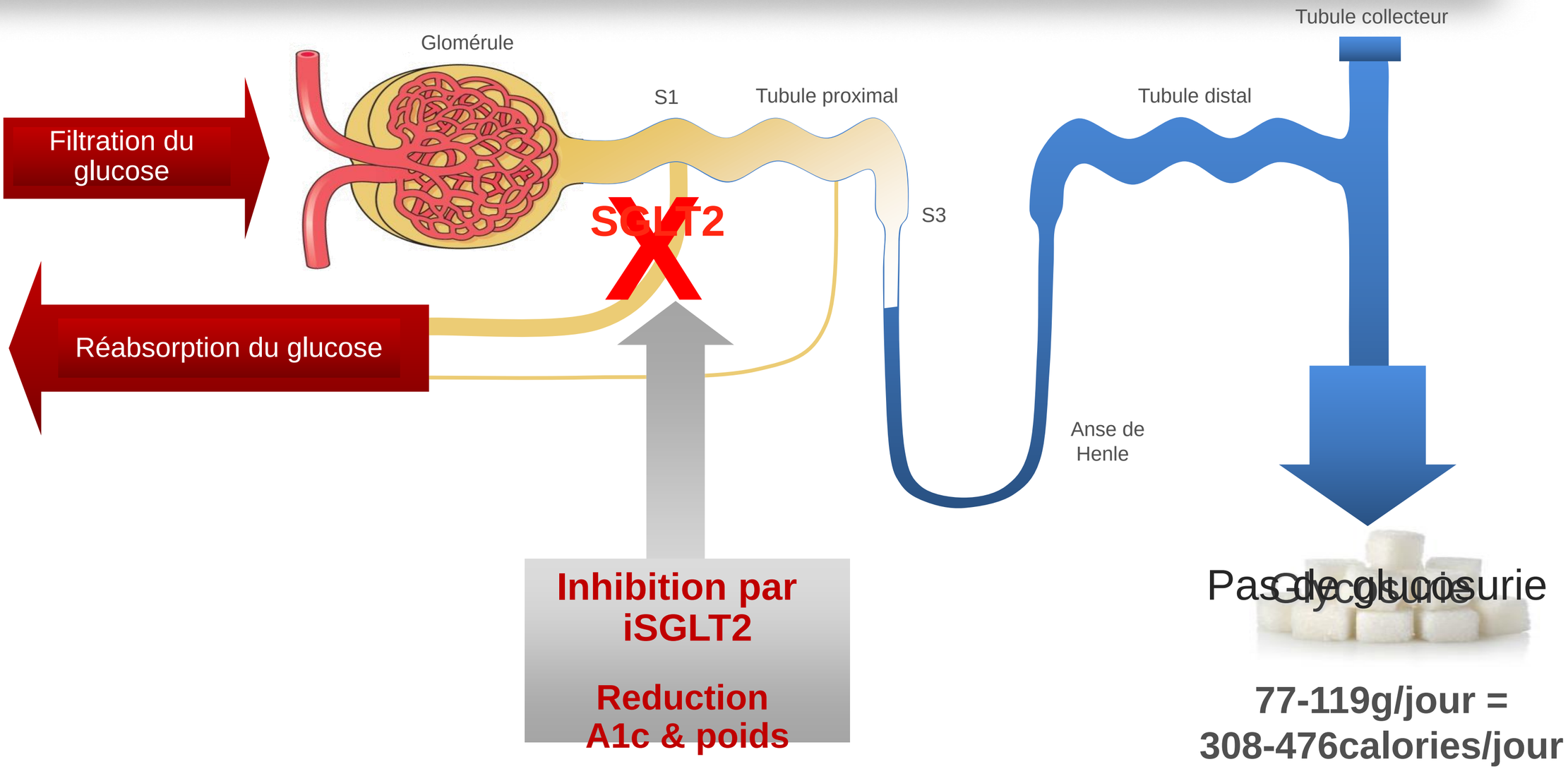
• Ajouter un médicament d'une autre classe • Ajouter/intensifier l'insulinothérapie

↓

Il faut, en temps opportun, effectuer des ajustements pour obtenir le taux d'HbA_{1C} visé en 3 à 6 mois

11/2016

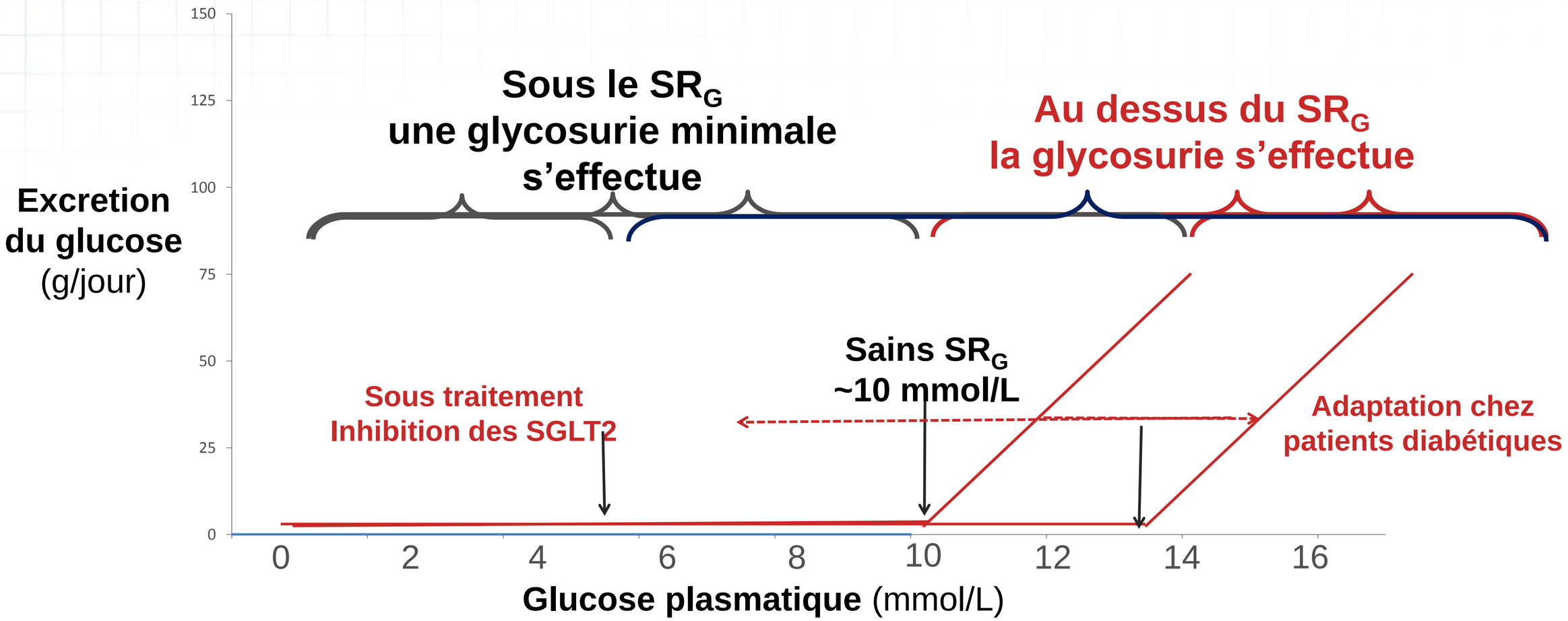
Mécanisme d'action des inhibiteurs SGLT2



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

SGLT=Sodium/GLucose co-Transporter; GLUT=GLUcose Transporter.
Abdul-Ghani MA, DeFronzo, RA. Endocr Pract. 2008;14(6):782-790. Bays H. Curr Med Res Opin. 2009;25(3):671-681.

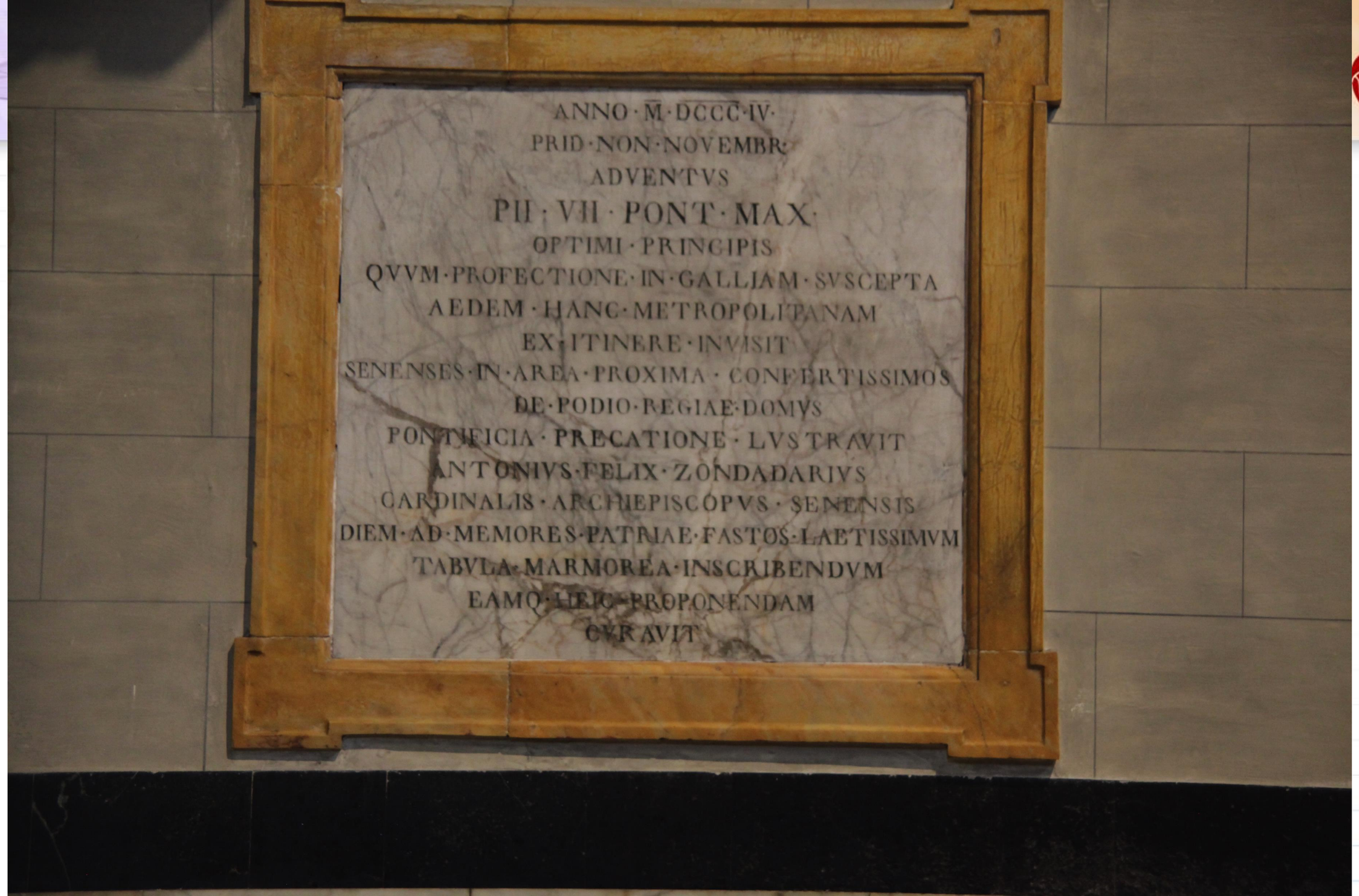
Effets des inhibiteurs du SGLT2 sur le SR_G



EUG = DFGe X (GP – SR_G)

SR_G: Seuil rénale de glucose
EUG: Excrétion urinaire de glucose
GP: Glucose plasmatique

Nair S & Wilding J. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:34-42.
Polidori D, et al. American Diabetes Association Meeting, June 25-29, 2010, Orlando, Florida; Abstract 2186-PO


ANNO · M · DCCC · IV ·
PRID · NON · NOVEMBR ·
ADVENTVS
PII · VII · PONT · MAX ·
OPTIMI · PRINCIPIS
QVVM · PROFECTIONE · IN · GALLIAM · SVSCEPTA
AEDEM · HANC · METROPOLITANAM
EX · ITINERE · INVISIT
SENENSES · IN · AREA · PROXIMA · CONFERTISSIMOS
DE · PODIO · REGIAE · DOMVS
PONTIFICIA · PRECATIONE · LVSTRAVIT
ANTONIVS · FELIX · ZONDADARIVS
CARDINALIS · ARCHIEPISCOPVS · SENENSIS
DIEM · AD · MEMORES · PATRIAE · FASTOS · LAETISSIMVM
TABVLA · MARMOREA · INSCRIBENDVM
EAMQ · HIC · PROPONENDAM
CVRAVIT

IMPACTS CARDIO-VASCULAIRES DES DIVERS TRAITEMENTS DU DIABÈTE

BREF HISTORIQUE

- 1998 & 2008 : UKPDS :dim 33% infarctus; dim 27% mortalité
- 2005 : PROACTIVE : dim 16% MACE
- Suggère qu'une réduction de la glycémie devrait avoir un impact positif sur la mortalité CV
- 2007 : ACCORD, ADVANCE et VADT
- Résultats poolés des 5 études : dim 17% des IM mais aucun impact sur la mortalité totale
- ACCORD cessé prématurément : aug 27% Mt CV

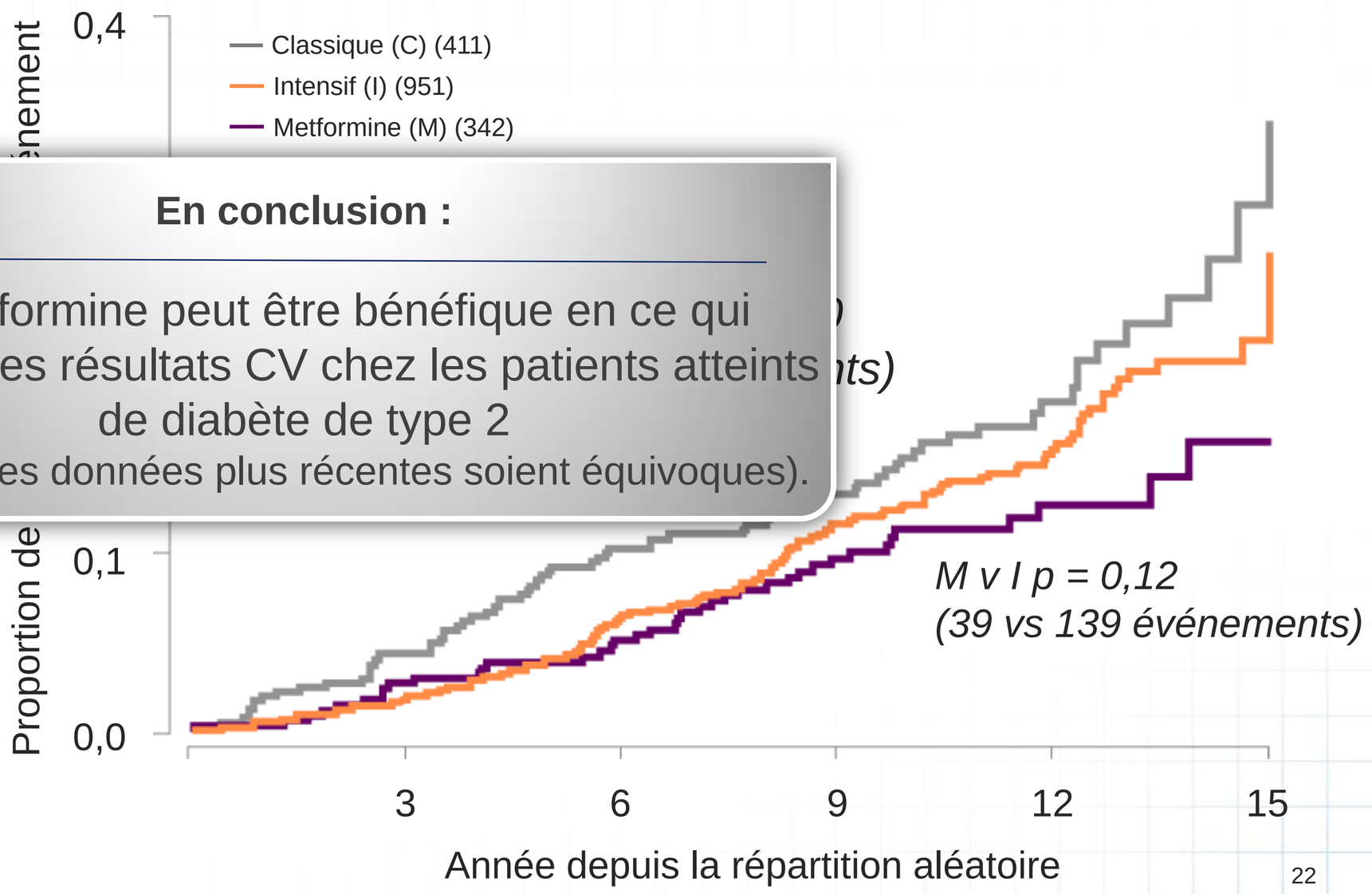
Metformine et infarctus du myocarde : étude UKPDS

Étude UKPDS :
n = 1 704

- Excès de poids
- Âge moyen = 53 a
- Diabète de type 2
  nouvellement diag
- Suivi médian = 10
- Taux d'HbA_{1C} médian :
  - Met + traitement intensif = 7,4 %
  - Classique = 8,0 %

En conclusion :

La metformine peut être bénéfique en ce qui concerne les résultats CV chez les patients atteints de diabète de type 2
(bien que des données plus récentes soient équivoques).



UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:854-865.

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

Étude UKPDS : un traitement intensif pour maîtriser la glycémie par une SU (chlorp ltats CV[1]

- risqu

Étude A ar le gliclaz

- risqu

Certaine rôlées à répart néfastes[3].

- risque accru de mortalité et risque élevé d'AVC

En conclusion :

Des différences sur le plan de risque cardiovasculaire et de risque d'hypoglycémie entre les SU sont possibles.

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.

1. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). *Lancet* 1998;352:837-53; 2. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72; 3. Monami M *et al.* *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53.

