

Quoi de neuf dans la prise en charge des maladies cardiométaboliques: le diabète

Bruno Vergès

- **Service Endocrinologie-Diabétologie, CHU Dijon, France**
- **Inserm LNC-UMR 1231, Dijon, France**

Conflits d'intérêts

- **Au cours des 3 dernières années, j'ai reçu des honoraires pour expertise ou conférences de la part des laboratoires suivants:**

Amgen, AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb, Bayer Pharma, Lifescan, Lilly, NovoNordisk, MSD, Recordati.

Physiopathologie du Diabète de type 2:

- Insulinorésistance
- Anomalies de l'insulinosécrétion: déficit de la cellule β et déclin au cours du temps

Gènes de l'insulinorésistance



**Contrôle du poids
activité physique ++**



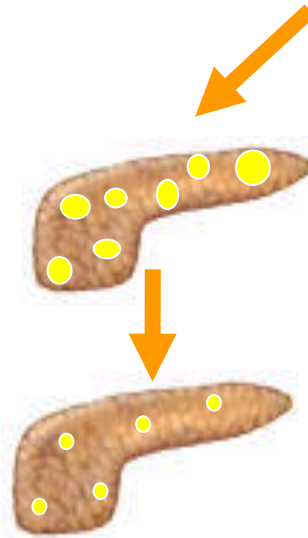
Insulinorésistance -

OK

**↗ du poids
sédentarité ++**



Insulinorésistance +



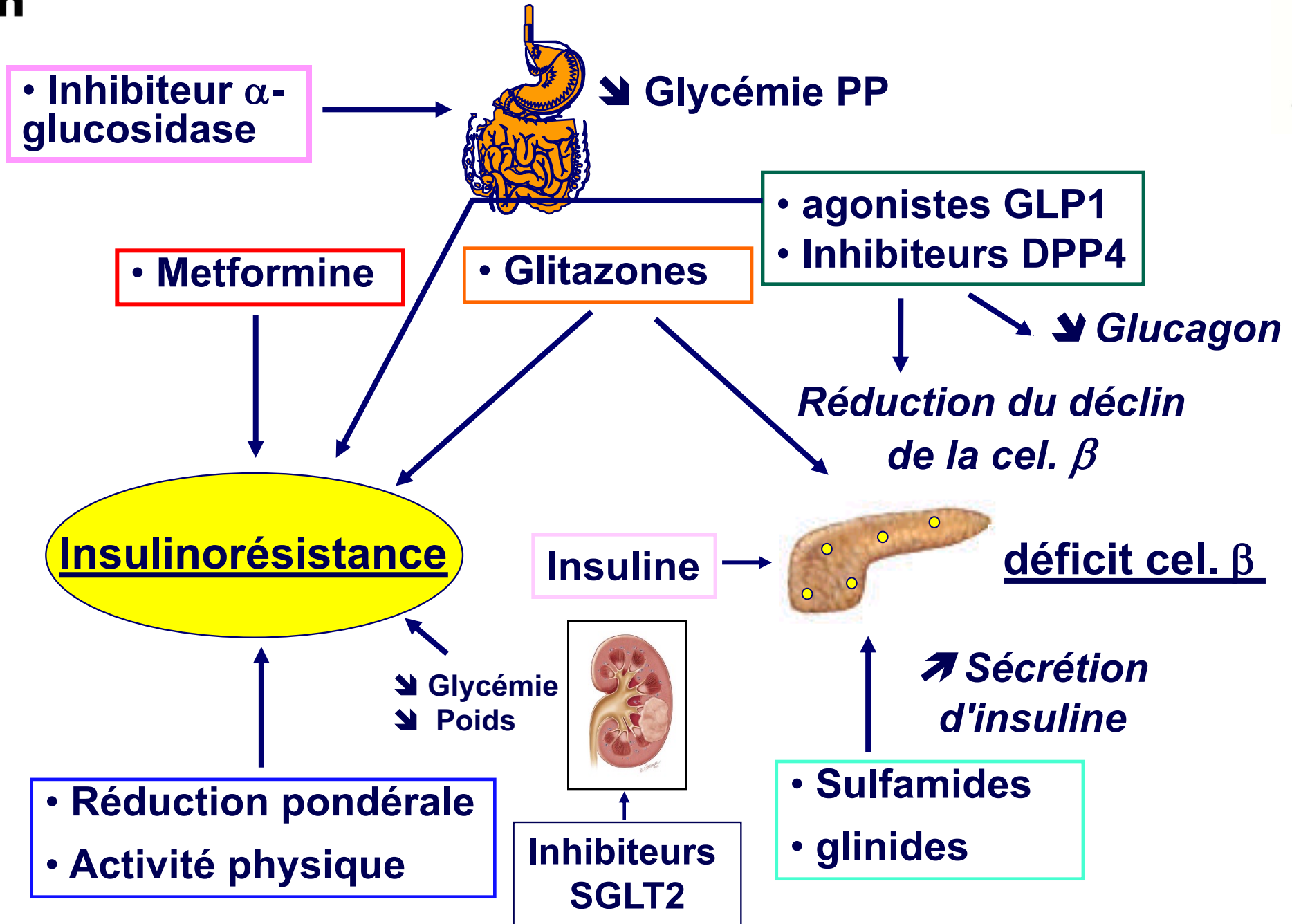
**↗ Production
d'insuline
(hyperinsulinémie)**