Insuline glargine *vs* la norme de soins
1er des deux paramètres d'évaluation primaire : IM, AVC, ou mortalité d'origine CV: Étude ORIGIN

Étude ORIGIN :
n = 12 537 patients

- Âge moyen = 64 ans
- Facteurs de risque CV plus anomalie de la glycémie à jeun, intolérance au glucose ou diabète de type 2
- Suivi médian : 6,2 ans
- Taux d'HbA_{1C} médian :
  - Glargine = 6,2 %
  - Traitement standard = 6,5 %

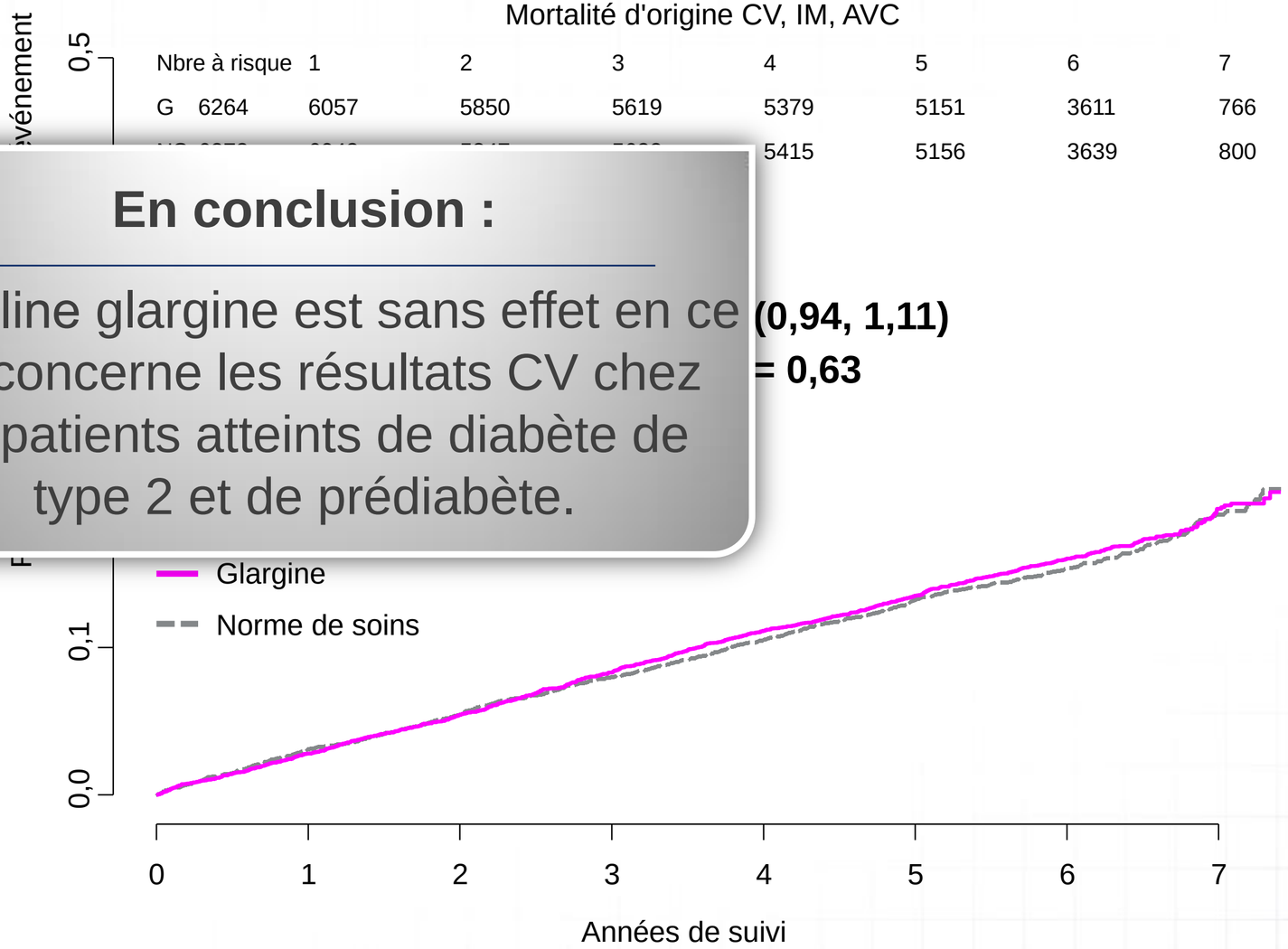
En conclusion :

L'insuline glargine est sans effet en ce qui concerne les résultats CV chez les patients atteints de diabète de type 2 et de prédiabète.

Délai avant la survenue d'un premier événement confirmé – Mortalité d'origine CV, IM, AVC

Nbre à risque	1	2	3	4	5	6	7
G 6264	6057	5850	5619	5379	5151	3611	766
				5415	5156	3639	800

(0,94, 1,11)
= 0,63



ORIGIN Trial Investigators. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.

Thiazolidinédiones (TZD) : chronologie et préoccupations

Rosiglitazone

Article de Nissen
Soulève des inquiétudes

1999 — 2007 — 2009 — 2010 — 2013

Rosiglitazone (Avandia)
Approuvée aux États-Unis

The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 14, 2007 VOL.356 NO.24.

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction And Death from Cardiovascular Causes (Effet de la rosiglitazone sur le risque d'infarctus du myocarde et la mort d'origine cardiovasculaire)

Steven E. Nissen, M.D., et Kathy Wolski, M.P.H.

CONCLUSIONS

La rosiglitazone a été associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde et à une augmentation du risque de mortalité… à la limite du seuil de signification statistique.

Thiazolidinédiones (TZD) : chronologie et préoccupations

Rosiglitazone

Article de Nissen
Soulève des inquiétudes

Article de l'étude RECORD
Sans effet sur les résultats CV

1999 — 2007 — 2009 — 2010 — 2013

Rosiglitazone (Avandia)
Approuvée aux États-Unis

The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 14, 2007 VOL.356 NO.24.

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction And Death from Cardiovascular Causes (Effet de la rosiglitazone sur le risque d'infarctus du myocarde et la mort d'origine cardiovasculaire)
Steven E. Nissen, M.D., et Kathy Wolski, M.P.H.

CONCLUSIONS

La rosiglitazone a été associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde et à une augmentation du risque de mortalité… à la limite du seuil de signification statistique.

THE LANCET

Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD); a multicenter, randomized, open-label trial.
Philip D. Home, Stuart J. Pocock, Henning Beck-Nielson, Paula S Curtis, Ramon Gornis, Markolf Hanefeld, Nigel P Jones, Michel Komajda, John JV McMurray, for the RECORD Study Team

INTERPRETATION

… augmente le risque d'insuffisance cardiaque et de certaines fractures, surtout chez les femmes. La rosiglitazone n'augmente pas le risque global de morbidité ou de mortalité d'origine cardiovasculaire en comparaison des médicaments hypoglycémiants standards.

Thiazolidinédiones (TZD) : chronologie et préoccupations

Rosiglitazone

1999

Rosiglitazone (Avandia)
Approuvée aux États-Unis

2007

Article de Nissen
Soulève des inquiétudes

The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 14, 2007 VOL.356 NO.24.

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction And Death from Cardiovascular Causes (Effet de la rosiglitazone sur le risque d'infarctus du myocarde et la mort d'origine cardiovasculaire)
Steven E. Nissen, M.D., et Kathy Wolski, M.P.H.

CONCLUSIONS

La rosiglitazone a été associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde et à une augmentation du risque de mortalité… à la limite du seuil de signification statistique.

2009

Article de l'étude RECORD
Sans effet sur les résultats CV

THE LANCET

Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD); a multicenter, randomized, open-label trial.
Philip D. Home, Stuart J. Pocock, Henning Beck-Nielson, Paula S Curtis, Ramon Gornis, Markolf Hanefeld, Nigel P Jones, Michel Komajda, John JV McMurray, for the RECORD Study Team

INTERPRETATION

… augmente le risque d'insuffisance cardiaque et de certaines fractures, surtout chez les femmes. La rosiglitazone n'augmente pas le risque global de morbidité ou de mortalité d'origine cardiovasculaire en comparaison des médicaments hypoglycémiants standards.

2010

FDA
Restrictions de prescription et de distribution

2013

FDA
Retrait des restrictions

Thiazolidinédiones (TZD) : chronologie et préoccupations

Pioglitazone : étude PROactive

- Sans effet sur le paramètre d'évaluation primaire composite
- Réduction pour le paramètre d'évaluation secondaire composite comprenant la mortalité toutes causes confondues, l'infarctus du myocarde non mortel et l'AVC

En conclusion :

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.

Résumé

- **Metformine**
  - Peut être bénéfique en ce qui concerne les résultats CV chez les patients atteints de diabète (mais des données plus récentes ont été 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 méta-analyses.
  - 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 les résultats CV
- **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.

Recommandations de la FDA sur l'innocuité CV des nouveaux traitements antihyperglycémiants

Avant 2008 :

- Les agents antihyperglycémiants ont été approuvés à partir d'une amélioration de la maîtrise de la glycémie (HbA_{1C}) à court terme (6 mois)[1].
- L'innocuité CV a alors soulevé des questions :
  - Données contradictoires sur l'association du traitement intensif pour maîtriser la glycémie et la diminution des événements CV[2]
  - Préoccupations soulevées sur une association possible de la rosiglitazone[3] et des SU[4] avec les événements et la mortalité d'origine CV

Par conséquent, la FDA a recommandé en 2008 :

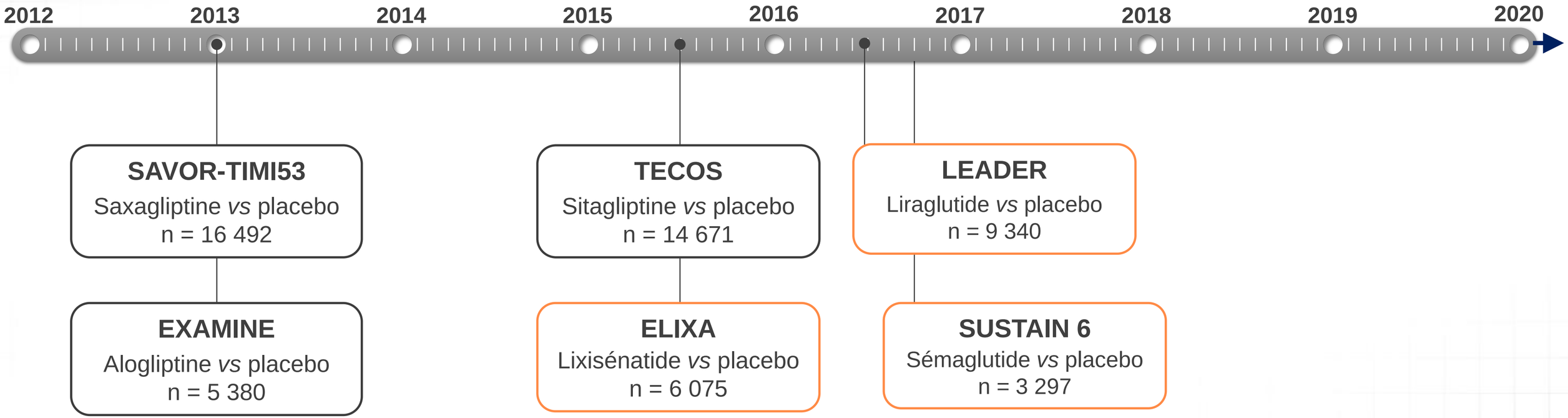
- Que tous les nouveaux antihyperglycémiants devaient examiner le risque d'effets CV néfastes par l'analyse de données regroupées d'études cliniques de phase 3 et que généralement les études cliniques comprennent des paramètres d'évaluation CV précis[5].
  - La FDA présume qu'une bonne maîtrise de la glycémie est bénéfique pour les résultats touchant les événements microvasculaires, donc elle ne s'intéresse qu'aux résultats touchant les événements macrovasculaires.

1. Scirica BM, *et al*. *Am Heart J*. 2011;162:818-825. 2.Skyler JS, *et al*. *Circulation*. 2009; 119:351-357. 3. Nissen SE, *et al*. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-2471. 4. Tzoulaki I, *et al*. *BMJ.* 2009;339. 5. FDA. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Décembre 2008. Accessible au *www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf*.

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

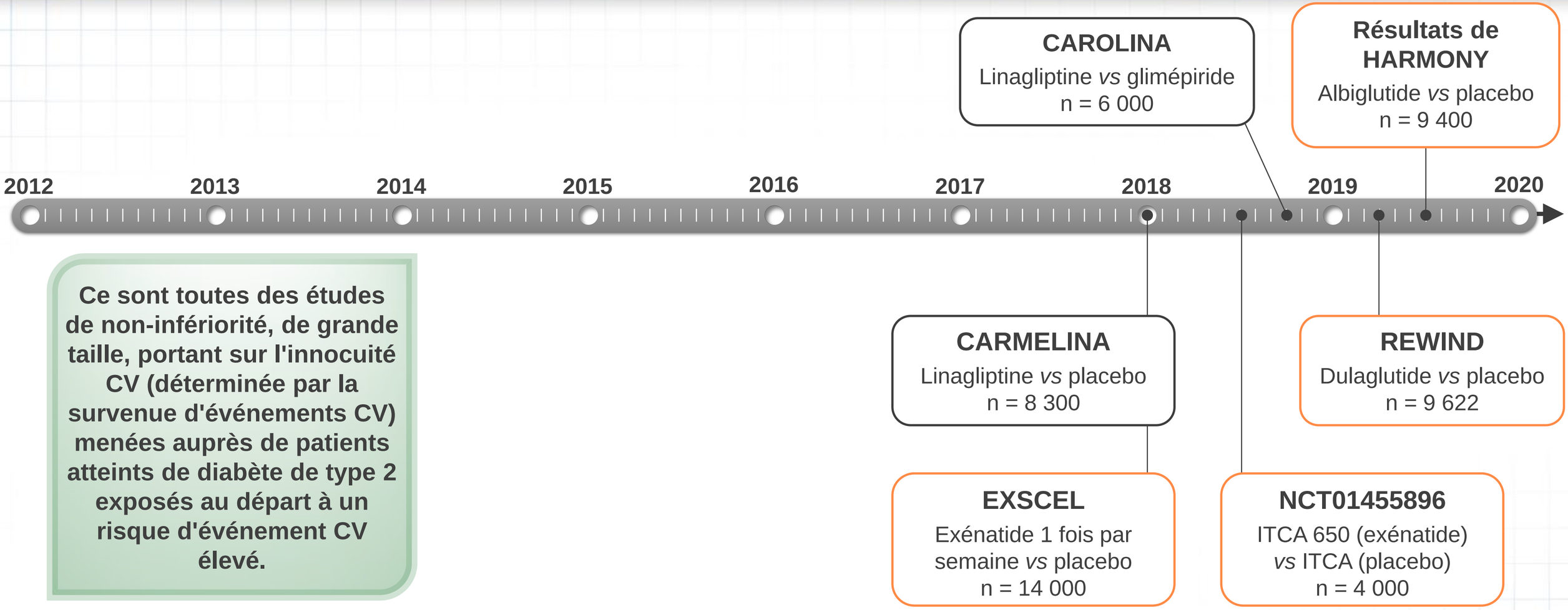
	Modèle d'essai classique sur les traitements CV	Nouveau modèle d'essai sur l'innocuité CV des antidiabétiques
Hypothèse	Les statines procurent des bienfaits CV comparativement au placebo.	Le médicament X n'entraîne pas d'augmentation du risque CV en comparaison du placebo.
Plan de l'étude	Supériorité	Non-infériorité +/- suivie par la 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.

Essais sur l'innocuité CV des antidiabétiques ciblant les incrétines TERMINÉS



Scirica BM, *et al.* SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26; White WB, *et al.* EXAMINE Investigators. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35; Green JB, *et al.* TECOS Study Group. *N Engl J Med* 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352; ELIXA http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01928.html; Marso S, *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Juin 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Marso S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* September 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1607141

Essais sur l'innocuité CV des antidiabétiques ciblant les incrétines
En cours



Ce sont toutes des études de non-infériorité, de grande taille, portant sur l'innocuité CV (déterminée par la survenue d'événements CV) menées auprès de patients atteints de diabète de type 2 exposés au départ à un risque d'événement CV élevé.

CARMELINA, Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus; CAROLINA, Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes; CV, cardiovascular; EXSCEL, Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial; REWIND, Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes.

Essais SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS et ELIXA : caractéristiques initiales

Études distinctes, ne sont pas des comparaisons directes.

	Inhibiteurs de la DPP-4			GLP-1RA		
	EXAMINE[1]	SAVOR-TIMI 53[2]	TECOS[3]	ELIXA[4]	LEADER[5]	SUSTAIN-6[6]
Médicament à l'étude	Alogliptine	Saxagliptine	Sitagliptine	Lixisénatide	Liraglutide	Semaglutide
Risque CV	SCA dans les 15 à 90 jours	MCV avérée / multiples facteurs de risque	MCV préexistante	SCA dans les 180 jours	MCV avérée / multiples facteurs de risque	MCV avérée / multiples facteurs de risque
Taille de l'échantillon, n	5 380	16 492	14 671	6 068	9340	3297
Durée moyenne du diabète, années	7 (médiane)	12	12	9	12,8	13,9
Taux d'HbA_{1C} moyen, %	8,0	8,0	7,2	7,7	8,7	8,7
Âge moyen, années	61 (médiane)	65	66	60	64,2	64
IMC, kg/m²	29 (médiane)	31	30	30	32,5	32,7

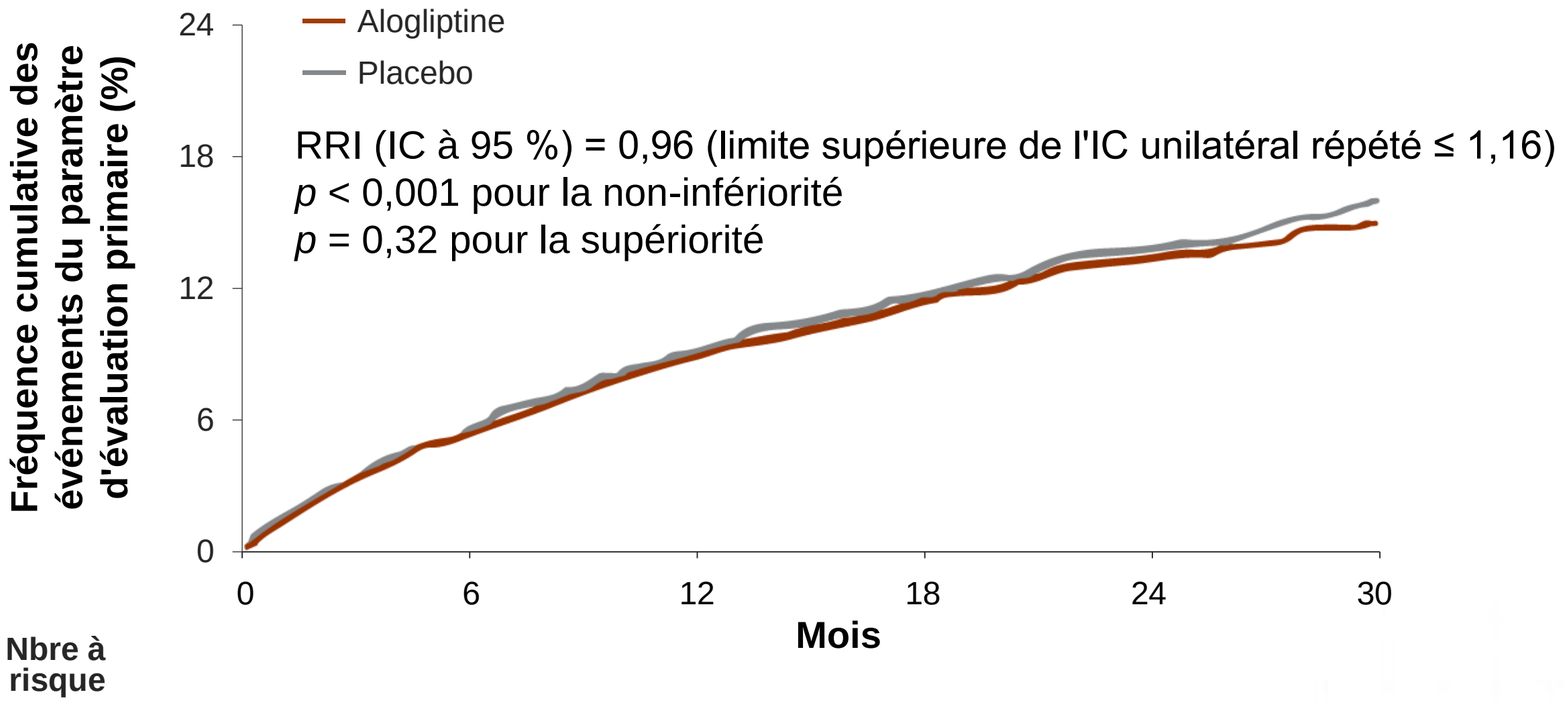
DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; ELIXA, Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome; EXAMINE, Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome; GLP-1RA, agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide 1; IMC, indice de masse corporelle; LEADER, Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results - A Long Term Evaluation; MCV, maladie cardiovasculaire; SAVOR-TIMI 53, Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus –Thrombolysis in Myocardial Infarction 53; SCA, syndrome coronarien aigu; SUSTAIN 6 : Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes;. TECOS, Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin.