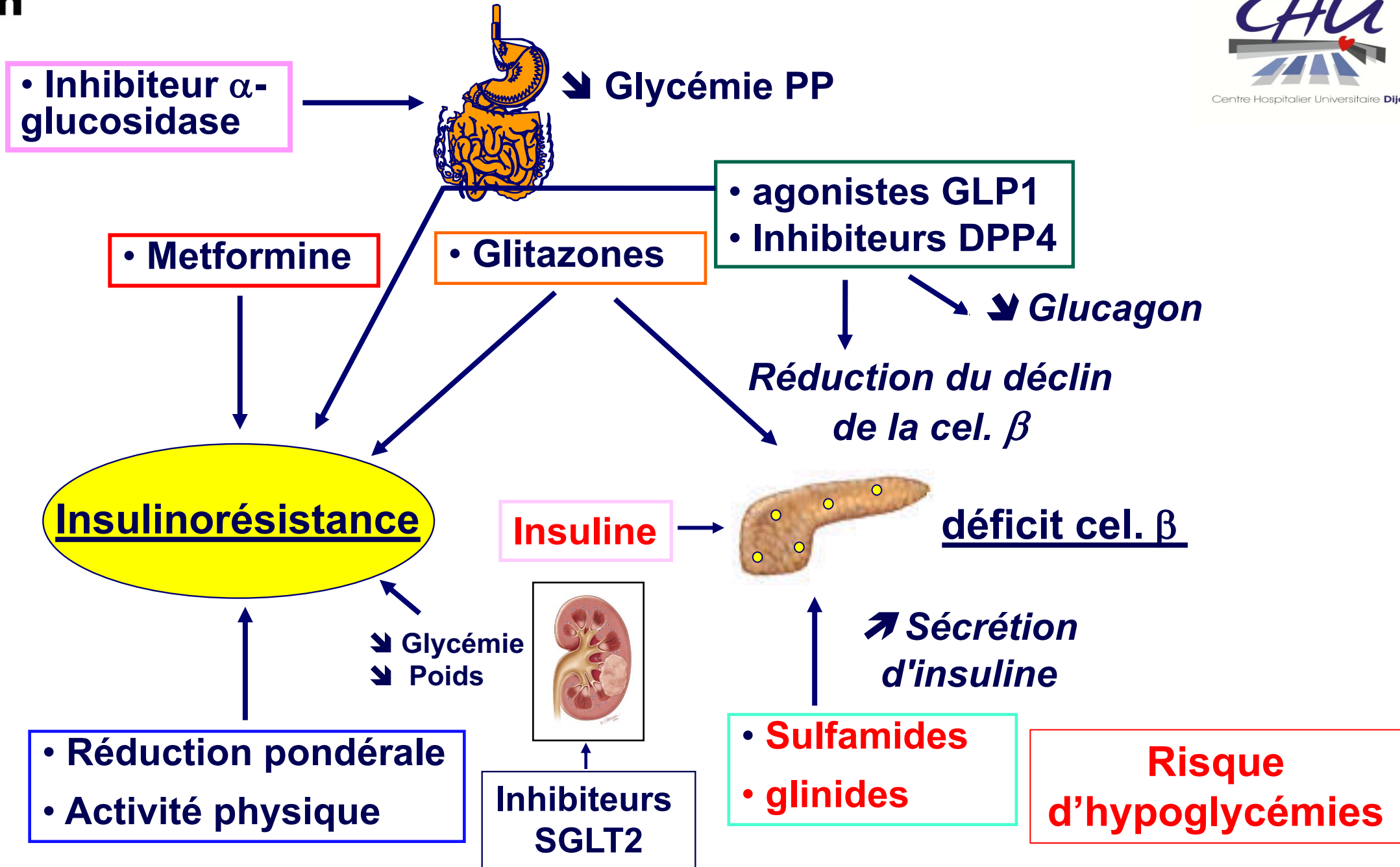
**→ Glycémie
normale**

**↘ Production
d'insuline**

**→ Glycémie ↗
Diabète**

- Il existe donc, dans le diabète de type 2, **2 cibles thérapeutiques**:
 - l'**insulinorésistance**
 - ainsi que le **déficit de la cellule β** et son **déclin** au cours du temps (↘
insulinosécrétion)





• Inhibiteur α -glucosidase



↘ Glycémie PP

• Metformine

• Glitazones

• agonistes GLP1
• Inhibiteurs DPP4

Les incrétines

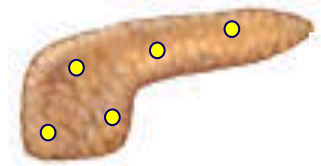
↘ Glucagon

Réduction du déclin de la cel. β

Quoi de neuf ?

Insulinorésistance

Insuline

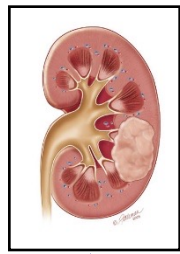


déficit cel. β

↗ Sécrétion d'insuline

• Réduction pondérale
• Activité physique

↘ Glycémie
↘ Foies



Inhibiteurs SGLT2

• Sulfamides
• glinides

« Nouveaux » (mais déjà bien connus) agents anti-diabétiques:

1) Les incrétines:

- inhibiteurs DPP4
- agonistes GLP-1

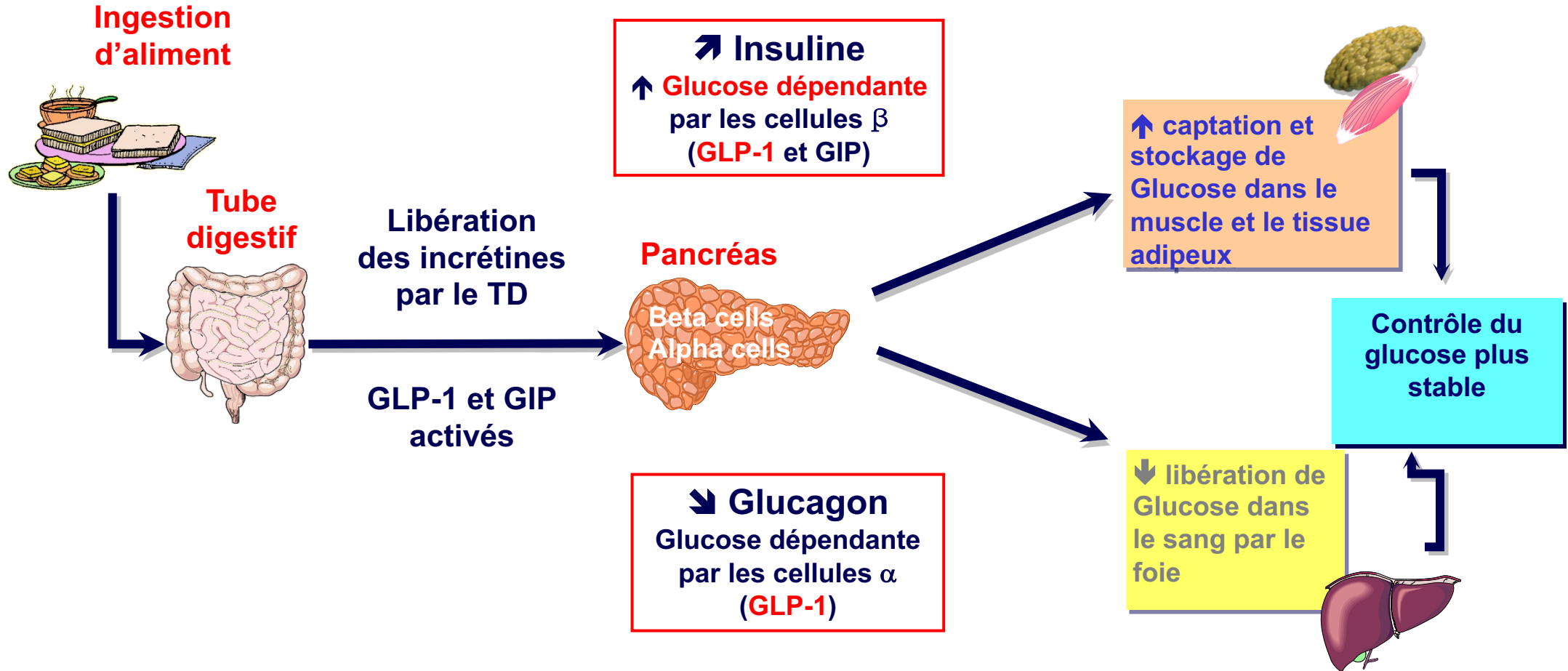
← **Traitement oral**

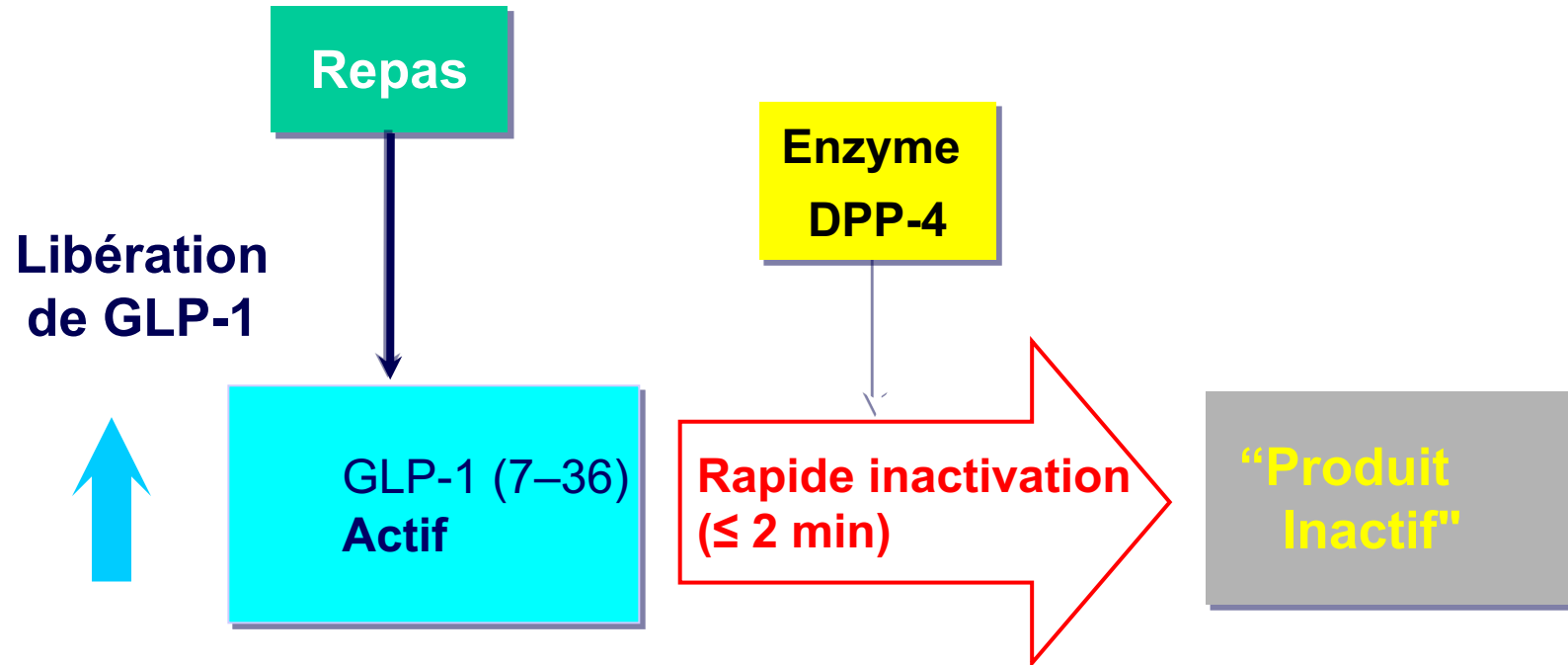
← **Traitement injectable**

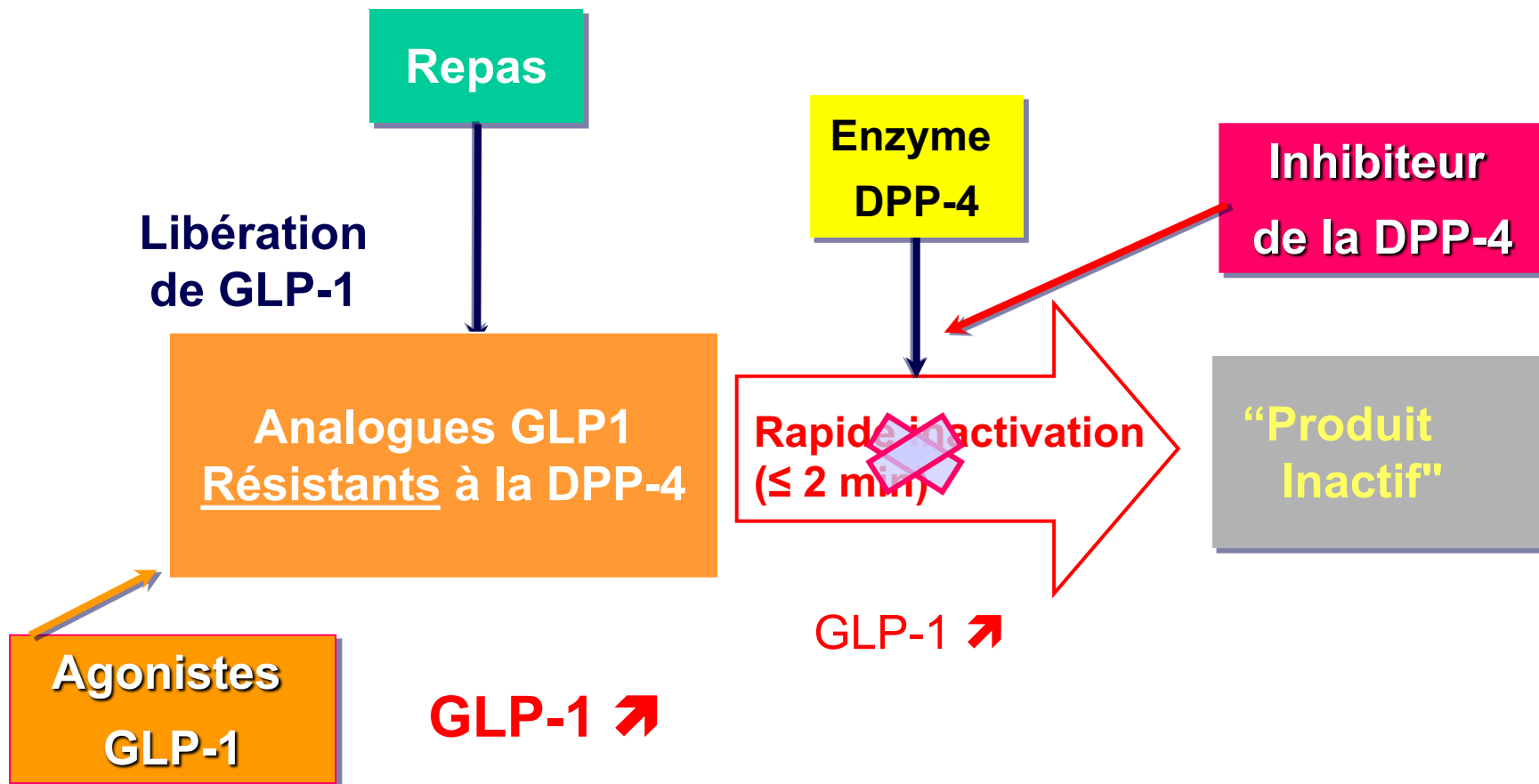
2) Inhibiteurs SGLT2

← **Traitement oral**

Effets des incrétines







- **Différents inhibiteurs DPP4 :**
 - sitagliptine (Januvia®) (1/j)
 - vildagliptine (Galvus®) (2/j)
 - saxagliptine (Onglyza®) (1/j)
 - aloglitopine
- **Per os**
- **Effets métaboliques:**
 - ↘ HbA1c: entre 0,7 et 0,9%
 - pas d'effet sur les poids
- **Pas d'hypoglycémies directement induites par les iDPP4**
- **Très bonne tolérance**