1 White WB *et al. N Engl J Med*. 2013;369:1327-35; 2 Scirica BM *et al. N Engl J Med*. 2013;369:1317-26 3 Green JB *et al. N Engl J Med*. 2015 doi: 10.1056/NEJMoa1501352; 4 Pfeffer MA *et al N Engl J Med* 2015;373:2247-57. 5 Marso S et al. *N Engl J Med* 2016; juillet;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827; 6 Marso S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* septembre 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1607141.

Étude EXAMINE : L'alogliptine était non inférieure, mais non supérieure au placebo en ce qui concerne le paramètre d'évaluation primaire

Paramètre d'évaluation composite : mortalité d'origine CV, IM non mortel ou AVC non mortel

L'alogliptine ou un placebo ont été ajoutés aux traitements antihyperglycémiants habituels.



Nbre à risque						
Placebo	2 679	2 299	1 891	1 375	805	286
Alogliptine	2 701	2 316	1 899	1 394	821	296

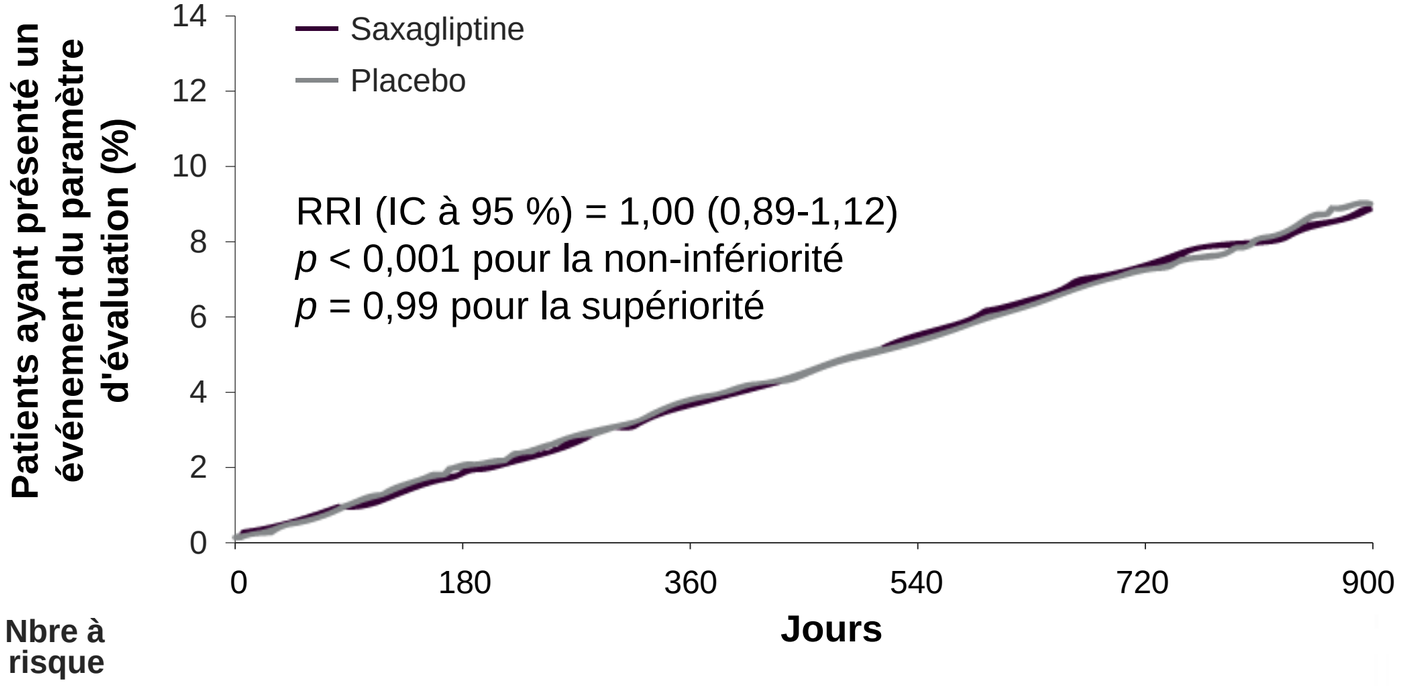
CV, cardiovasculaire; EXAMINE, Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome; IC, intervalle de confiance; IM, infarctus du myocarde.

White WB, *et al. N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.

SAVOR-TIMI 53 : La saxagliptine était non inférieure, mais non supérieure au placebo en ce qui concerne le paramètre d'évaluation primaire

Paramètre d'évaluation composite : mortalité d'origine CV, IM ou AVC ischémique

La saxagliptine ou un placebo ont été ajoutés aux traitements antihyperglycémiants habituels.



Nbre à risque						
Placebo	8 212	7 983	7 761	7 267	4 855	851
Saxagliptine	8 280	8 071	7 836	7 313	4 920	847

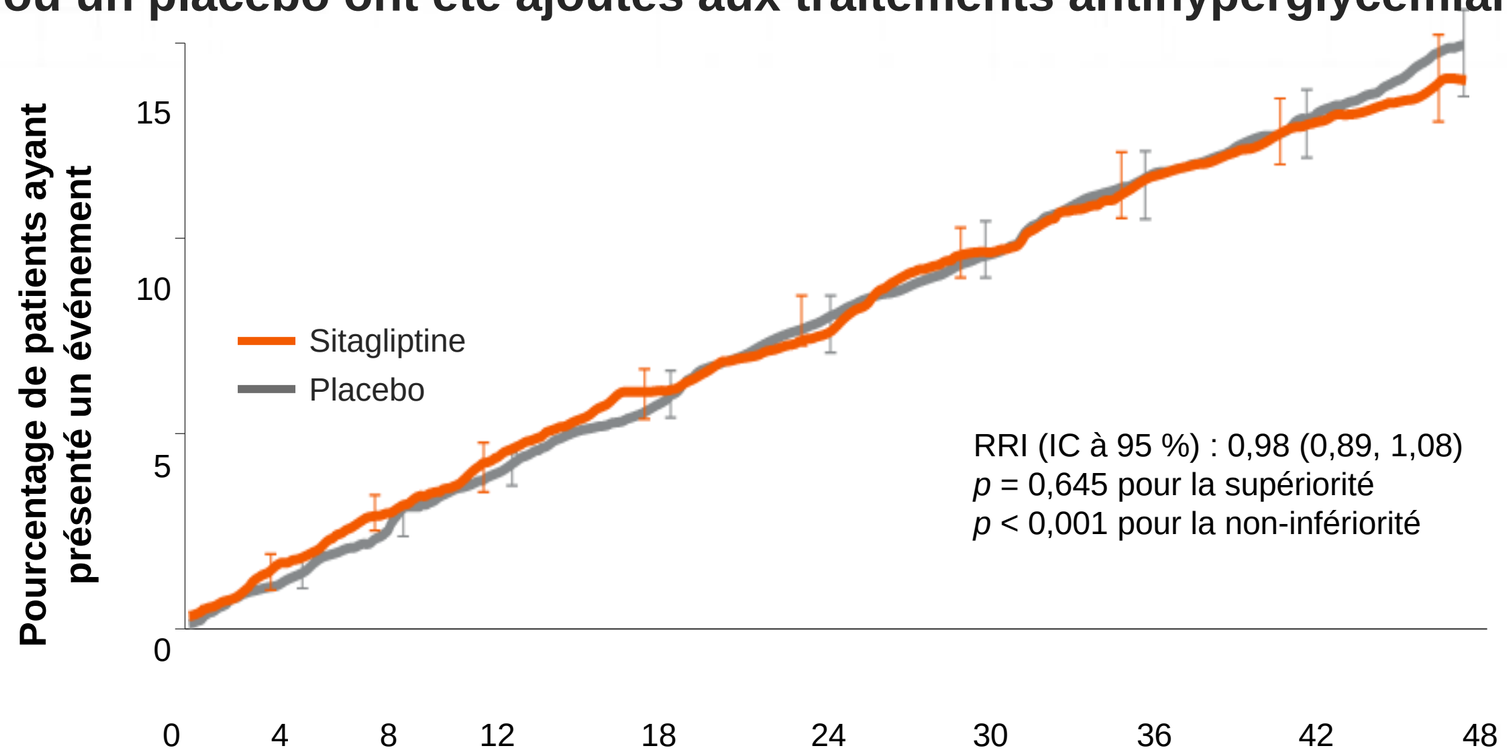
CV, cardiovasculaire; IC, intervalle de confiance; IM, infarctus du myocarde; RRI, rapport des risques instantanés; SAVOR-TIMI 53, Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus –Thrombolysis in Myocardial Infarction 53.

Scirica BM, *et al. N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.

Étude TECOS : La sitagliptine était non inférieure, mais non supérieure au placebo en ce qui concerne le paramètre d'évaluation primaire

Délai écoulé entre la répartition aléatoire et la première occurence de mortalité d'origine CV, d'IM non mortel, d'AVC non mortel ou de crise d'angor instable nécessitant une hospitalisation .

La sitagliptine ou un placebo ont été ajoutés aux traitements antihyperglycémiants habituels.



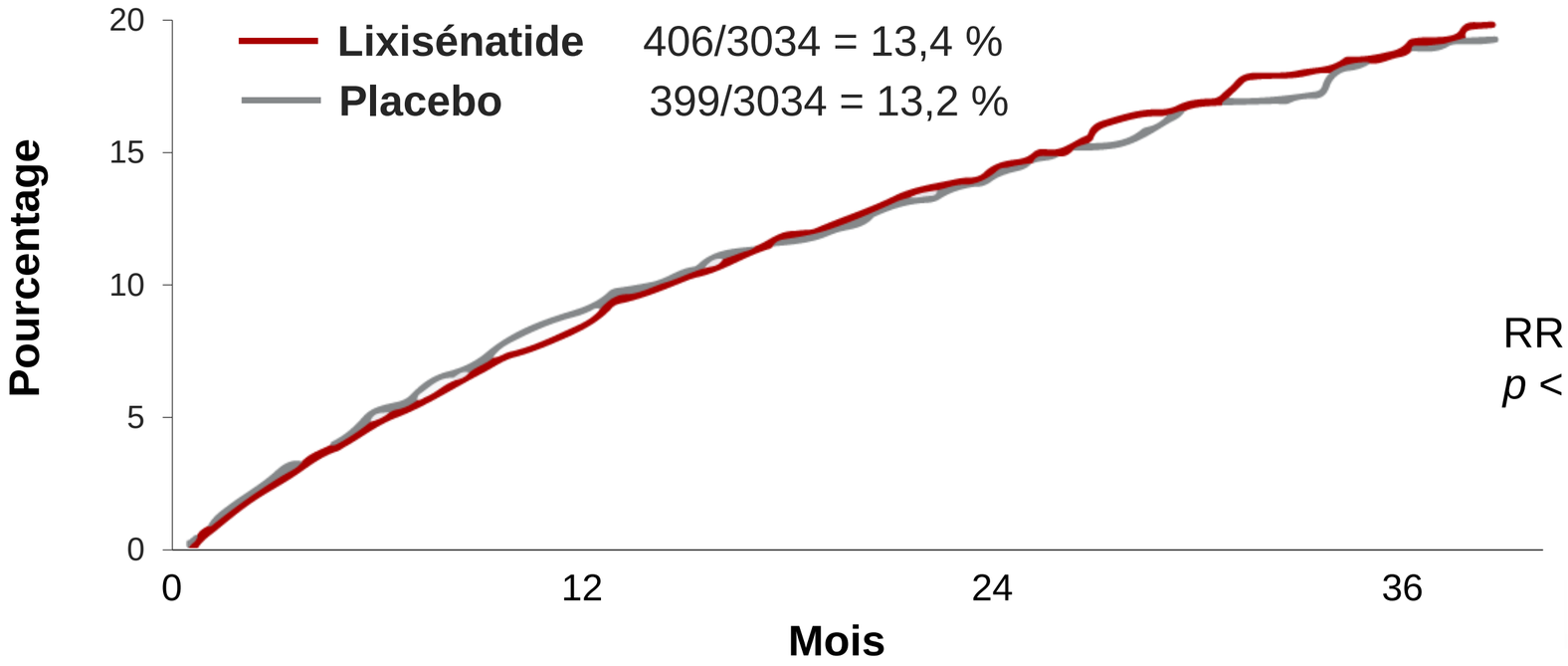
Patients à risque :										
Sitagliptine	7 332	7 131	6 937	6 777	6 579	6 386	4 525	3 346	2 058	1 248
Placebo	7 339	7 146	6 902	6 751	6 512	6 292	4 411	3 272	2 034	1 234

CV, cardiovasculaire; IM, infarctus du myocarde; TECOS, Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin.
Green JB, et al. N Engl J Med. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

Étude ELIXA : Le lixisénatide était non inférieur, mais non supérieur au placebo en ce qui concerne le paramètre d'évaluation primaire.

Temps écoulé avant le premier événement cardiovasculaire du paramètre d'évaluation primaire (mortalité d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel, hospitalisation pour angor instable).

Le lixisénatide ou un placebo ont été ajoutés aux traitements antihyperglycémiants habituels.



RRI = 1,02 (0,89, 1,17)
p < 0,001 pour la non-infériorité

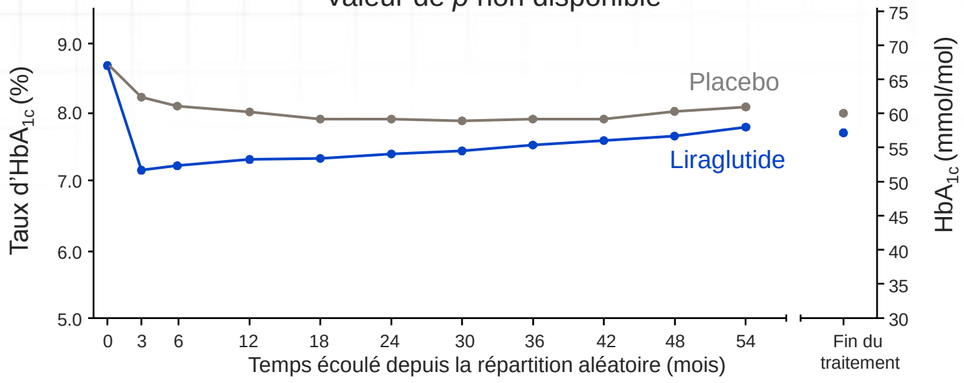
CV, cardiovasculaire; ELIXA, Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome; IM, infarctus du myocarde.

Pfeffer MA, et al. The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome — The Results of ELIXA. American Diabetes Association, 75e séance scientifique, du 5 au 9 juin 2015, Boston, MA.

Étude LEADER : Effets métaboliques

Taux d'HbA_{1c}

Valeur de *p* non disponible

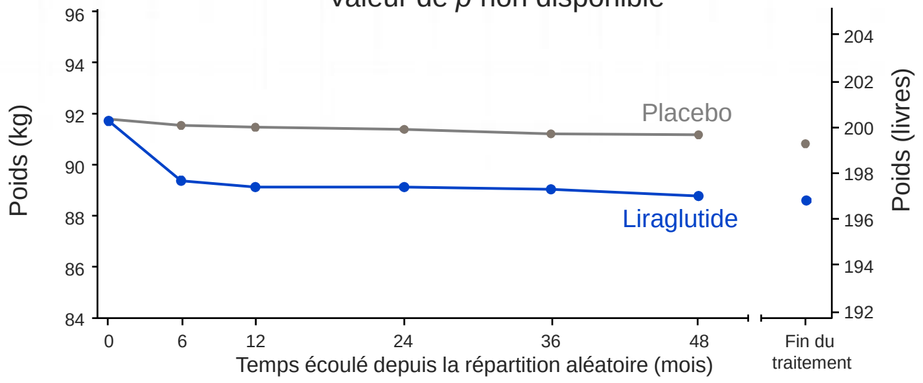


Nombre de patients à chaque visite

Liraglutide	4668	4402	4355	4295	4135	4034	3877	3810	2349	809	101	3705
Placebo	4672	4413	4355	4235	4030	3905	3742	3640	2303	756	87	3561

Poids

Valeur de *p* non disponible

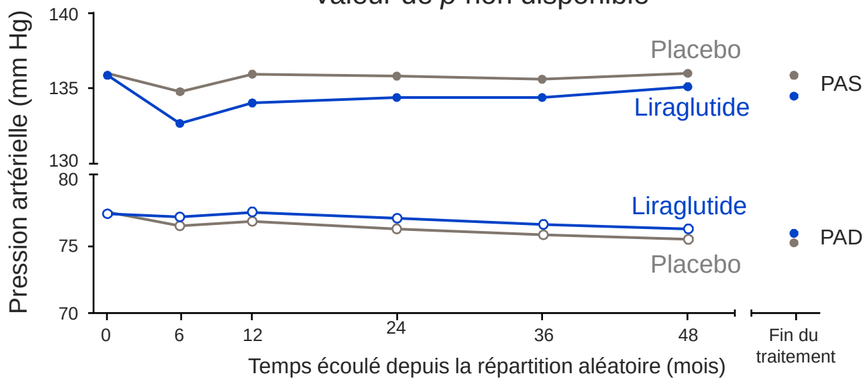


Nombre de patients à chaque visite

Liraglutide	4667	4434	4324	**4088**	**3835**	**824**	**3708**
Placebo	4671	4423	4285	**3970**	**3680**	**766**	**3555**