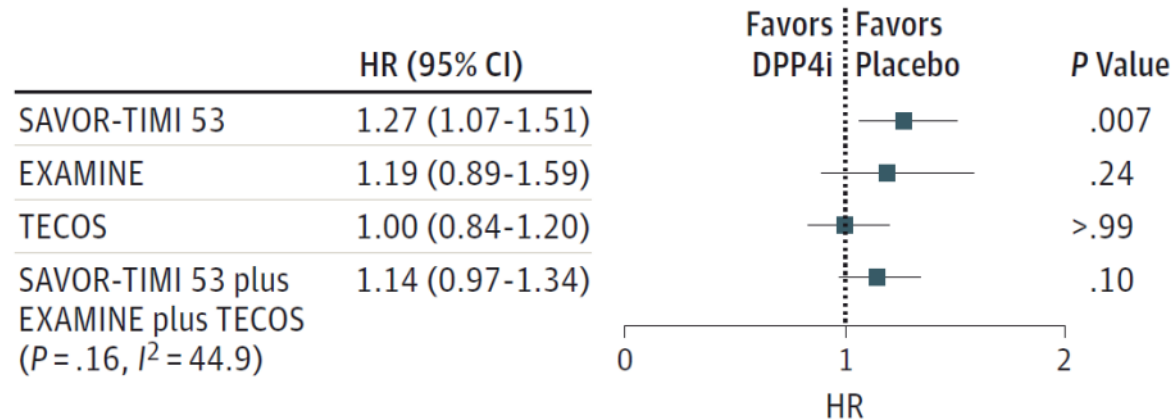
Etudes de prévention CV: « neutralité » des inhibiteurs DPP4 sur les evts CV sévères (décès CV, IDM, AVC):

- SAVOR-TIMI (saxagliptine)
- TECOS (sitagliptine)
- EXAMINE (alogliptine)

Effet neutre:

- pas d'↗ du risque d'évts CV
- pas de ↘ du risque d'évts CV

A First hospitalization for heart failure



- ↗ Risque d'hospitalisation pour insuf. cardiaque avec la saxagliptine

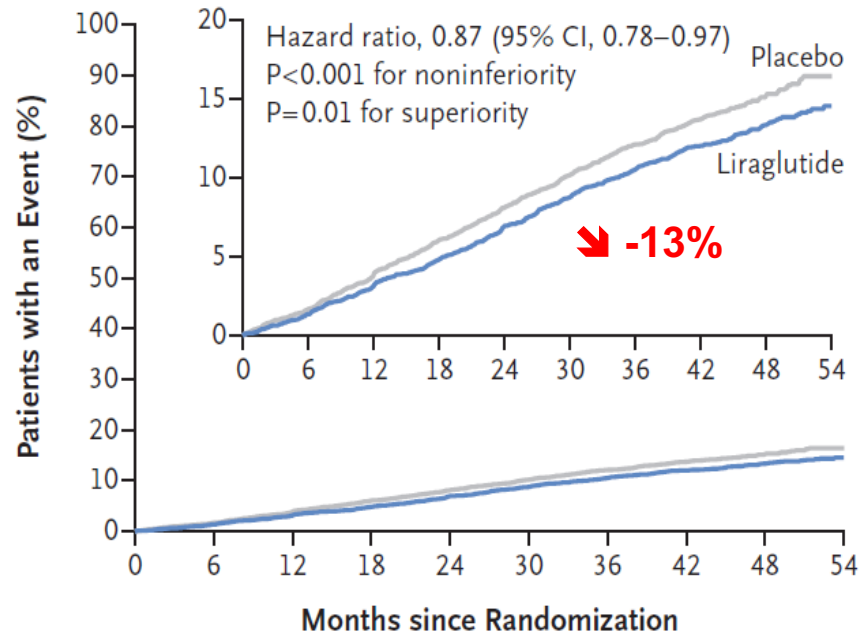
Les agonistes GLP-1 sont **nettement plus puissants** que les inhibiteurs DPP4

- ↘ HbA1c: entre 1,0 et 1,8%,
- ↘ poids: entre 2,0 et 4,5 kg
- ↘ résistance à l'insuline (très efficace chez patients DT2 avec insulino-résistance)
- Injections sous-cutanées:
 - quotidienne: liraglutide (Victoza®)
 - hebdomadaire: dulaglutide (Trulicity®) , semaglutide (Ozempic ®)
- **Attention** en cas d'utilisation avec avec sulfamides, glinides ou insuline: risque d'**hypoglycemies** (dans ces situations, avis spécialisé requis)

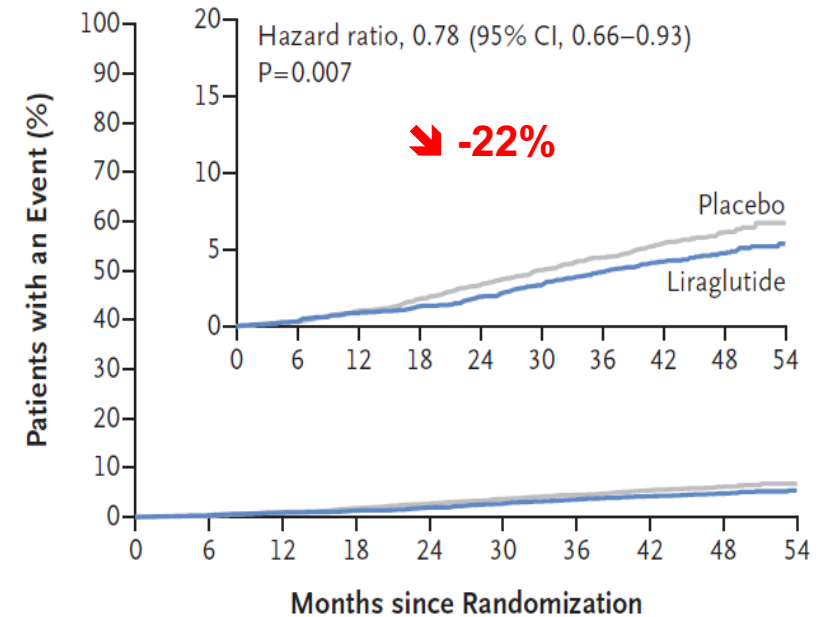
Agoniste GLP-1: Bénéfice CV

Liraglutide: étude LEADER (prév 2^{aire}: 82%)