Pression artérielle systolique et diastolique

Valeur de *p* non disponible

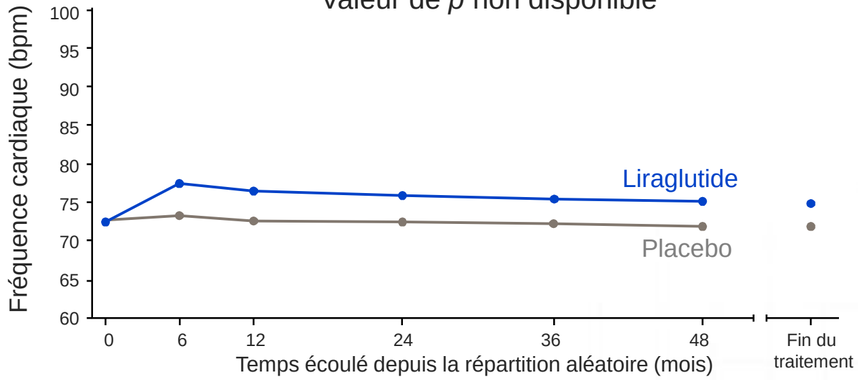


Nombre de patients à chaque visite

Liraglutide	4668	4445	4332	**4107**	**3859**	**823**	**3722**
Placebo	4672	4435	4295	**3975**	**3699**	**767**	**3570**

Fréquence cardiaque

Valeur de *p* non disponible

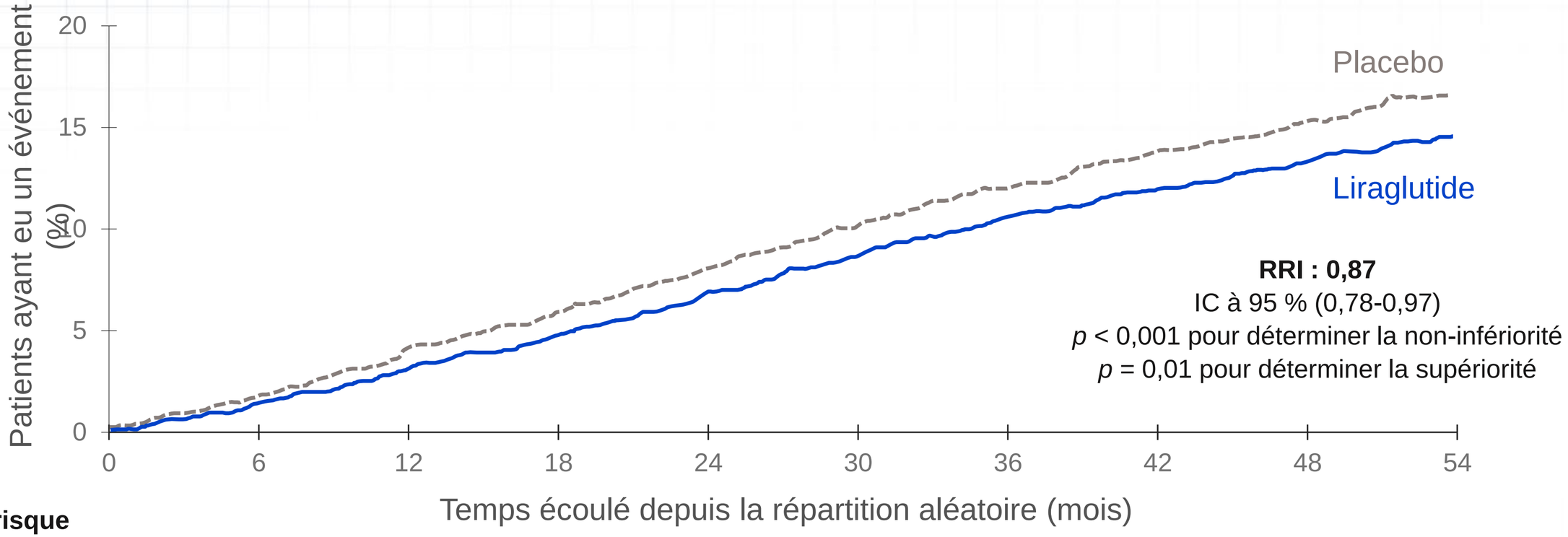


Nombre de patients à chaque visite

Liraglutide	4668	4442	4330	**4099**	**3853**	**824**	**3722**
Placebo	4672	4434	4294	**3971**	**3695**	**767**	**3569**

Marso S, *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Juin 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Présenté aux 76e séances scientifiques de l'American Diabetes Association, Session 3-CT-SY24. 13 juin 2016, Nouvelle-Orléans, Louisiane, É.-U.

Étude LEADER : Le liraglutide s’est révélé supérieur au placebo en ce qui concerne le paramètre d’évaluation primaire (mortalité d’origine CV, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel)



Patients à risque

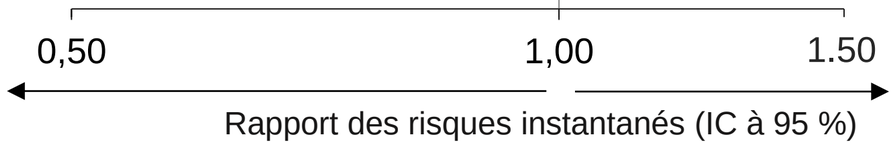
Liraglutide	4 668	4 593	4 496	4 400	4 280	4 172	4 072	3 982	1 562	424
Placebo	4 672	4 588	4 473	4 352	4 237	4 123	4 010	3 914	1 543	407

Dans l'analyse du temps écoulé avant un événement, le paramètre d'évaluation primaire était la survenue d'un premier événement combinant la mortalité d'origine CV, l'infarctus du myocarde non mortel ou l'AVC non mortel. Les incidences cumulatives ont été estimées au moyen de la méthode de Kaplan-Meier et les rapports de risques instantanés en utilisant le modèle des risques proportionnels ou modèle de Cox . L'analyse des données s'est limitée à 54 mois, car la période d'observation n'a été supérieure à 54 mois que pour moins de 10 % des patients. IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés.

Marso S, *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Juin 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Présenté aux 76e séances scientifiques de l’American Diabetes Association, Session 3-CT-SY24. 13 juin 2016, Nouvelle-Orléans, Louisiane, É.-U.

Étude LEADER : Mortalité d'origine CV, IM et AVC

	RRI (IC à 95 %)	*p*	Patients ayant présenté un événement/patients analysés	
			Lira	Pbo
3 types d'événements CV majeurs	0,87 (0,78-0,97)	0,01	608/4 668	694/4 672
Mortalité CV	0,78 (0,66-0,93)	0,007	219/4 668	278/4 672
IM non mortel	0,88 (0,75-1,03)	0,11	281/4 668	317/4 672
AVC non mortel	0,89 (0,72-1,11)	0,30	159/4 668	177/4 672



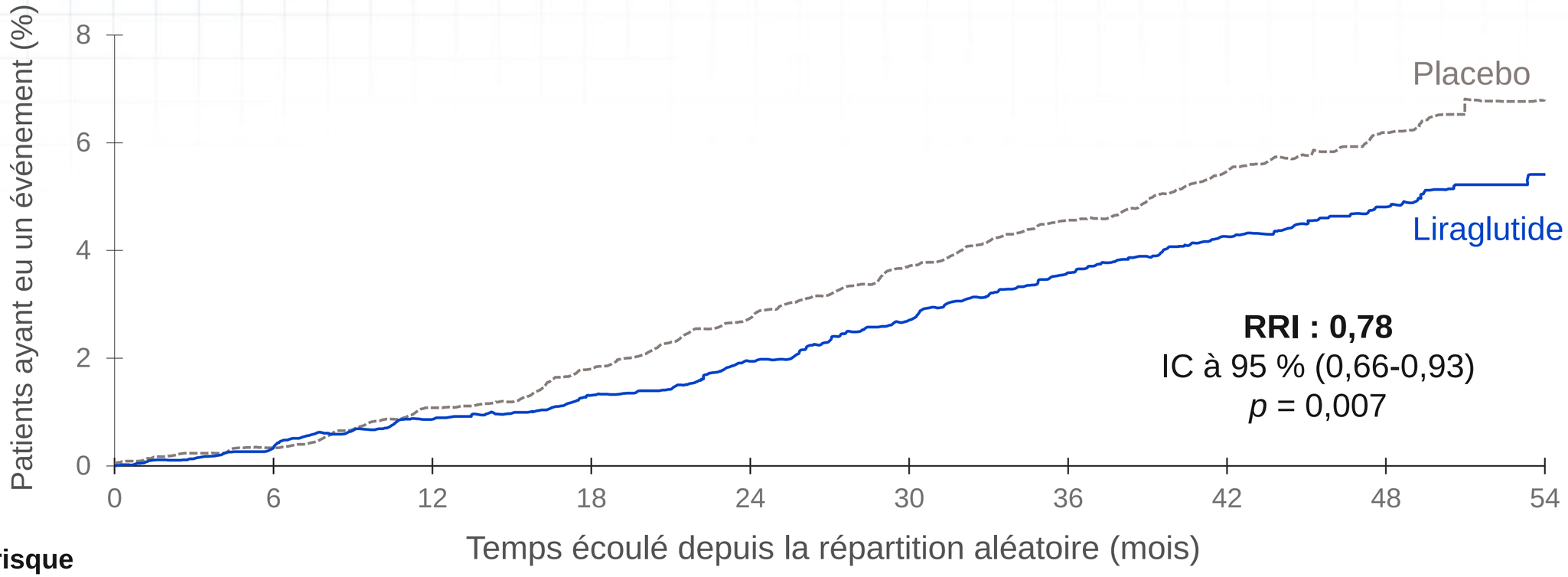
En faveur du lira

En faveur du placebo

CV : cardiovasculaire; Lira : liraglutide; IM : infarctus du myocarde; Pbo : placebo.

Marso S, *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Juin 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Présenté aux 76e séances scientifiques de l'American Diabetes Association, Session 3-CT-SY24. 13 juin 2016, Nouvelle-Orléans, Louisiane, É.-U.

Étude LEADER : Mortalité CV



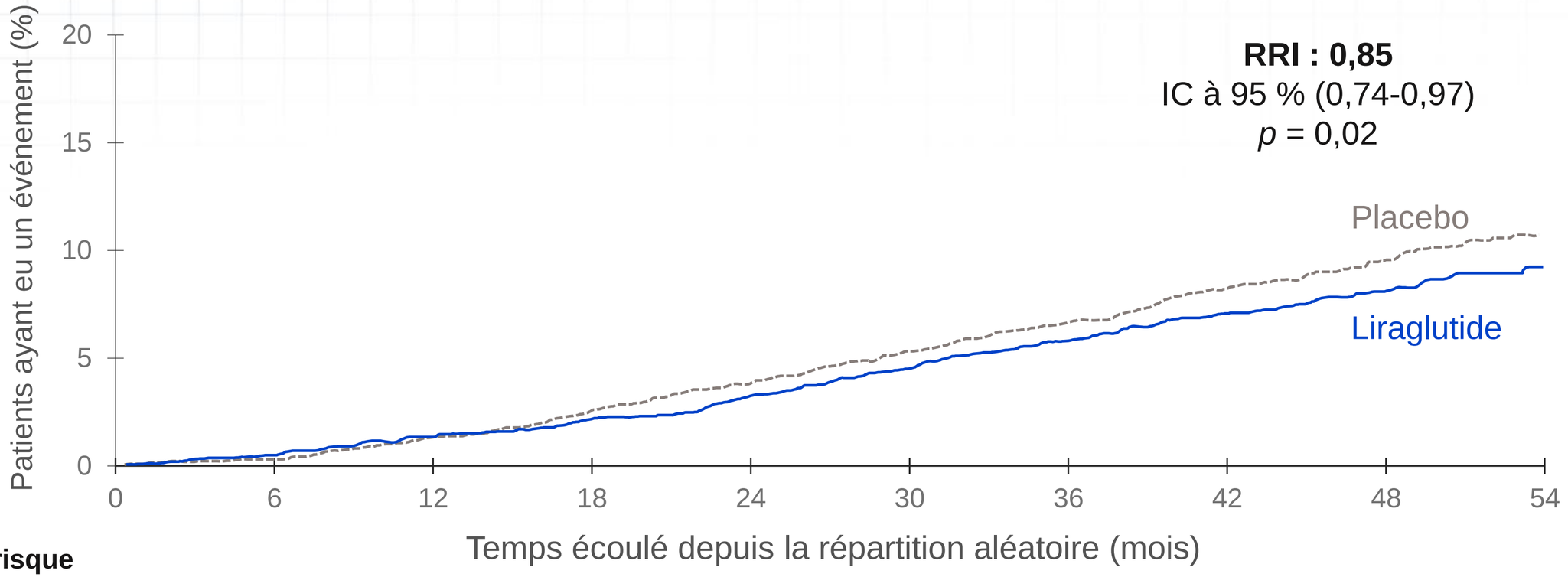
Patients à risque

Liraglutide	4 668	4 641	4 599	4 558	4 505	4 445	4 382	4 322	1 723	484
Placebo	4 672	4 648	4 601	4 546	4 479	4 407	4 338	4 267	1 709	465

Les incidences cumulatives ont été estimées au moyen de la méthode de Kaplan-Meier et les rapports des risques instantanés ont été déterminés en utilisant le modèle des risques proportionnels ou modèle de régression de Cox. L'analyse des données s'est limitée à 54 mois, car la période d'observation n'a été supérieure à 54 mois que pour moins de 10 % des patients. IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés.

Marso S, *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Juin 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Présenté aux 76e séances scientifiques de l'American Diabetes Association, Session 3-CT-SY24. 13 juin 2016, Nouvelle-Orléans, Louisiane, É.-U.

Étude LEADER : Mortalité toutes causes confondues



Patients à risque

Liraglutide	4 668	4 641	4 599	4 558	4 505	4 445	4 382	4 322	1 723	484
Placebo	4 672	4 648	4 601	4 546	4 479	4 407	4 338	4 268	1 709	465

Les incidences cumulatives ont été estimées au moyen de la méthode de Kaplan-Meier et les rapports des risques instantanés ont été déterminés en utilisant le modèle des risques proportionnels ou modèle de régression de Cox. L'analyse des données s'est limitée à 54 mois, car la période d'observation n'a été supérieure à 54 mois que pour moins de 10 % des patients. RRI : rapport des risques instantanés; IC : intervalle de confiance.

Marso S, *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Juin 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Présenté aux 76e séances scientifiques de l'American Diabetes Association, Session 3-CT-SY24. 13 juin 2016, Nouvelle-Orléans, Louisiane, É.-U.

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

un événement indésirable CV majeur

une mort d'origine CV

une mort toutes causes confondues

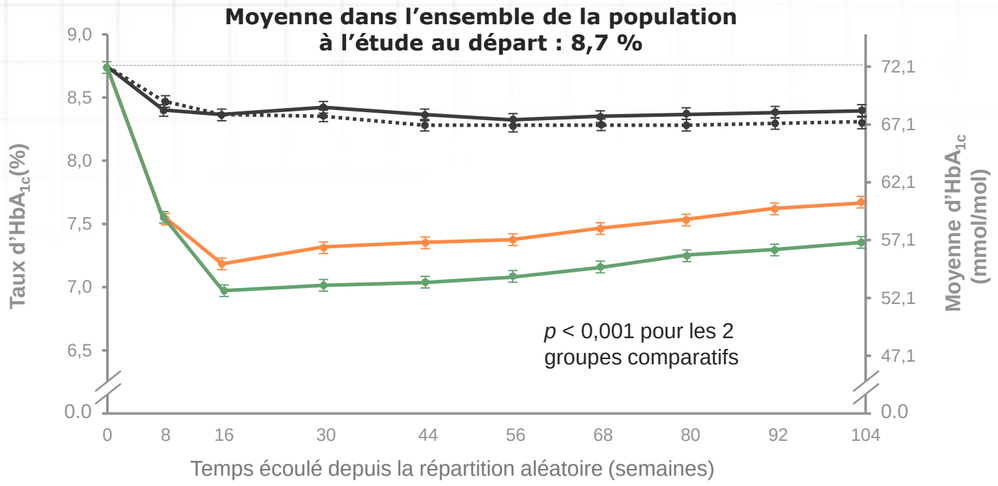
pendant 3 ans

CV : cardiovasculaire.

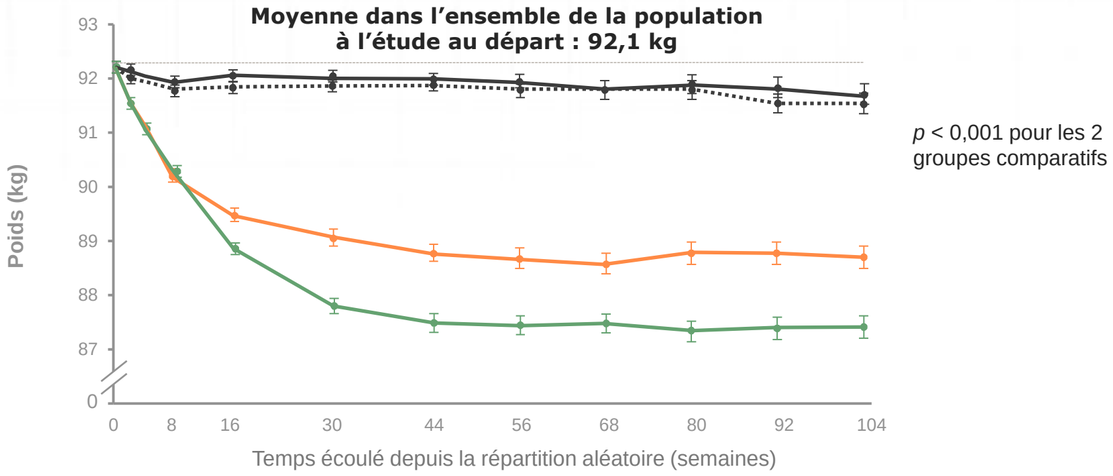
Marso S, *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Juin 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Présenté aux 76e séances scientifiques de l'American Diabetes Association, Session 3-CT-SY24. 13 juin 2016, Nouvelle-Orléans, Louisiane, É.-U.