A Primary Outcome



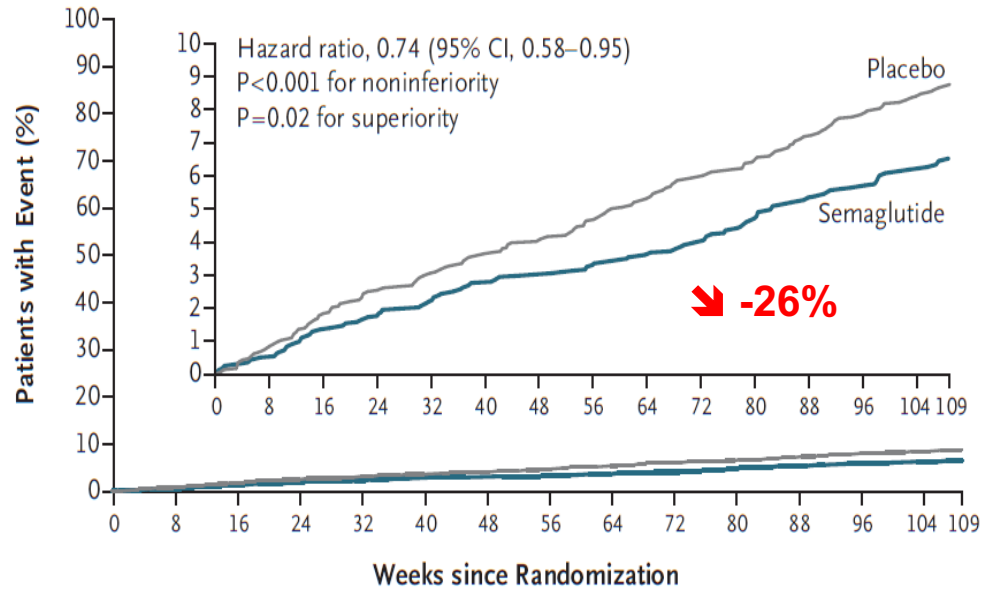
B Death from Cardiovascular Causes



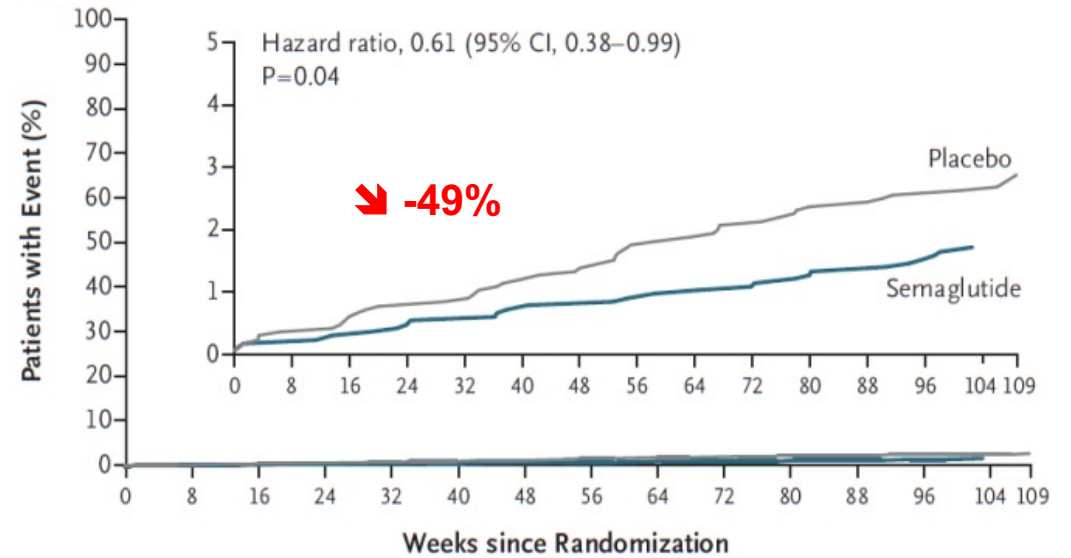
Agoniste GLP-1: Bénéfice CV

Semaglutide: étude SUSTAIN-6 (prév 2^{aire}: 83%)

A Primary Outcome



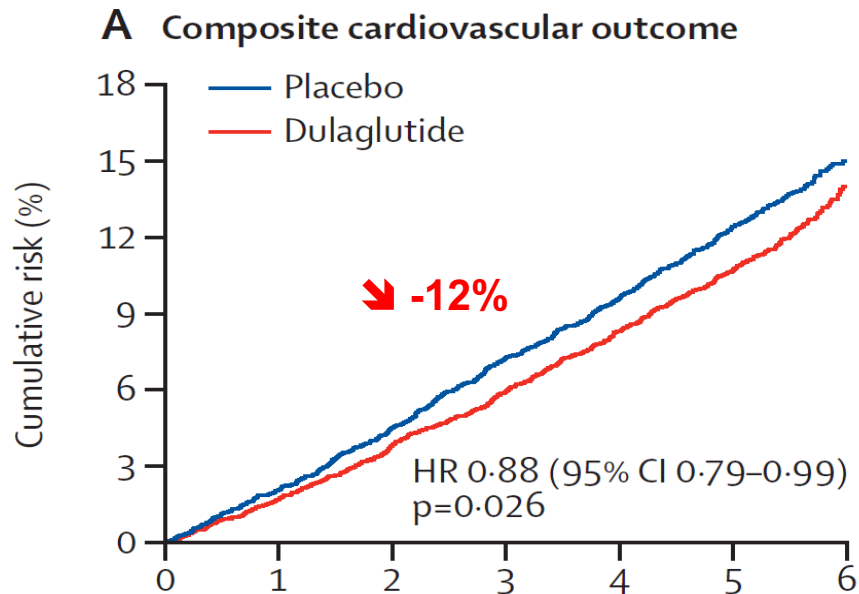
C Nonfatal Stroke



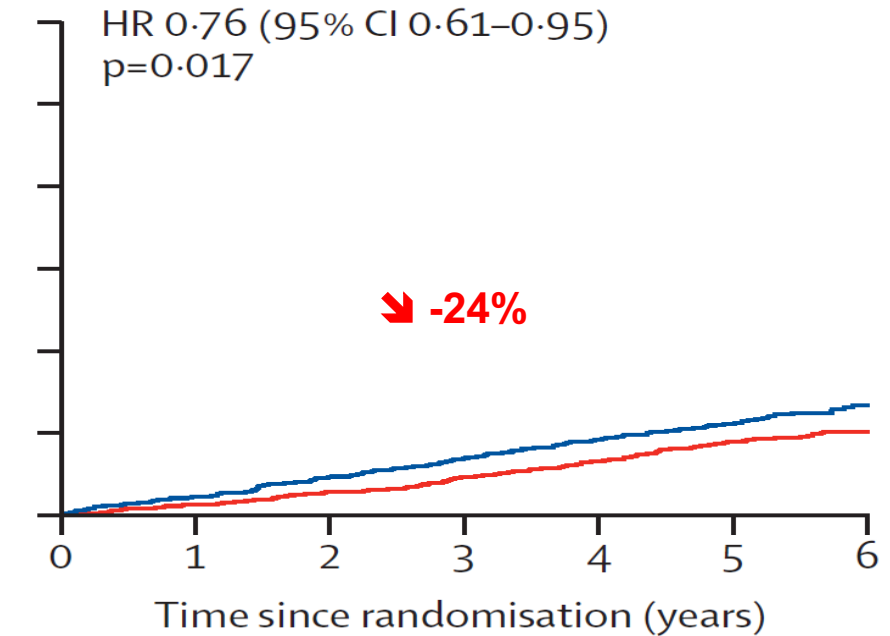
Agoniste GLP-1: Bénéfice CV

Dulaglutide : étude REWIND (prév 2^{aire}: 31%)

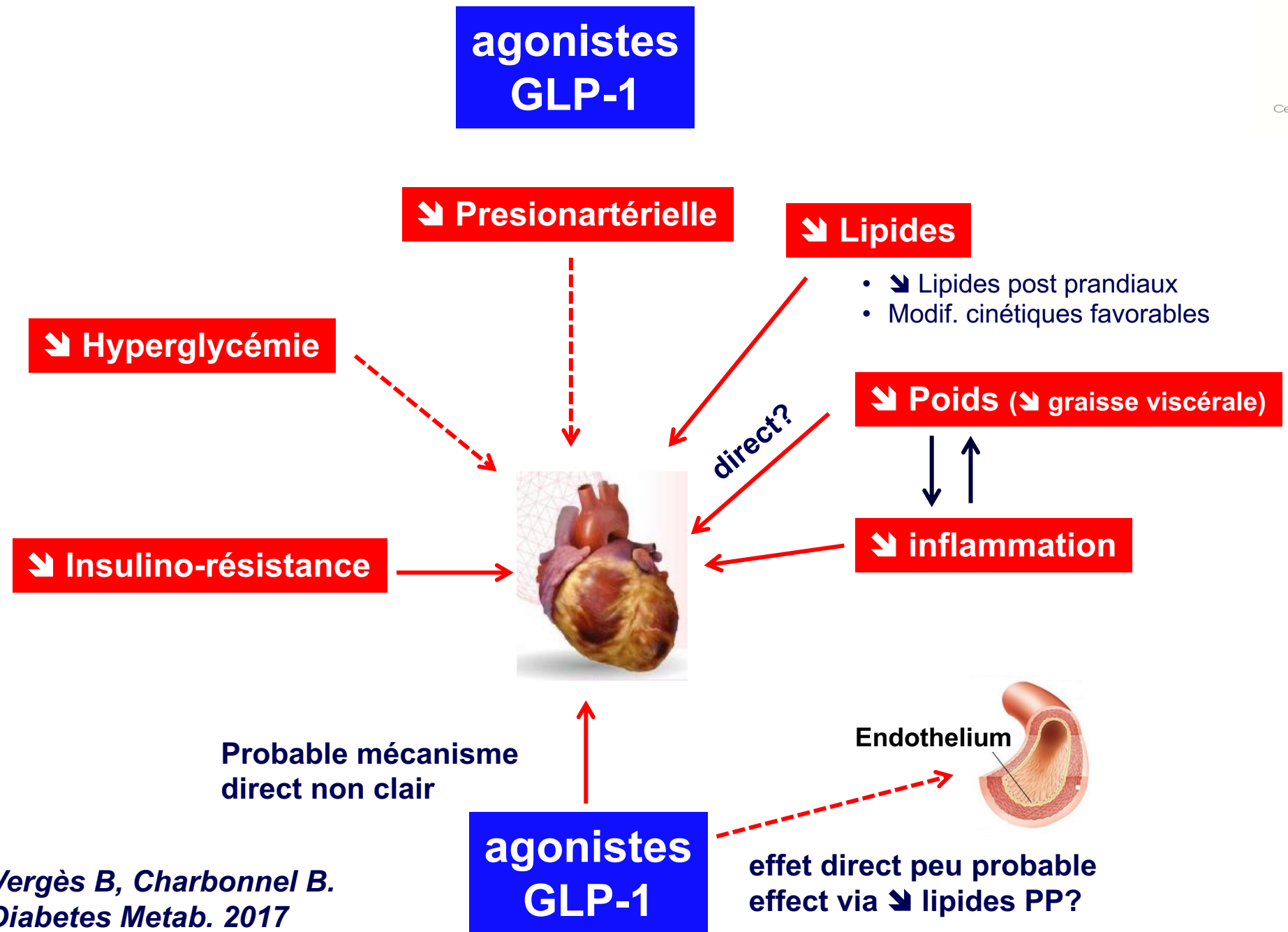
IDM non fatal, AVC non fatal et décès CV