Étude SUSTAIN-6 : Effets métaboliques

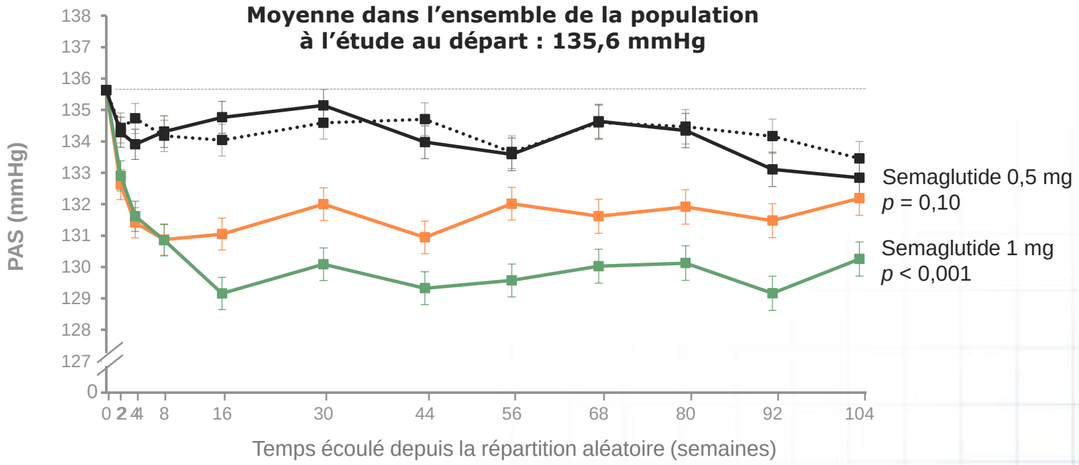
Taux d'HbA_{1c}



Poids



Pression artérielle systolique



Semaglutide 0,5 mg (n = 826)

Semaglutide 1,0 mg (n = 822)

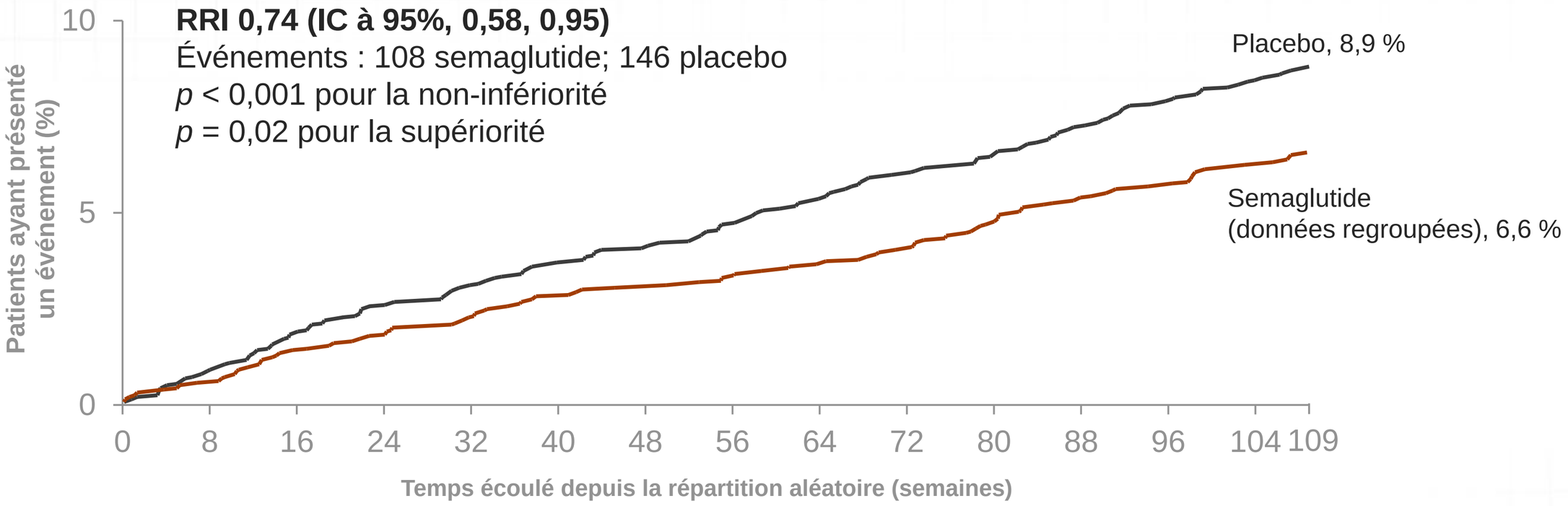
Placebo 0,5 mg (n = 824)

Placebo 1,0 mg (n = 825

HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; PAS : pression artérielle systolique

Marso S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* septembre 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1607141

Étude SUSTAIN-6 : Le semaglutide s'est révélé supérieur au placebo en ce qui concerne le paramètre d'évaluation primaire (mortalité d'origine CV, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel)

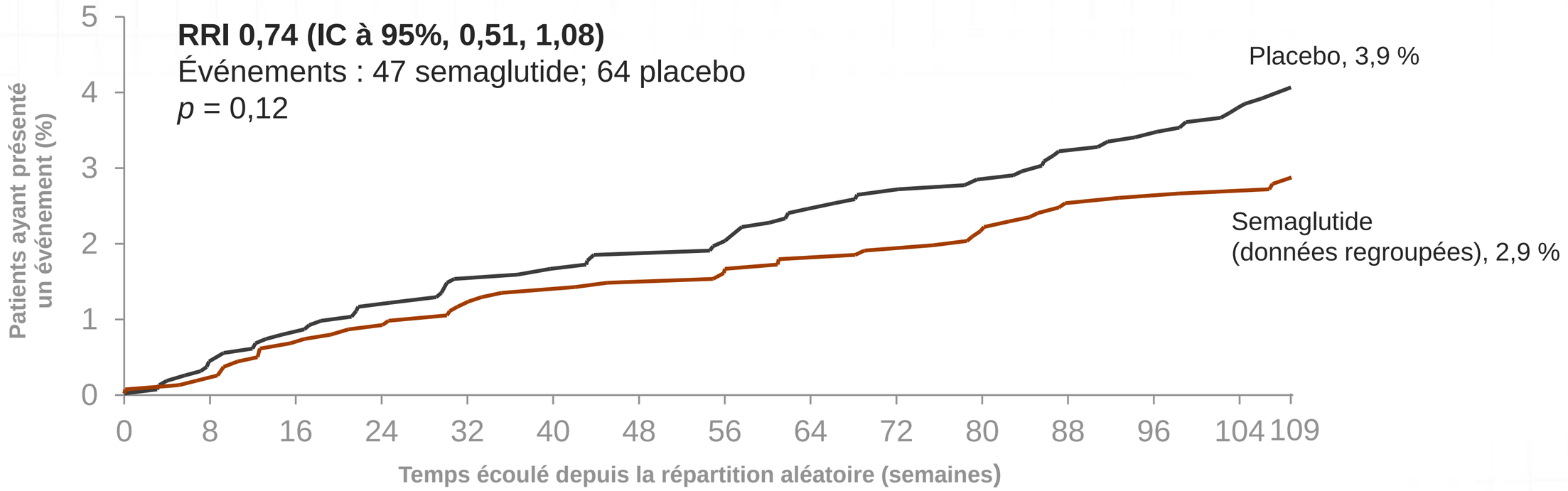


	N^bre de patients à risque							
Semaglutide	**1648**	**1619**	**1601**	**1584**	**1568**	**1543**	**1524**	**1513**
Placebo	**1649**	**1616**	**1586**	**1567**	**1534**	**1508**	**1479**	**1466**

AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés

Marso S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* septembre 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1607141

Étude SUSTAIN-6 : Infarctus du myocarde non mortel

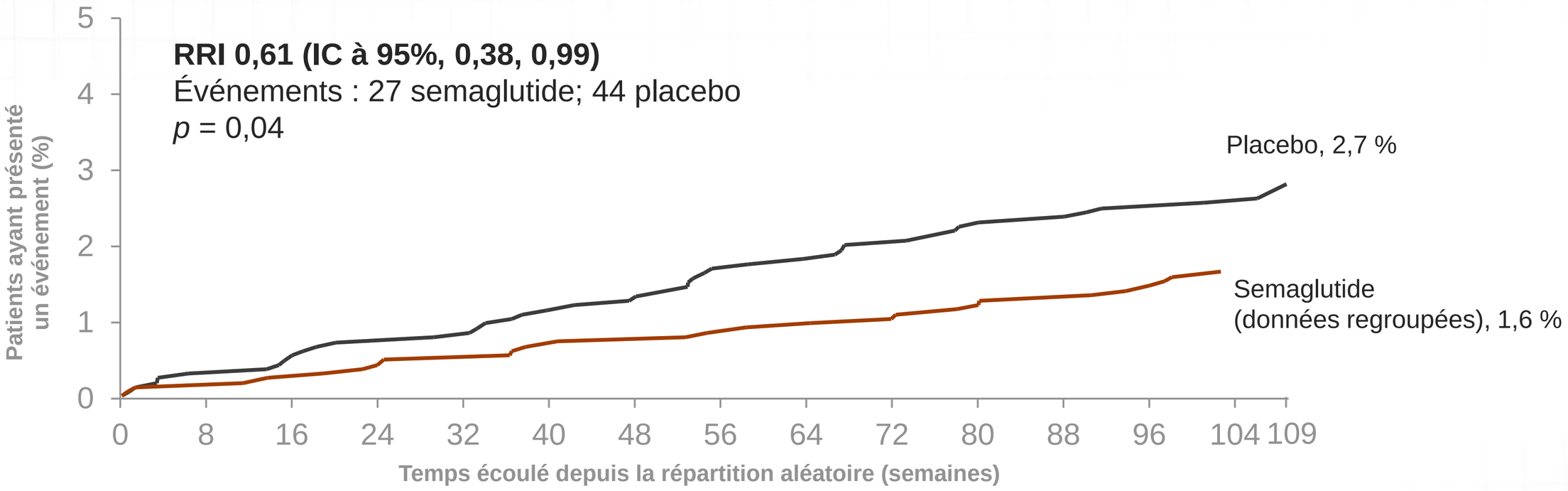


	Nbre de patients à risque							
Semaglutide	**1648**	**1623**	**1609**	**1595**	**1582**	**1560**	**1543**	**1535**
Placebo	**1649**	**1624**	**1598**	**1587**	**1562**	**1542**	**1516**	**1502**

IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés

Marso S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* septembre 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1607141

Étude SUSTAIN-6 : AVC non mortel



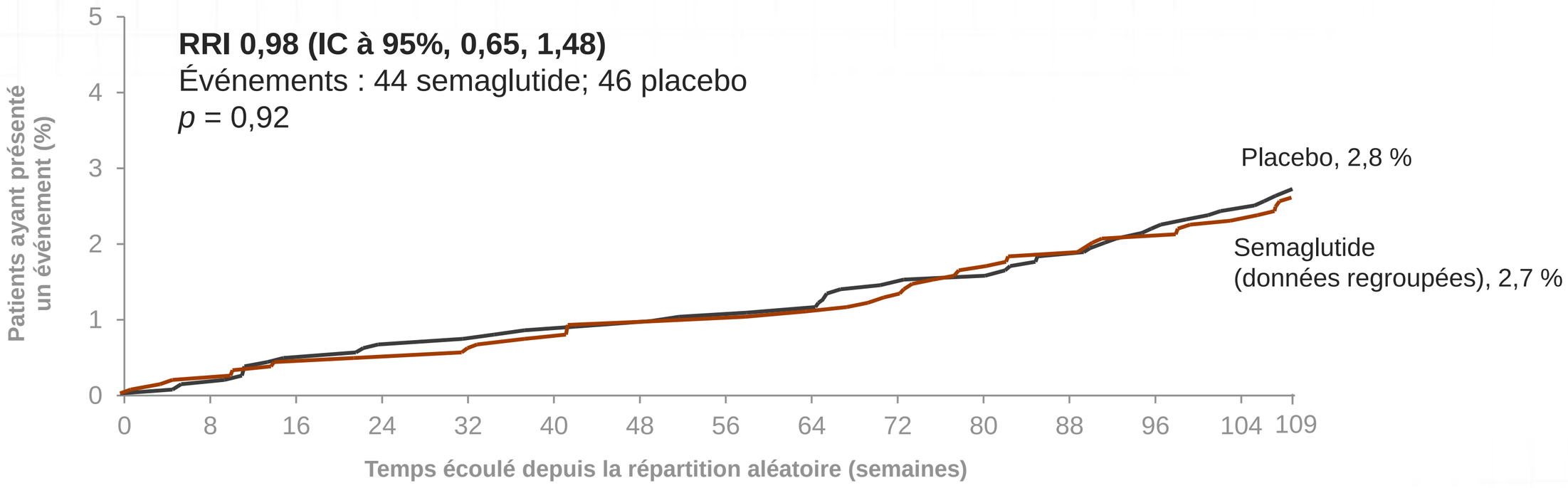
N^bre de patients à risque

Semaglutide	**1648**	**1630**	**1619**	**1606**	**1593**	**1572**	**1558**	**1558**
Placebo	**1649**	**1629**	**1611**	**1597**	**1571**	**1548**	**1528**	**1521**

AVC : accident vasculaire cérébral; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés.

Marso S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* septembre 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1607141

Étude SUSTAIN-6 : Mortalité CV



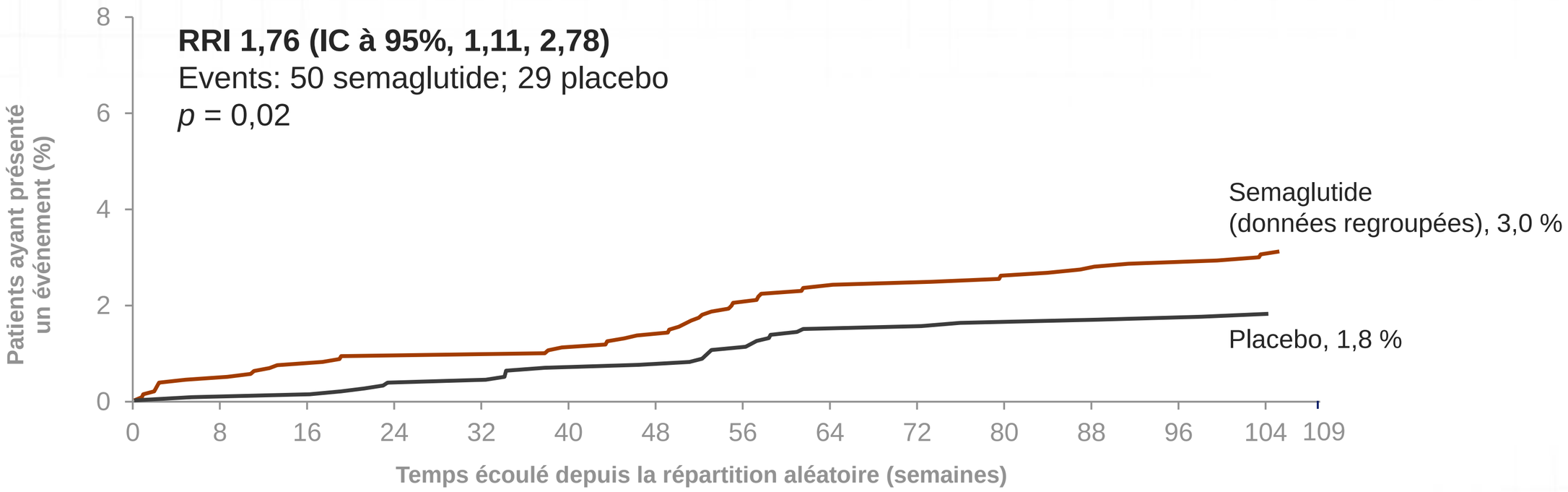
N^bre de patients à risque

Semaglutide	**1648**	**1634**	**1627**	**1617**	**1607**	**1589**	**1579**	**1572**
Placebo	**1649**	**1637**	**1623**	**1617**	**1600**	**1584**	**1566**	**1558**

CV : cardiovasculaire; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés

Marso S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* septembre 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1607141

Étude SUSTAIN-6 : complications de la rétinopathie diabétique



N^bre de patients à risque

Semaglutide	**1648**	**1622**	**1612**	**1595**	**1570**	**1548**	**1535**	**1525**
Placebo	**1649**	**1636**	**1617**	**1605**	**1576**	**1558**	**1539**	**1530**

IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés

Marso S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* septembre 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1607141

Résumé des paramètres d'évaluation primaires
Risque relatif d'événements CV *vs* un placebo

Études distinctes, ne sont pas des comparaisons directes.

		Médicament à l'étude n/N (%)	Placebo n/N (%)	Rapport des risques instantanés	IC à 95 %	Valeur *p*
Inhibiteurs de la DPP-4	EXAMINE (alogliptine *vs* placebo)	305/2701 (11,3 %)	316/2679 (11,8 %)	0,96	NA*, 1,16	0,315 †
	SAVOR-TIMI 53 (saxagliptine *vs* placebo)	613/8280 (7,4 %)	609/8212 (7,4 %)	1,00	0,89, 1,12	0,99 †
	TECOS (sitagliptine *vs* placebo)	839/7332 (11,4 %)	851/7339 (11,6 %)	0,98	0,89, 1,08	0,65 †
Agonistes des récepteurs du GLP-1	ELIXA (lixisénatide *vs* placebo)	406/3034 (13,4 %)	399/3034 (13,2 %)	1,02	0,89, 1,17	< 0,001 (pour la non infériorité)
	LEADER (liraglutide *vs* placebo)	608/4668 (13%)	694/4672 (14,9%)	0,87	0,78, 0,97	0,01 †
	SUSTAIN-6 (semaglutide *vs* placebo)	108/1648 (6,6%)	146/1649 (8,9%)	0,74	0,58, 0,95	0,02 †

† pour la supériorité; *La limite inférieure de l'intervalle de confiance pour l'étude EXAMINE est inconnue.

IC, intervalle de confiance; ELIXA, Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome; EXAMINE, Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome; LEADER, Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results - A Long Term Evaluation; RRA, risque relatif approché; SAVOR-TIMI 53, Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus –Thrombolysis in Myocardial Infarction 53; SUSTAIN 6 : Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes; TECOS, Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin.

Peterson ED. Results from the Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin (TECOS). American Diabetes Association, 75e 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; Marso S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* septembre 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1607141.

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque
Études EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, TECOS, ELIXA, LEADER et SUSTAIN-6

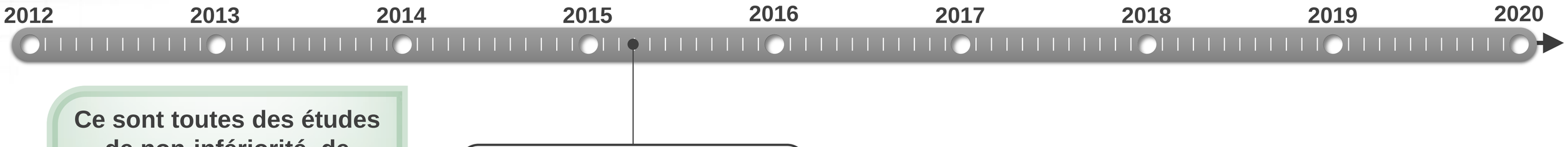
Études distinctes, ne sont pas des comparaisons directes.

		Médicament à l'étude n/N (%)	Placebo n/N (%)	Rapport des risques instantanés	IC à 95 %	Valeur *p*
Inhibiteurs de la DPP-4	**EXAMINE** (alogliptine *vs* placebo)	106/2701 (3,9 %)	89/2679 (3,3 %)	1,19	0,90, 1,58	0,220
	SAVOR-TIMI 53 (saxagliptine *vs* placebo)	289/8280 (3,5 %)	228/8212 (2,8 %)	1,27	1,07, 1,51	0,007
	TECOS (sitagliptine *vs* placebo)	228/7332 (3,1 %)	229/7339 (3,1 %)	1,00	0,83, 1,20	0,983
Agonistes des récepteurs du GLP-1	**ELIXA** (lixisénatide *vs* placebo**)**	122/3034 (4,0 %)	127/3034 (4,2 %)	0,96	0,75, 1,23	NS
	LEADER (liraglutide *vs* plabebo)	218/4668 (4,7%)	248/4672 (5,3%)	0,87	0,73, 1,05	0,14
	SUSTAIN-6 (semaglutide vs placebo)	59/1648 (3,6%)	54/1649 (3,3%)	1,11	0,77, 1,61	0,57

IC = intervalle de confiance

Peterson ED. Results from the Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin (TECOS). American Diabetes Association, 75e 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 : Zannad F *et al. Lancet*. 2015;385:2067-76; TECOS: Green JB *et al. N Engl J Med*. 2015;373:232-42; Marso S, *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Juin 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1603827; Marso S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* septembre 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1607141.

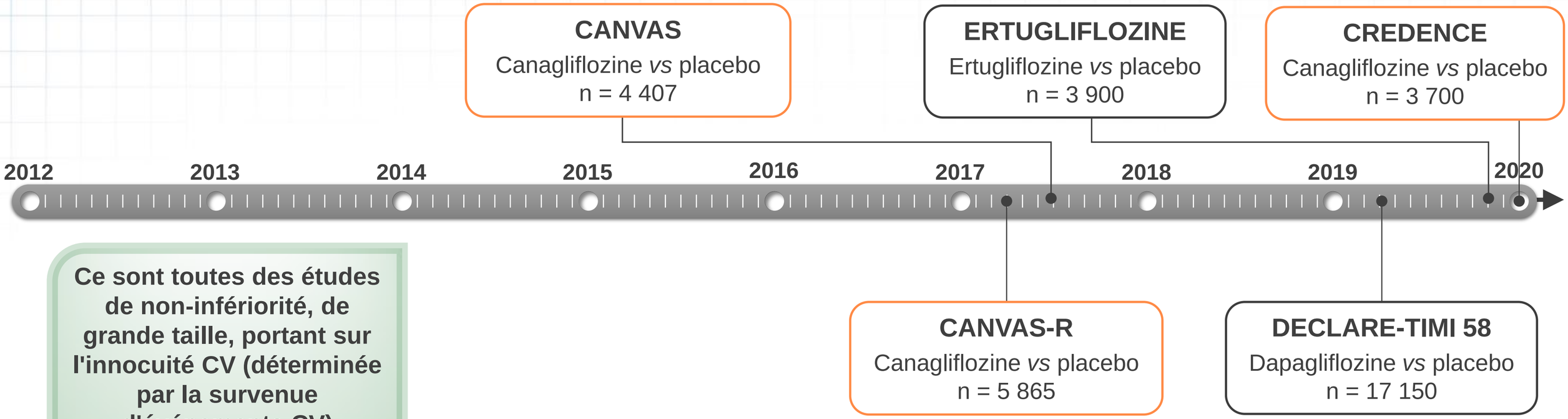
Essai sur l'innocuité CV des inhibiteurs du SGLT-2 Terminé



Ce sont toutes des études de non-infériorité, de grande taille, portant sur l'innocuité CV (déterminée par la survenue d'événements CV) menées auprès de patients atteints de diabète de type 2 exposés au départ à un risque d'événement CV élevé.

CANVAS, CANagliflozin cardioVascular Assessment Study; CANVAS-R, A Study of the Effects of Canagliflozin (JNJ-28431754) on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus; CREDENCE, Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy; CV, cardiovasculaire; ; DECLARE-TIMI 58 : Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events; EMPA-REG OUTCOME, BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients; SGLT-2 = cotransporteur sodium-glucose de type 2.
Disponible au www.clinicaltrials.gov; Consulté le 9 juin 2015.

Essais sur l'innocuité CV des inhibiteurs du SGLT-2
En cours



Ce sont toutes des études de non-infériorité, de grande taille, portant sur l'innocuité CV (déterminée par la survenue d'événements CV) menées auprès de patients atteints de diabète de type 2 exposés au départ à un risque d'événement CV élevé.

CANVAS, CANagliflozin cardioVascular Assessment Study; CANVAS-R, A Study of the Effects of Canagliflozin (JNJ-28431754) on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus; CREDENCE, Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy; CV, cardiovasculaire; DECLARE-TIMI 58 : Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events; EMPA-REG OUTCOME, BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients; SGLT-2 = cotransporteur sodium-glucose de type 2.
Disponible au www.clinicaltrials.gov; Consulté le 9 juin 2015.

Résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME : Caractéristiques initiales

Inclusion : Diabète de type 2, maladie cardiovasculaire établie (IM, coronaropathie, AVC, angor instable, MAP occlusive), IMC ≤ 45 kg/m^2, taux d'HbA$_{1c}$ de 7 à 10 %

	Placebo (n = 2 333)	Empagliflozine à 10 mg (n = 2 345)	Empagliflozine à 25 mg (n = 2 342)
Âge, ans	63,2 (8,8)	63,0 (8,6)	63,2 (8,6)
Homme	1 680 (72,0)	1 653 (70,5)	1 683 (71,9)
Diagnostic de diabète de type 2 établi depuis > 10 ans	1 339 (57,4)	1 354 (57,7)	1 318 (56,3)
Taux d'HbA$_{1c}$, %	8,08 (0,84)	8,07 (0,86)	8,06 (0,84)
Pression artérielle systolique, mm Hg	135,8 (17,2)	134,9 (16,8)	135,6 (17,0)
Pression artérielle diastolique, mm Hg	76,8 (10,1)	76,6 (9,8)	76,6 (9,7)
Coronaropathie	1 763 (75,6)	1 782 (76,0 %)	1 763 (75,3)
Insuffisance cardiaque	244 (10,5 %)	240 (10,2 %)	222 (9,5 %)
Inhibiteurs de l'ECA / ARA	1 868 (80,1 %)	1 896 (80,9 %)	1 902 (81,2 %)
Statines	1 773 (76,0 %)	1 827 (77,9 %)	1 803 (77,0 %)
Acide acétylsalicylique	1 927 (82,6 %)	1 939 (82,7 %)	1 937 (82,7 %)

Les données sont présentées sous forme de nombre de patients (%) ou de moyenne (ET) et comprennent les patients qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

IM, infarctus du myocarde; MAP, maladie artérielle périphérique; IMC, indice de masse corporelle, ECA, enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al*. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* Sep 17, 2015. 10.1056/NEJMoa1504720

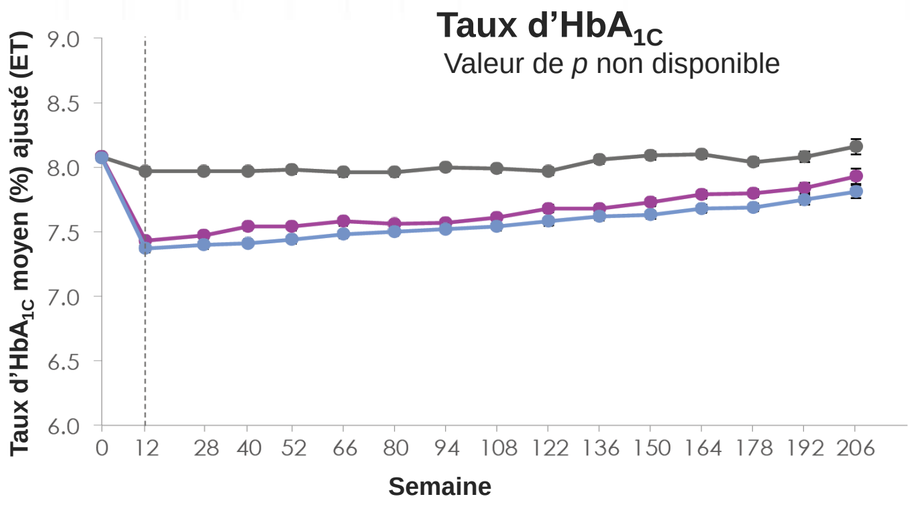
Patient type de l’étude EMPA-REG OUTCOME

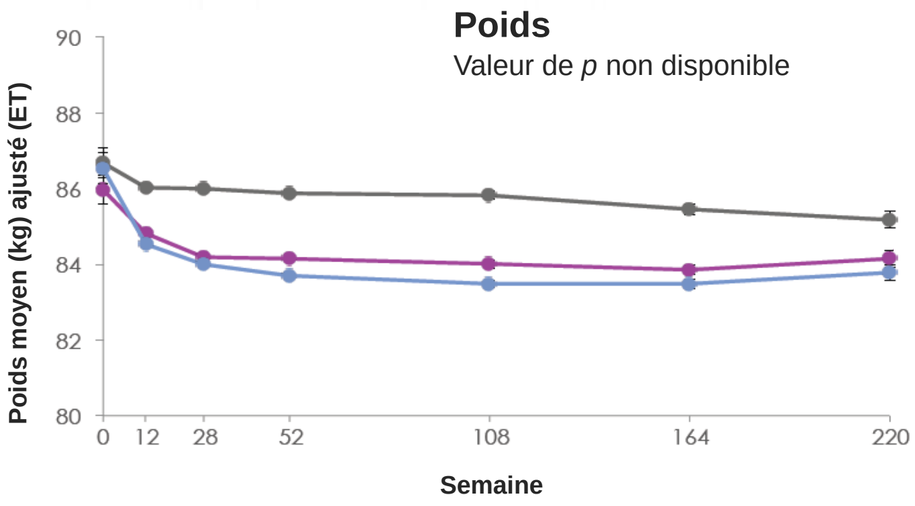
- Homme âgé de 63 ans
- Atteint de diabète de type 2 depuis 10 ans.
- A subi un IM il y a 3 ans.
- Sous traitement par la metformine, un inhibiteur de l’ECA, une statine, l’AAS
- HbA_{1C} 8,1 %
- DFGe 74 mL/min/1,73 m^2

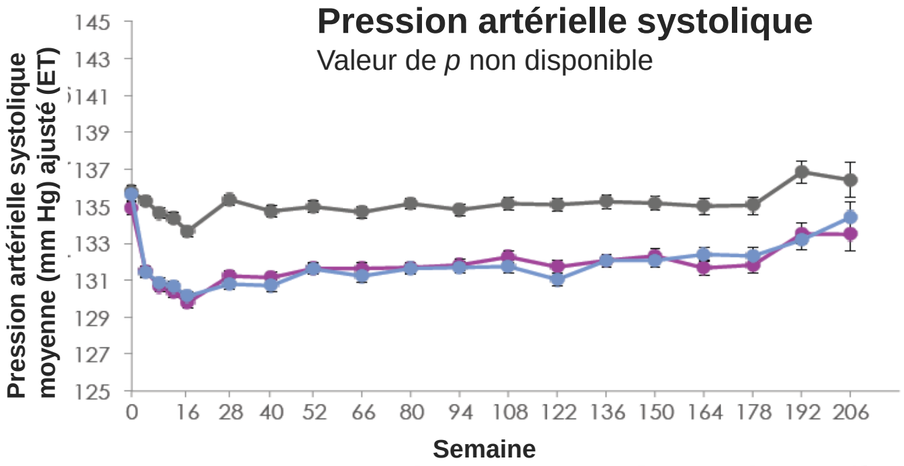
IM = infarctus du myocarde; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé

EMPA-REG OUTCOME
Effets métaboliques

Les investigateurs ont été encouragés à traiter les facteurs de risque CV pour atteindre les meilleures normes de soins conformément aux lignes directrices régionales pour tous les patients.





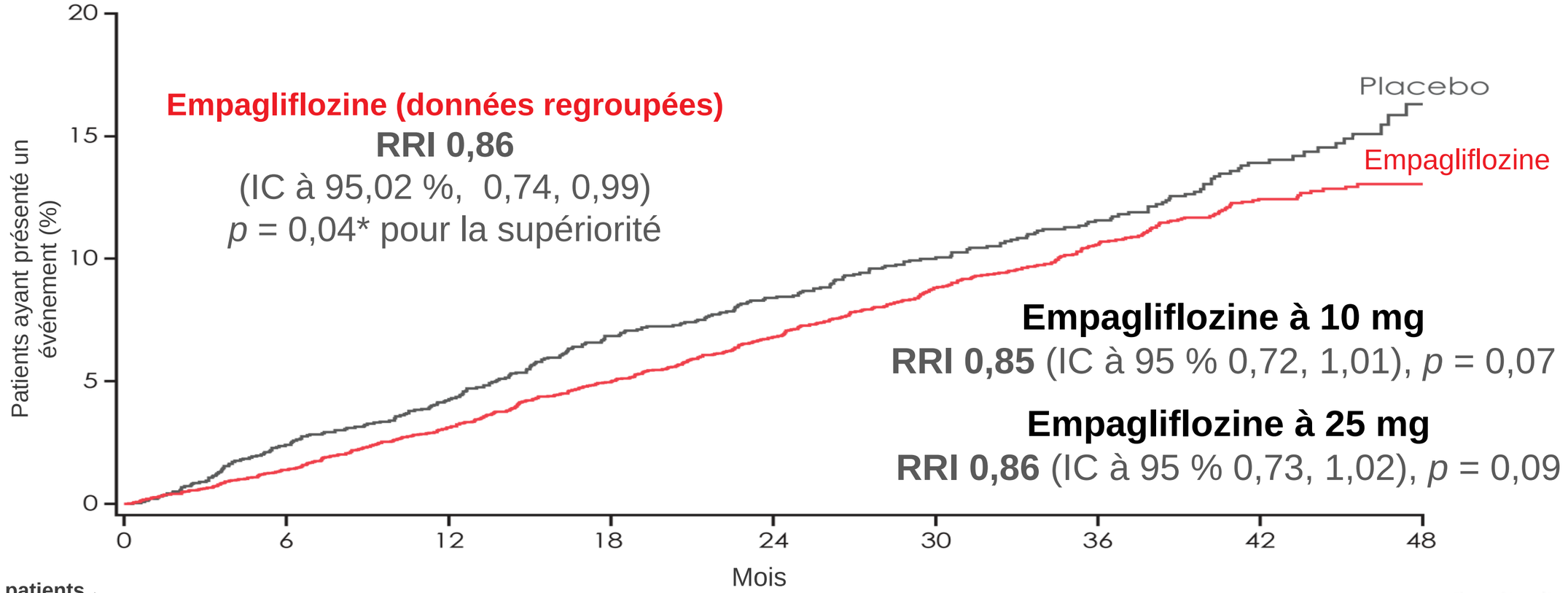


Placebo
Empagliflozine à 10 mg
Empagliflozine à 25 mg

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

EMPA-REG OUTCOME
Paramètre d'évaluation primaire : Mortalité d'origine CV, IM non mortel, AVC non mortel

Les investigateurs ont été encouragés à traiter les facteurs de risque CV pour atteindre les meilleures normes de soins conformément aux lignes directrices régionales.



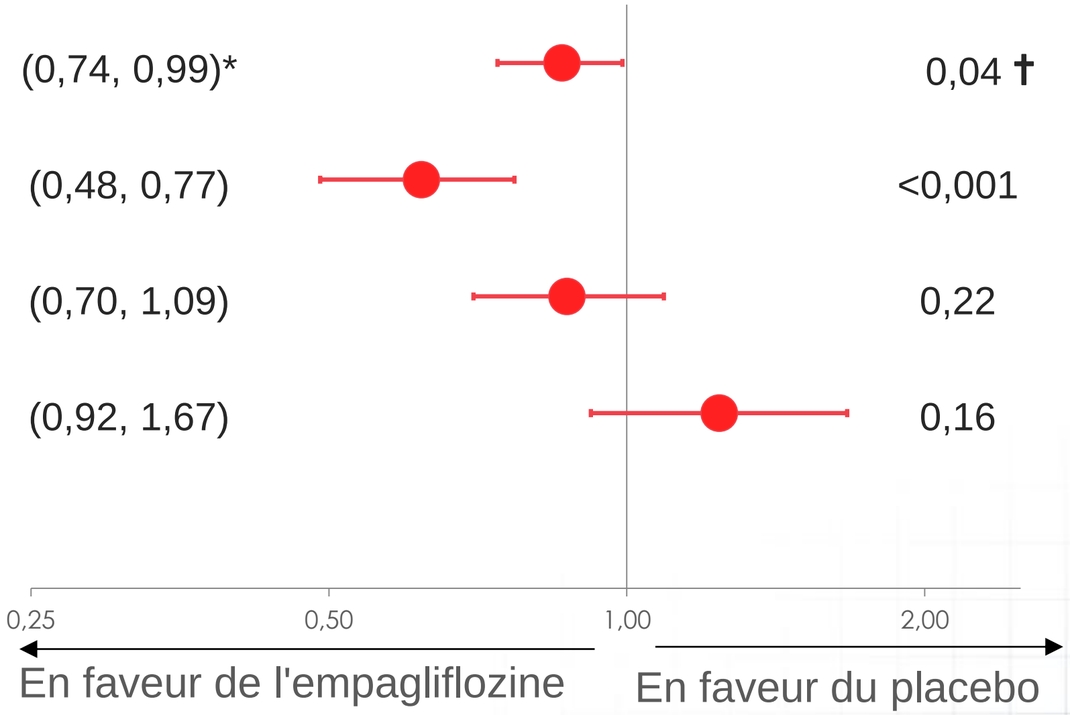
Nbre de patients									
Empagliflozine	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

Fonction d'incidence cumulée RRI, rapport des risques instantanés.
* Des tests bilatéraux de supériorité ont été réalisés (la signification statistique était atteinte si $p \leq 0{,}0498$)

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

EMPA-REG OUTCOME
Mortalité d'origine CV, IM et AVC

	Patients ayant eu un événement/analysé				
	Empagliflozine	**Placebo**	**RRI**	**(IC à 95 %)**	***p***
Taux d'événements CV majeurs (3 types d'événements) :	490/4687	282/2333	0,86	(0,74, 0,99)*	0,04 †
Mortalité d'origine CV	172/4687	137/2333	0,62	(0,48, 0,77)	<0,001
IM non mortel	213/4687	121/2333	0,87	(0,70, 1,09)	0,22
AVC non mortel	150/4687	60/2333	1,24	(0,92, 1,67)	0,16



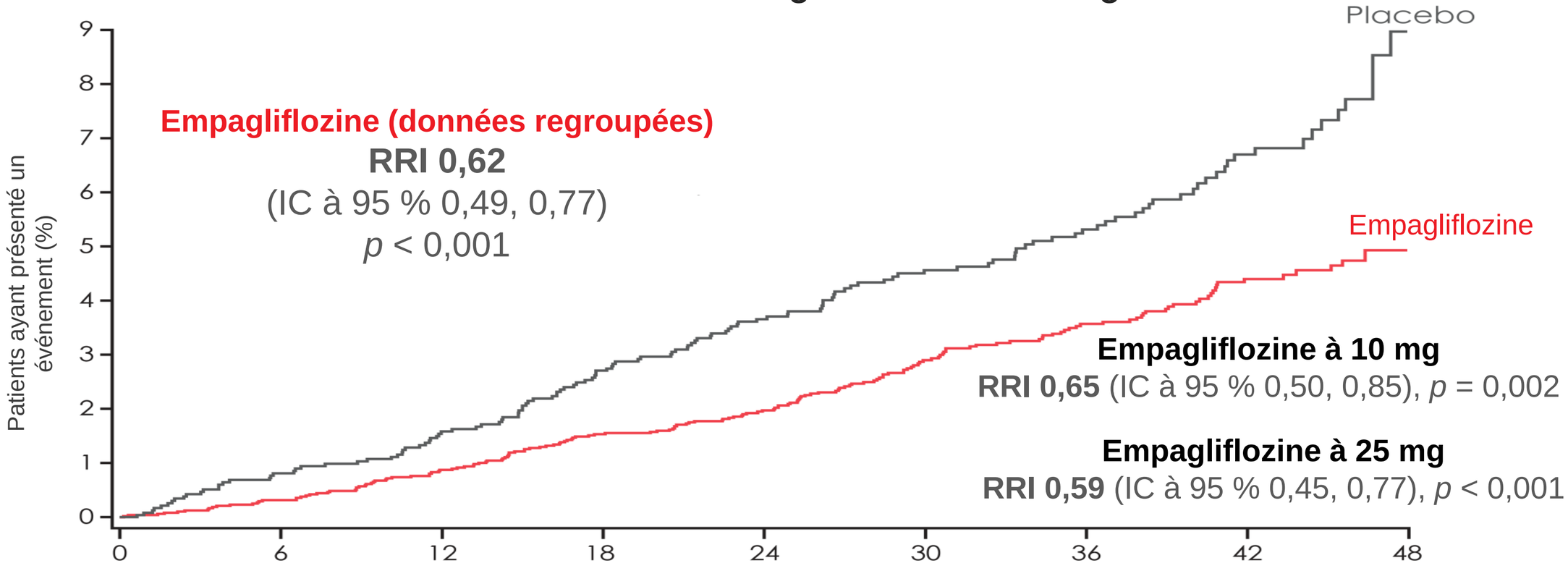
† pour la supériorité

Analyse de régression de Cox. RRI, rapport des risques instantanés; CV, cardiovasculaire; IM, infarctus du myocarde *IC à 95,02 %

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

EMPA-REG OUTCOME
Mortalité d'origine CV

Les investigateurs ont été encouragés à traiter les facteurs de risque CV pour atteindre les meilleures normes de soins conformément aux lignes directrices régionales.