D Non-fatal stroke

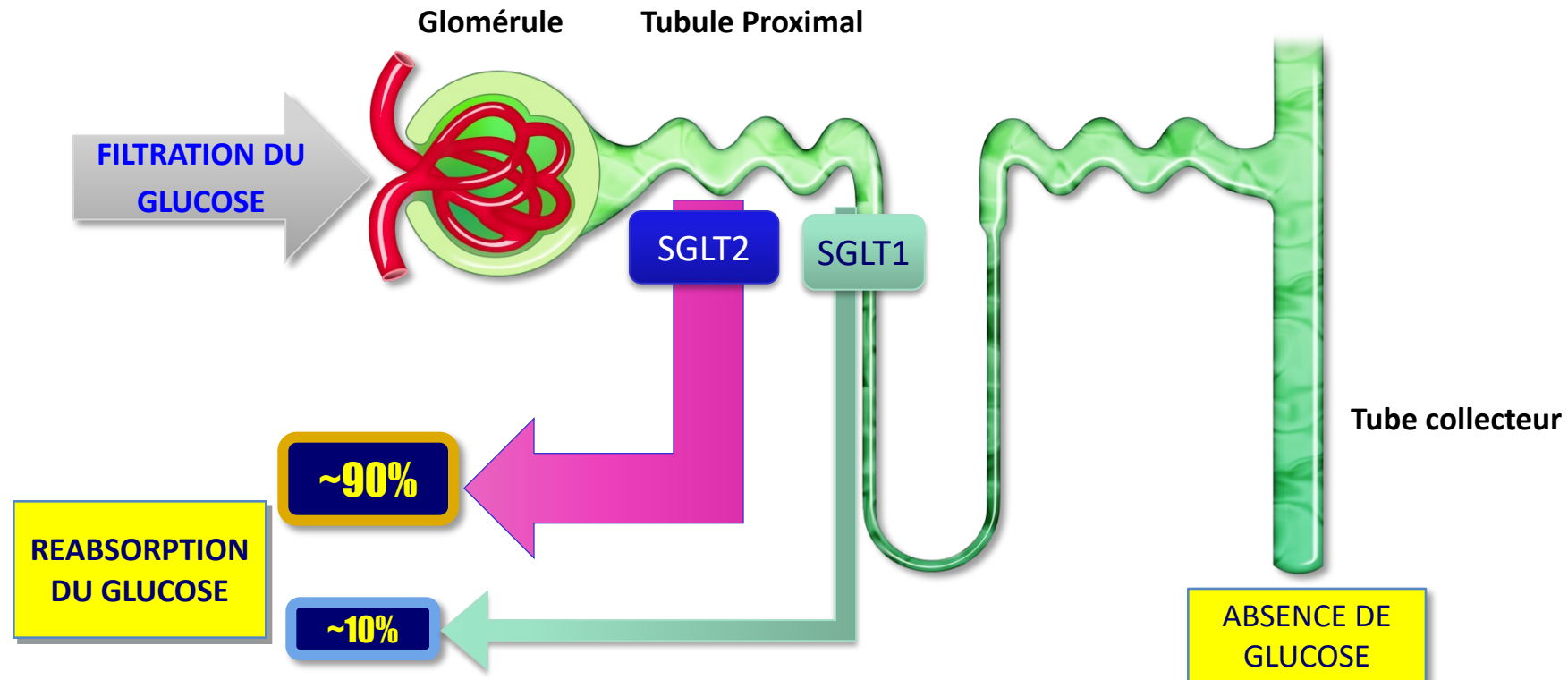


Exenatide, lixisenatide: pas de bénéfice CV démontré



Vergès B, Charbonnel B.
Diabetes Metab. 2017

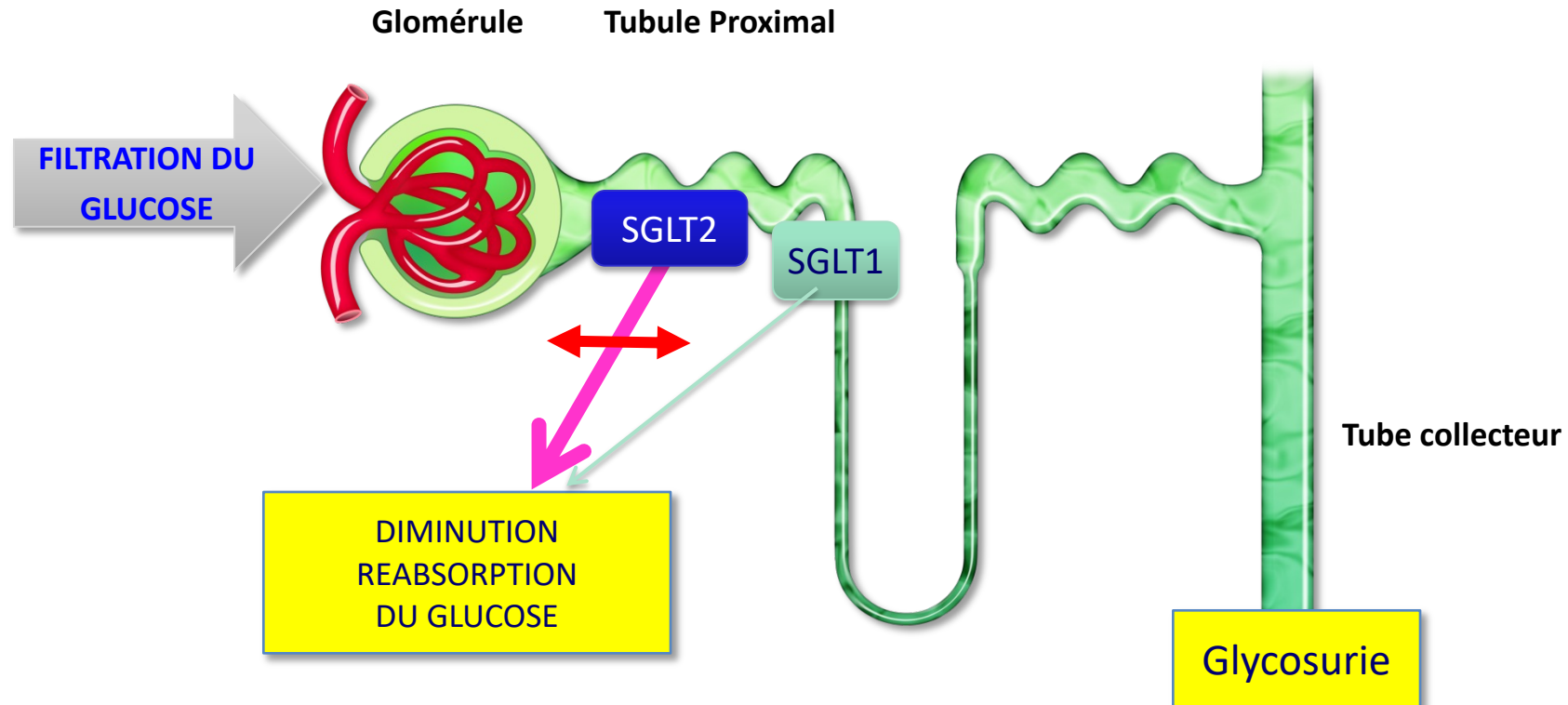
Réabsorption du glucose dans le tubule proximal chez le sujet sain



Plus de 180 g de glucose sont filtrés et réabsorbés par 24h

* sodium glucose co-transporter 2

Inhibiteurs SGLT2



- Les iSGLT2 inhibent la réabsorption de 30 à 50% du glucose filtré
- Ils entraînent une excrétion de 80 à 100 g de glucose/j soit 300 à 400 kcal/j

Inhibiteurs SGLT2

- **Plusieurs molécules** commercialisées dans le monde:
 - dapagliflozine (Forxiga[®])
 - canagliflozine
 - empagliflozine (Jardiance[®])
 - ertugliflozine
 - ipragliflozine

Effets métaboliques des inhibiteurs SGLT2:

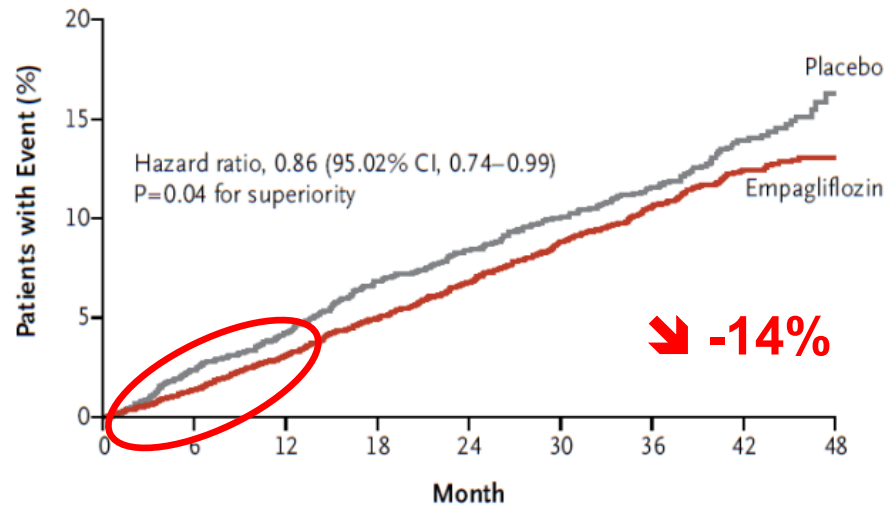
- ↘ HbA1c: entre 0,7% et 1,0%,
- ↘ poids: entre 2,0 et 3,7 kg

EMPA-REG OUTCOME

Empagliflozine/ (prév 2^{aire}: 99%)