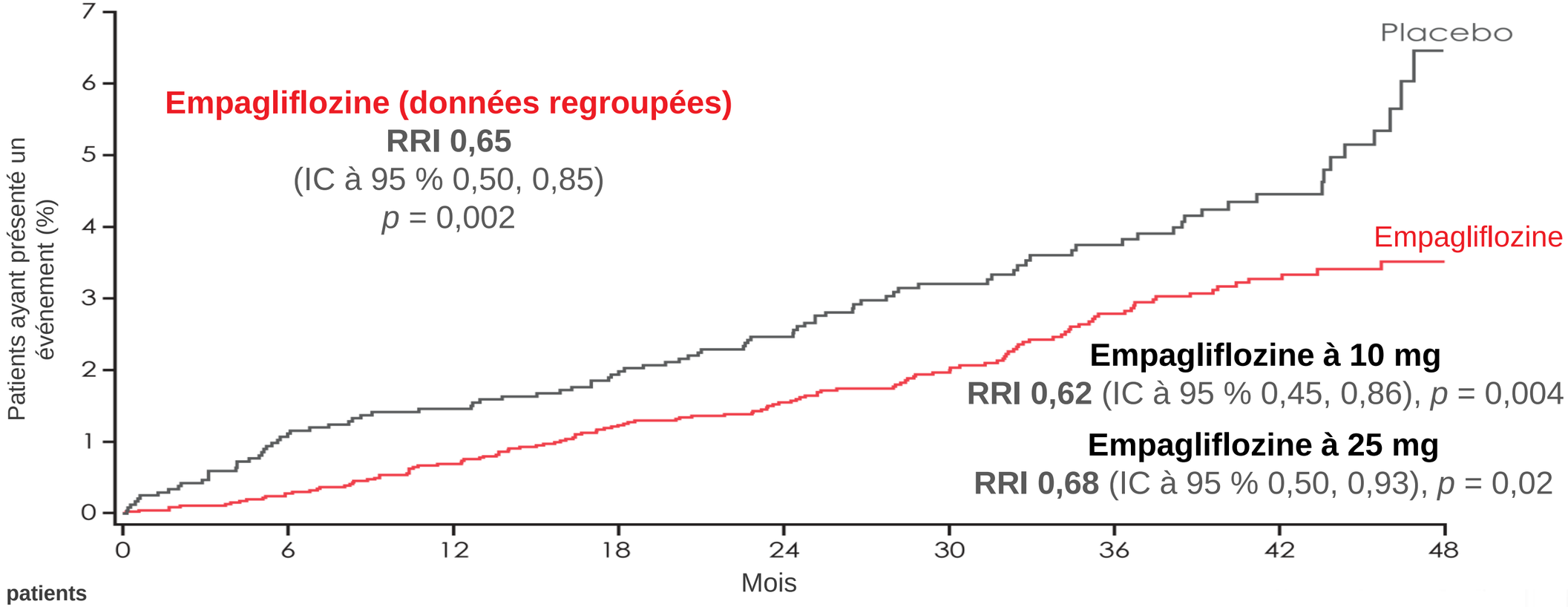
Nbre de patients									
Empagliflozine	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Fonction d'incidence cumulée RRI, rapport des risques instantanés

Zinman B, 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

EMPA-REG OUTCOME
Hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque

Les investigateurs ont été encouragés à traiter les facteurs de risque CV pour atteindre les meilleures normes de soins conformément aux lignes directrices régionales.



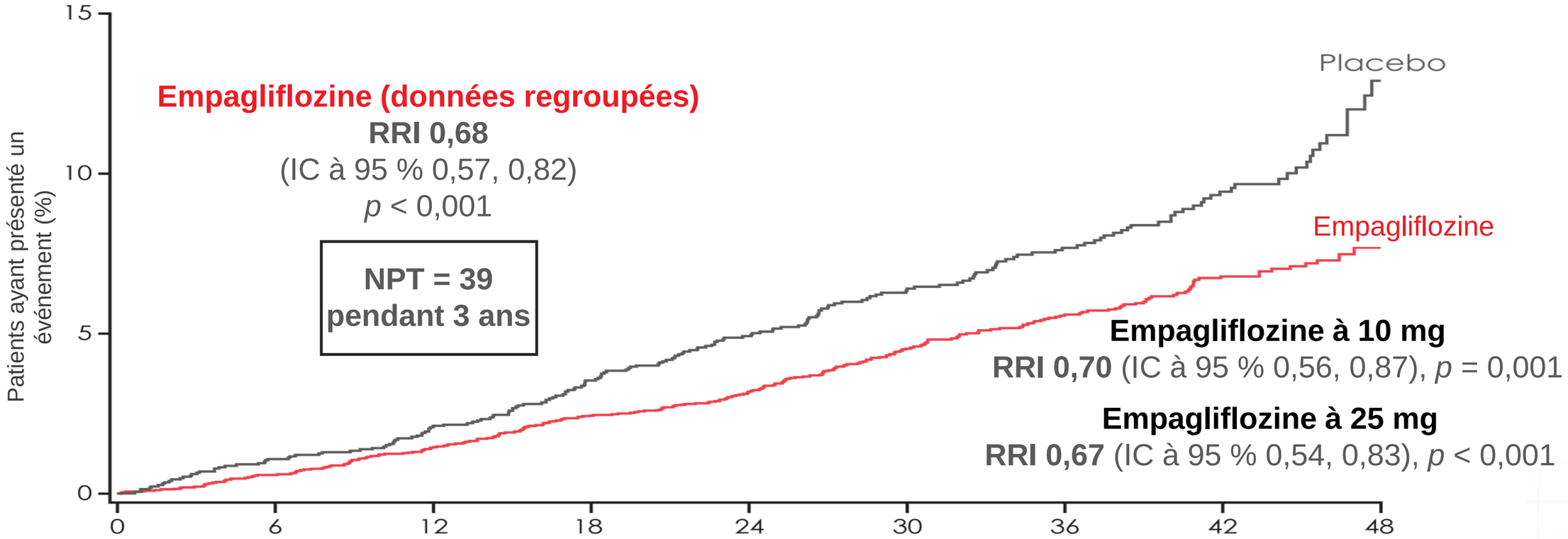
Nbre de patients									
Empagliflozine	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

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

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

EMPA-REG OUTCOME
Mortalité toutes causes confondues

Les investigateurs ont été encouragés à traiter les facteurs de risque CV pour atteindre les meilleures normes de soins conformément aux lignes directrices régionales.



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

Estimation de Kaplan-Meier. RRI, rapport des risques instantanés; NPT, nombre de patients à traiter

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

EMPA-REG OUTCOME
Effets indésirables

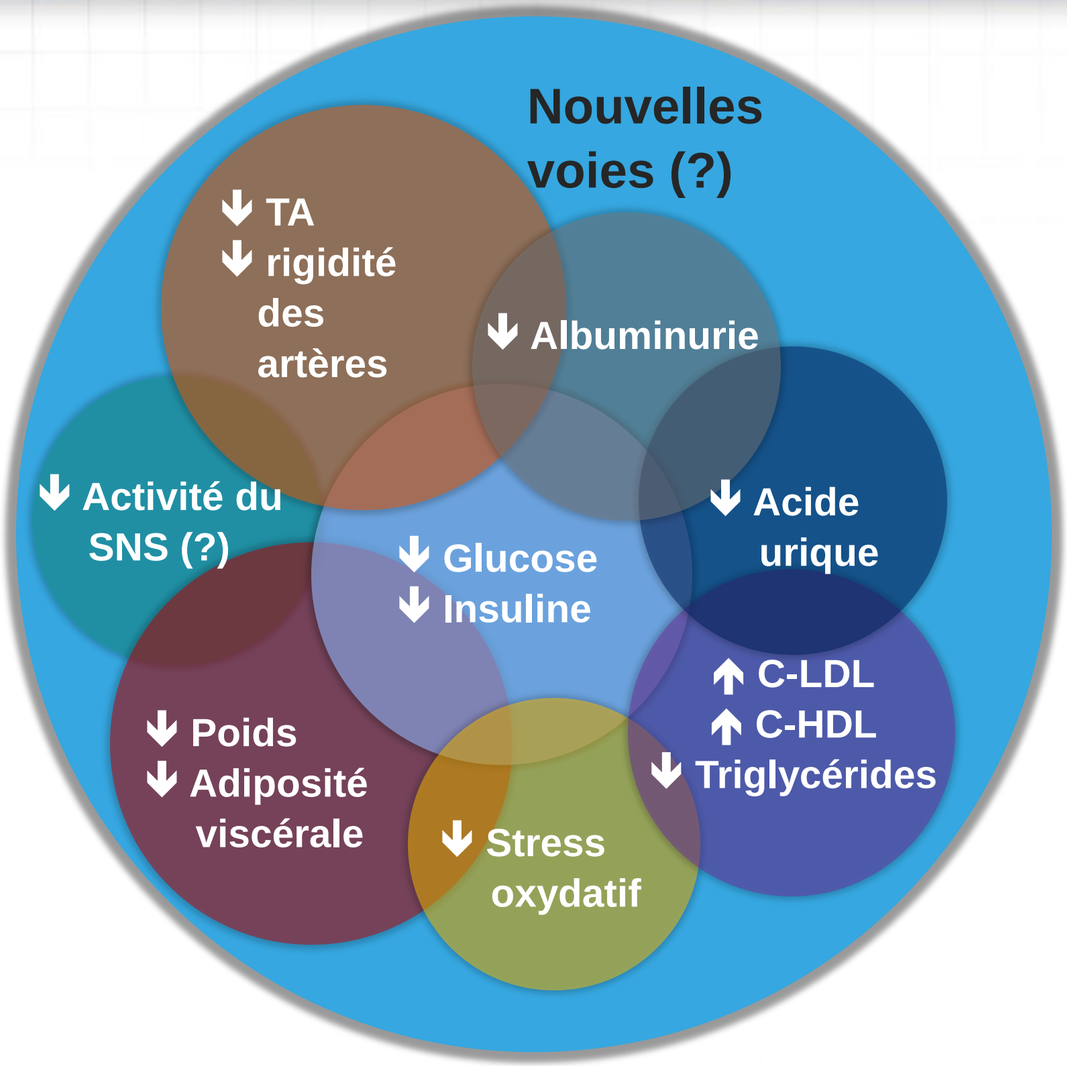
	Placebo (n = 2 333)		Empagliflozine à 10 mg (n = 2 345)		Empagliflozine à 25 mg (n = 2 342)	
	n (%)	Taux	n (%)	Taux	n (%)	Taux
Événements évocateurs d'une infection urinaire	423 (18,1 %)	8,21	426 (18,2 %)	8,02	416 (17,8 %)	7,75
Homme	158 (9,4 %)	3,96	180 (10,9 %)	4,49	170 (10,1 %)	4,09
Femme	265 (40,6 %)	22,81	246 (35,5 %)	18,83	246 (37,3 %)	20,38
Événements évocateurs d'une infection génitale †	42 (1,8 %)	0,73	153 (6,5 %)	2,66	148 (6,3 %)	2,55
Homme †	25 (1,5 %)	0,60	89 (5,4 %)	2,16	77 (4,6 %)	1,78
Femme †	17 (2,6 %)	1,09	64 (9,2 %)	3,93	71 (10,8 %)	4,81
Événements évocateurs d'une déplétion volémique	115 (4,9 %)	2,04	115 (4,9 %)	1,97	124 (5,3 %)	2,11
Acidocétose diabétique	1 (< 0,1 %)	0,02	3 (0,1 %)	0,05	1 (< 0,1 %)	0,02
Atteinte rénale aiguë ‡	155 (6,6 %)	2,77	121 (5,2 %)	2,07	125 (5,3 %)	2,12
Fractures	91 (3,9 %)	1,61	92 (3,9 %)	1,57	87 (3,7 %)	1,46

Taux = par 100 années-patients.
Patients traités par au moins une dose du médicament à l'étude.

† Données regroupées sur l'empagliflozine $p < 0{,}001$ pour la comparaison avec le placebo
‡ Données regroupées sur l'empagliflozine $p < 0{,}05$ pour la comparaison avec le placebo
Toutes les autres comparaisons n'étaient pas significatives.

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

Voies possiblement associées aux effets CV des inhibiteurs du SGLT-2



TA = tension artérielle; C-HDL = cholestérol des lipoprotéines de haute densité;
C- LDL = cholestérol des lipoprotéines de basse densité; SNS = système nerveux sympathique.
Inzucchi SI, Zinman B, *et al. Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100

RÉDUIRE LES TAUX DES HOSPITALISATIONS POUR INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DE DÉCÈS TOUTES CAUSES CONFONDUES CHEZ LES NOUVEAUX UTILISATEURS DES INHIBITEURS DU SGLT2 : L'ÉTUDE CVD-REAL

Données présentées au 66e congrès scientifique annuel de l'American College of Cardiology, à Washington DC, du 17 au 19 mars 2017

Objectifs de l'étude

Principal

- Comparer le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète de type 2 ayant récemment commencé un traitement par des iSGLT2 par rapport à d'autres médicaments hypoglycémiants

Secondaires

- Comparer le risque de décès toutes causes confondues entre les 2groupes de traitement
- Comparer le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès toutes causes confondues entre les 2 groupes de traitement

Kosiborod *et al*. ACC 2017; Washington DC

Source des données

Cohorte 1

Hospitalisa-tions pour insuffisance cardiaque

États-Unis

- Bases de données *Claims* et *Encounters* et *linked Medicare Supplemental and Coordination of Benefits (Medicare Supplemental)* de Truven Health MarketScan

Norvège

- Registre de la population nationale en lien avec les médicaments prescrits, registre national des patients et registre des causes de décès

Suède

- Registre de la population nationale en lien avec les médicaments prescrits, registre national des patients et registre des causes de décès

Danemark

- Registre de la population nationale en lien avec les médicaments prescrits, registre national des patients et registre des causes de décès

Royaume-Uni

- Base de données *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD)
- Base de données *The Health Improvement Network* (THIN)

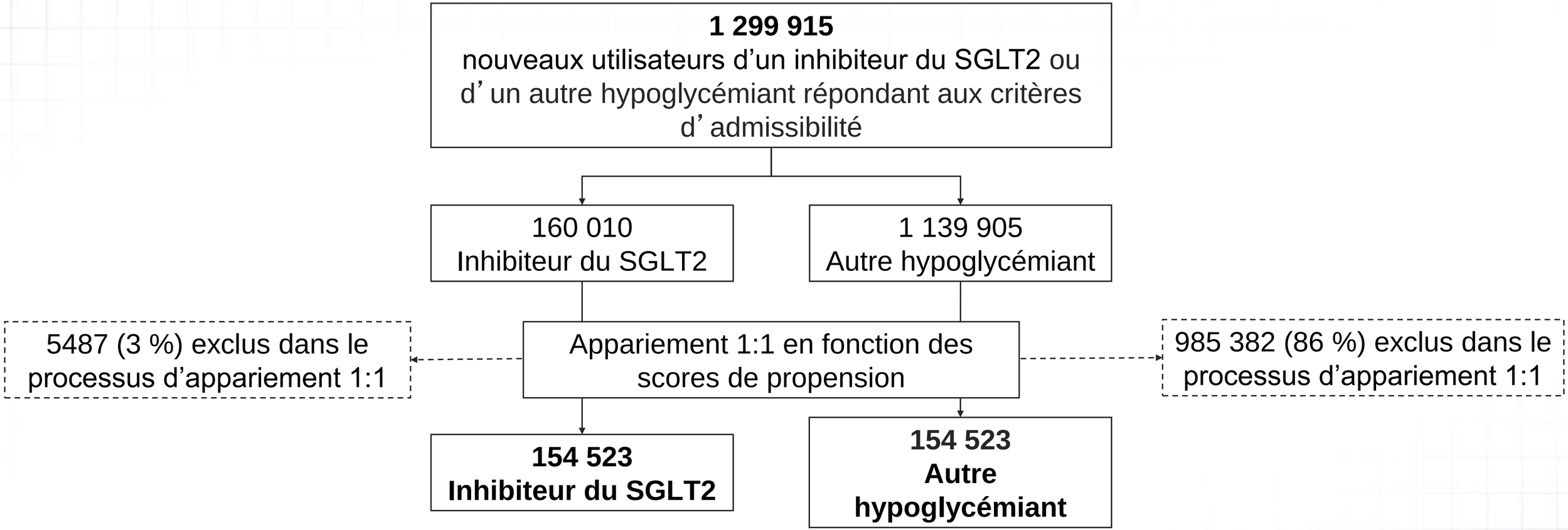
Allemagne

- *Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation* (suivi prospectif du diabète; DPV)

Cohorte 2

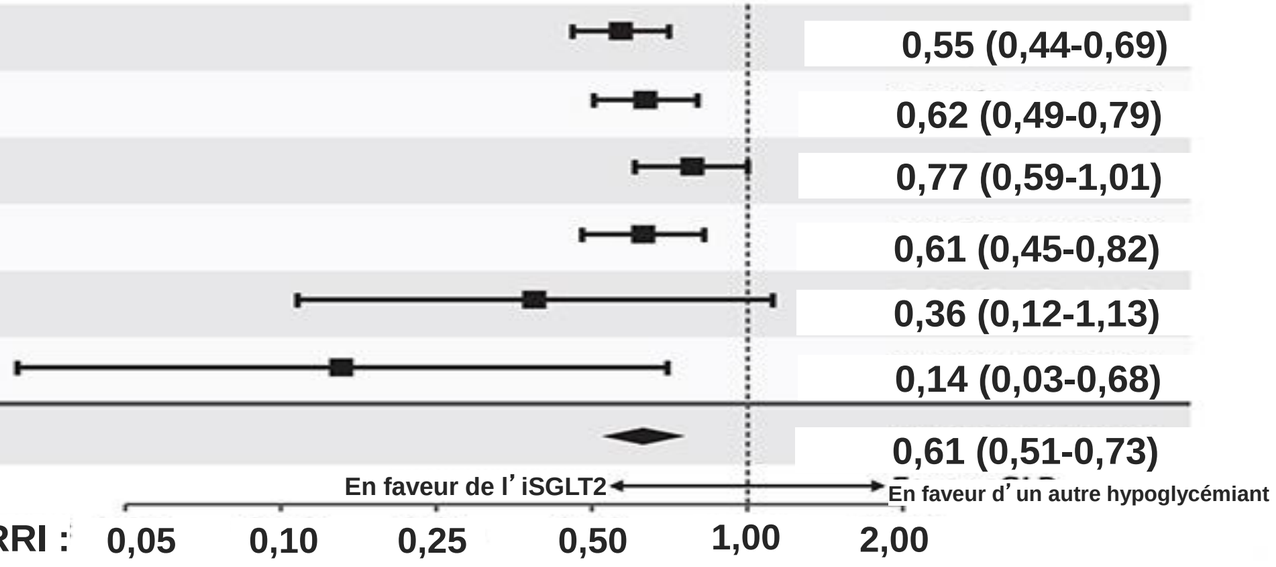
Décès toutes causes confondues et paramètre composite comprenant l'hospitalisation pour IC/les décès toutes causes confondues

Population de patients pour tous les pays/banques de données combinées



Analyse primaire sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque

Base de données	N	Nbre de cas	RRI (IC à 95 %)
États-Unis	233 798	298	0,55 (0,44-0,69)
Norvège	25 050	278	0,62 (0,49-0,79)
Danemark	18 468	167	0,77 (0,59-1,01)
Suède	18 378	191	0,61 (0,45-0,82)
Royaume-Uni	10 462	16	0,36 (0,12-1,13)
Allemagne	2900	11	0,14 (0,03-0,68)
Total	309 056	961	0,61 (0,51-0,73)

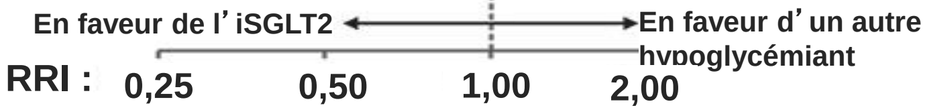


Valeur *p* pour l'inhibiteur du SGLT2 par rapport à un autre hypoglycémiant : < 0,001

Valeur *p* d'hétérogénéité : 0,17

Analyse primaire sur les décès toutes causes confondues

Base de données	N	Nbre de cas	RRI (IC à 95 %)
États-Unis	143 264	250	0,38 (0,29-0,50)
Norvège	25 050	364	0,55 (0,44-0,68)
Danemark	18 468	323	0,46 (0,37-0,57)
Suède	18 378	317	0,47 (0,37-0,60)
Royaume-Uni	10 462	80	0,73 (0,47-1,15)
Total	215 622	1334	0,49 (0,41-0,57)



Valeur *p* pour l'inhibiteur du SGLT2 par rapport à un autre hypoglycémiant : < 0,001

Valeur *p* d'hétérogénéité : 0,09

Données sur le traitement, non ajustées.

Résumé

- Un traitement intensif pour maîtriser la glycémie diminue considérablement le risque de complications microvasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2.
- L'individualisation du traitement dépend de nombreux facteurs.
- Les études sur les résultats CV procurent des renseignements supplémentaires :
  - **Étude SAVOR-TIMI 53** : La saxagliptine est non inférieure au placebo (plus grand nombre d'hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque).
  - **Étude EXAMINE** : L'alogliptine est non inférieure au placebo.
  - **Étude TECOS** : La sitagliptine est non inférieure au placebo.
  - **Étude ELIXA** : Le lixisénatide est non inférieur au placebo.
  - **Étude LEADER** : Le liraglutide est **supérieur** au placebo en raison d'une diminution du paramètre d'évaluation primaire des événements CV majeurs ainsi que de la mortalité d'origine CV et de la mortalité toutes causes confondues chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire établie et de multiples facteurs de risque.
  - **Étude SUSTAIN-6:** Le semaglutide est **supérieur** au placebo comme le montre la réduction du nombre d'événements composant le paramètre d'évaluation primaire (mortalité d'origine CV, IM non mortel, AVC non mortel) chez les patients atteints du diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire*
  - **Étude EMPA-REG** : L'empagliflozine est **supérieure** au placebo en raison d'une diminution du paramètre d'évaluation primaire des événements CV majeurs ainsi que de la mortalité d'origine CV, de la mortalité toutes causes confondues et de l'hospitalisation pour une insuffisance cardiaque chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie.

* L'étude SUSTAIN-6 n'a pas été conçue pour évaluer la superiorité. Cependant, l'effet thérapeutique du semaglutide et la comptabilisation de plus d'événements que le nombre estimé ont résulté en un risque significativement plus faible de survenu d'un événement du parmètre d'évaluation primaire chez les patients du groupe semaglutide.

ALGORYTHME DE TRAITEMENT DU DIABÈTE

Recommandations 2016 de l’association canadienne du diabète

Au moment du diagnostic de diabète de type 2

Amorcer une Intervention Axée sur le mode de vie (Thérapie Nutritionnelle et Activité Physique) +/- Metformine

2016

MODE DE VIE

Taux d'HbA_{1c} < 8,5 %

↓

Si la valeur cible de glycémie n'est pas atteinte (2 à 3 mois)

↓

Instaurer un traitement par la metformine ou en augmenter la dose

Taux d'HbA_{1c} ≥ 8,5%

↓

Amorcer immédiatement le traitement par la metformine

Envisager une association initiale avec un autre agent antihyperglycémiant

Hyperglycémie symptomatique avec décompensation métabolique

↓

Amorcer l'insulinothérapie avec ou sans metformine

Si la valeur cible de glycémie n'est pas atteinte

AJOUTER LE MÉDICAMENT QUI CONVIENT LE MIEUX AU PATIENT

CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT	CHOIX DU MÉDICAMENT
Priorité: Maladie cardiovasculaire clinique	**Agent antihyperglycémiant ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire(empagliflozine,liraglutide)**
CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT • Degré d'hyperglycémie • Risque d'hypoglycémie • Embonpoint ou obésité • Comorbidités (rénales, cardiaques, hépatiques) • Préférences et accès au traitement	**CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT** • Efficacité et durabilité quant à la réduction de la glycémie • Risque de provoquer une hypoglycémie • Effets sur le poids • Contre-indications et effets secondaires • Coût et remboursement

Effectuer des ajustements en temps opportun pour atteindre le taux cible d'HbA_{1c} dans les 3 à 6 mois

http://guidelines.diabetes.ca

Ajouter le médicament qui convient le mieux selon ce qui suit :

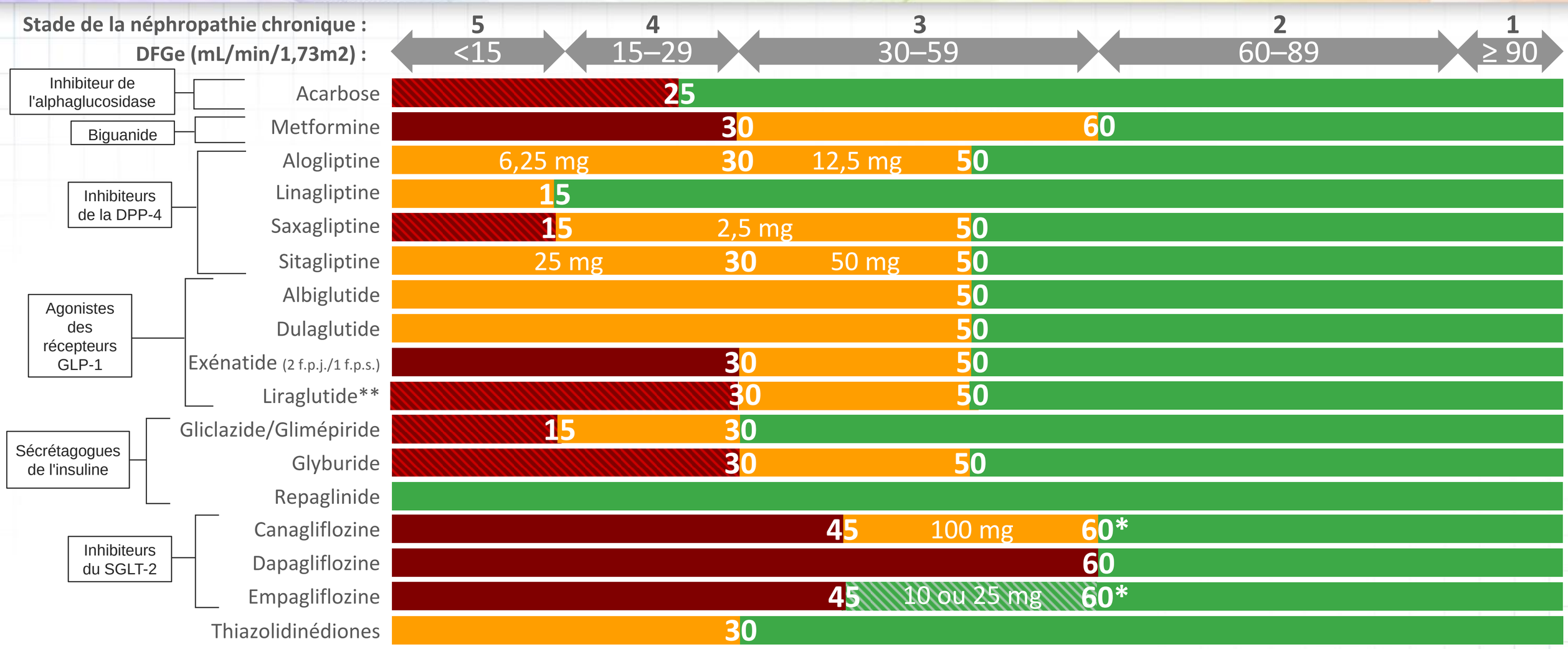
CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT	CHOIX DU MÉDICAMENT
Priorité : maladie cardiovasculaire clinique →	Agent antihyperglycémiant ayant démontré un bénéfice sur les résultats cardiovasculaires (empagliflozine, liraglutide)
• Degré d'hyperglycémie • Risque d'hypoglycémie • Excès de poids ou obésité • Maladie cardiovasculaire ou multiples facteurs de risque • Affections concomitantes (rénales, cardiaques, hépatiques) • Préférences et accès au traitement	• Prendre en compte l'abaissement relatif de l'HbA1c • Rares hypoglycémies • Perte de poids ou sans effet sur le poids • Résultats cardiovasculaires • Voir les considérations thérapeutiques, prendre en compte le DFGe • Voir la colonne indiquant le coût, considérer l'accès

11/2016

Association Canadienne du Diabète

Gillian B et al. Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Mise à jour intérimaire novembre 2016. *Can J Diabetes*

Antihyperglycémiants et fonction rénale



* Ne pas initier si la DFGe <60 ml/min/1,73m^2

** Davies ML et al. *Diabetes Care* 2016;DOI:10.2337/dc14-2883

2 f.p.j. = 2 fois par jour, 1 f.p.s. = 1 fois par semaine.

Adapté de : Monographies de produit disponibles en date de mars 2016, Harper W et al. *Can J Diabetes* 2015;39:250-252.

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

DFGe

- S'assurer que le DFGe est ≥ 60 ml/min

A1c

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

TA

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

DOSAGE DES ISGLT2 SELON LA FONCTION RÉNALE

DFGe (ml/min/1.73ml²)	≥60 Initier Traitement	45-59	<44
Canagliflozine	√ 100mg → 300mg	√ 100mg	X
Empagliflozine	√ 10mg → 25mg	√ 10mg -25mg	X
Dapagliflozine	√ 5 mg → 10mg	X	X

MODE DE VIE

Ajouter le médicament qui convient le mieux (agents listés par ordre d'arrivée sur le marché) :

Classe	Réduction relative du taux d'HbA_{1C}	Hypo-glycémie	Poids	Effet cardio-vasculaire démontré lors d'un essai clinique	Autres considérations thérapeutiques	Nom des produits	Coût (dose max/jour)
Insulines	↓↓↓	Oui	↑ 10 kg	glar : sans effet	Pas de dose maximale, schémas posologiques souples.		.02-.05$/unité
Sécrétagogues de l'insuline : 2- Méglitinides 1- Sulfonylurées	0.7-0.8 % 0.7-0.8 %	Oui* Oui	↑ ↑ 3 kg		2- 3-4 fois/jour. OK en IRC sévère 1- Diabeta donne plus d'hypo. Faible durabilité de l'effet hypoglycémiant.	2- Gluconorm (repaglinide) : 0,5-1-2 mg Starlix (natéglinide) très rarement utllisé 1- Diabèta (glyburide) 5 mg Diamicron 80 mg – Diamicron MR 30 – MR 60 Amaryl (glimépiride) 1-2-4 mg	4,20$ 0,24$ 0,48$ 0,70$
Biguanides : metformine	0,7-1,0%	Aucun	Neutre	Diminution	Diarrhée. Prendre au milieu du repas. Débuter à petite dose et monter lentement.	Glucophage 500 – 850 mg Glumetza 500 – 1000 mg	0,45
Inhibiteur de l'alpha-glucosidase (acarbose)	0,7 %	Rare	Sans effet à ↓	Réduction importante des infarctus dans une petite étude	Amélioration du contrôle postprandial, Flatulences +++ rendant son utilisation difficie		$$
Thiazolidinédiones	0,8 – 1,0%	Rare	↑ 5 kg	Sans effet	ICC, oedème, fractures, rares cas de cancer de la vessie (pioglitazone), controverse relative aux effets cardiovasculaires (rosiglitazone), 6-12 semaines nécessaires avant l'obtention de l'effet maximal.	Avandia (rosiglitazone) Avandamet Actos (pioglitazone)	$$
Incrétines : Inhibiteurs de la DPP-4	0,7%	Rare	Sans effet à ↓	alo, saxa, sita : sans effet	Attention à la saxagliptine en cas d'insuffisance cardiaque.	Januvia (sitagliptine) & Janumet Onglyza (saxagliptine) & Komboglyze Trajenta (linagliptine) & Jentadueto Nesina (alogliptine) & Kazano	2,60$
Incrétines : Agonistes des récepteurs GLP-1	0,8 – 1,0%	Rare	↓ 3 kg	Liraglutide et semaglutide : supériorité chez les patients atteints de diabète de type 2 et de MCV cliniques lixi : sans effet	Nausées passagères. Vomissements rares INJECTABLES	Victoza (liraglutide) 0,6 – 1,2 – 1,8 mg SC die Byetta (exenaditde) Bydureon 2 mg SC 1/sem Trulicity (dulaglutide) 0,75 – 1,5 mg SC 1/sem Semaglutide non encore sur le marché	6,60$
Inhibiteurs du SGLT-2	0,7 – 1,0%	Rare	↓ 4 kg	empa : supériorité chez les patients atteints de diabète de type 2 et de MCV cliniques	Infections génitales ou urinaires, hypotension, modifications du LDL-C en fonction de la dose, à surveiller en cas de dysfonction rénale ou de prise de diurétiques de l'anse, ne pas utiliser la dapagliflozine en cas de cancer de la vessie, rares cas d'acidocétose diabétique (peut survenir en l'absence d'hyperglycémie).	Invokana (canagliflozine) 100 – 300 mg die Invokamet Forxiga (dapagliflozine) 5 – 10 mg die Xigduo Jardiance (empaglifozine) 10 – 25 mg die Synjardy	2,62$

• Ajouter un médicament d'une autre classe • Ajouter/intensifier l'insulinothérapie

↓

Il faut, en temps opportun, effectuer des ajustements pour obtenir le taux d'HbA_{1C} visé en 3 à 6 mois

11/2016

Conseiller tous les patients au sujet de la liste de médicaments pour les journées de maladie

2015

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 :

A) Augmentent le risque de déclin de la fonction rénale :
- 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

B) Sont associés à une clairance réduite et à un risque accru d'effets indésirables :
- Metformine
- Sulfonylurées (gliclazide, glimépiride, glyburide)

S sulfonylurées
I inhibiteurs de l'ECA, inhibiteurs directs de la rénine
D diurétiques

M metformine
A antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
A anti-inflammatoires non stéroïdiens
I inhibiteurs du SGLT2

Veuillez remplir la fiche suivante et la remettre à votre patient.

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.

guidelines.diabetes.ca

Association Canadienne du Diabète

ACTION

RECOMMANDATIONS POUR LA PROTECTION VASCULAIRE

Chez tous les patients atteints du diabète :

A : **A1C – Taux d'HbA_{1C}** – Optimisation du contrôle de la glycémie (habituellement ≤ 7 %)

C : **Cholestérol** – C-LDL ≤ 2,0 mmol/L en présence de traitement

T : **Tension artérielle** – Optimisation du contrôle de la tension artérielle (< 130/80 mmHg)

I : **Intervention sur le mode de vie** – **Exercice** – Pratique régulière de l'activité physique, saine alimentation, atteinte et maintien d'un poids santé

O : **Ordonnances** – Médicaments de protection cardiaque

- **A** – Inhibiteur de l'ECA ou ARA
- **S** – Statine
- **A** – AAS si indiqué

N : **Non-Fumeur** – Sevrage du tabac

guidelines.diabetes.ca

Association Canadienne du Diabète

Conclusions

- Le cardiologue peut saisir l’occasion d’une consultation pour améliorer le contrôle glycémique et diminuer le risque CV.
- L'**INNOCUITÉ** cardiovasculaire (critères de la FDA) a été établie pour l'alogliptine, la saxagliptine, la sitagliptine, le liraglutide, le lixisénatide, le semaglutide et l'empagliflozine.
- La **SUPÉRIORITÉ** cardiovasculaire (critères de la FDA) a été établie pour l'empagliflozine, le liraglutide et le semaglutide chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie (ou ayant de multiples facteurs de risque dans le cas du liraglutide et du semaglutide).
- La présence d’une maladie cardiovasculaire clinique est une considération prioritaire pour la thérapie individualisée.
- LE TRAITEMENT DOIT ÊTRE PERSONNALISÉ.

QUESTIONS?