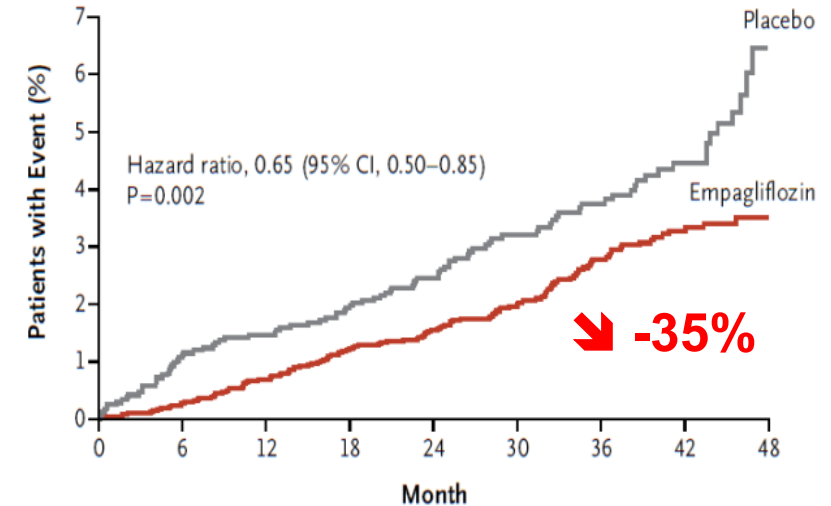
Décès CV, IDM non mortel, AVC non mortel

A Primary Outcome



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

D Hospitalization for Heart Failure



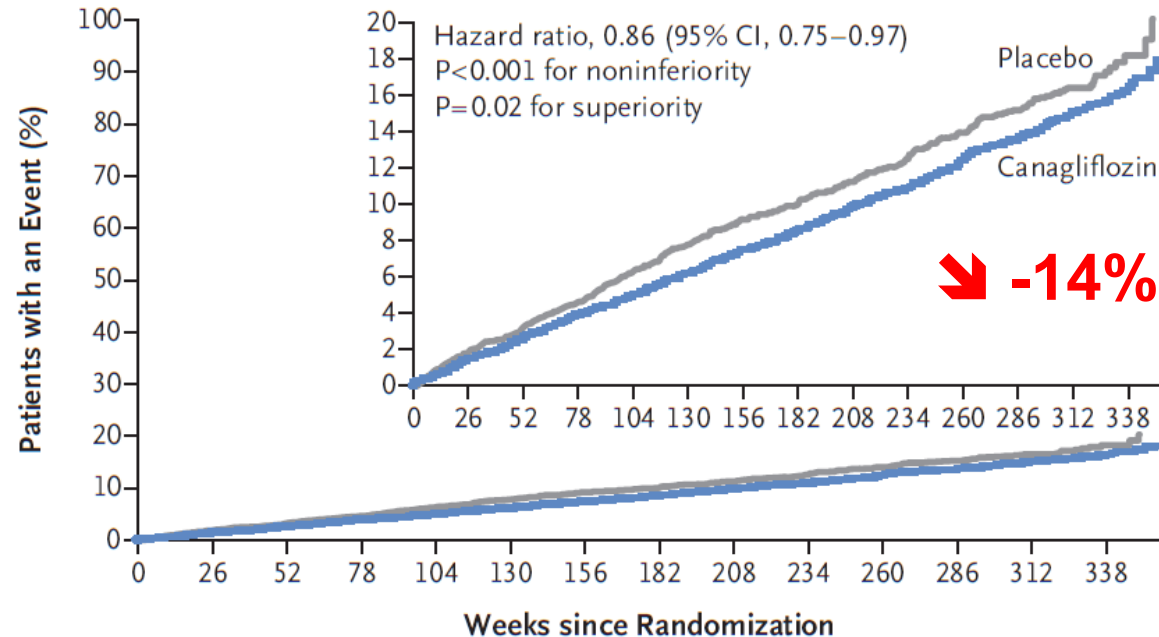
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Inhibiteur SGLT2: Bénéfice CV

CANVAS

Canagliflozine (prév 2^{aire}: 72%)

A Death from Cardiovascular Causes, Nonfatal Myocardial Infarction, or Nonfatal Stroke

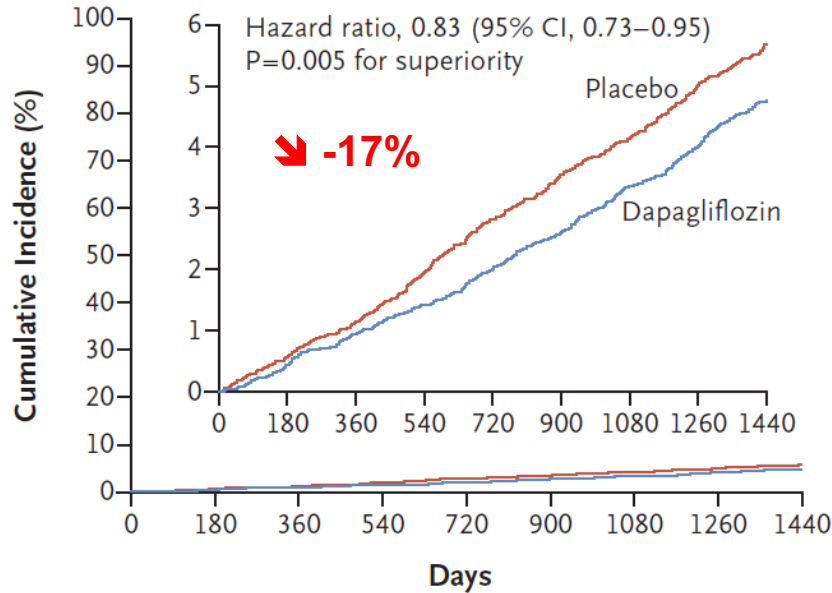


Hospitalisation pour insuf. cardiaque: -33%

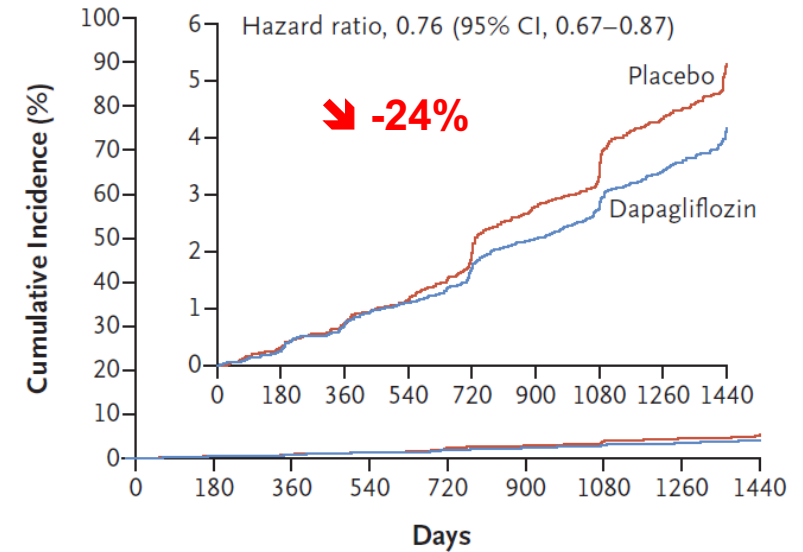
Inhibiteur SGLT2: Bénéfice CV

DECLARE Dapagliflozine (prév 2^{aire}: 40%)

A Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure

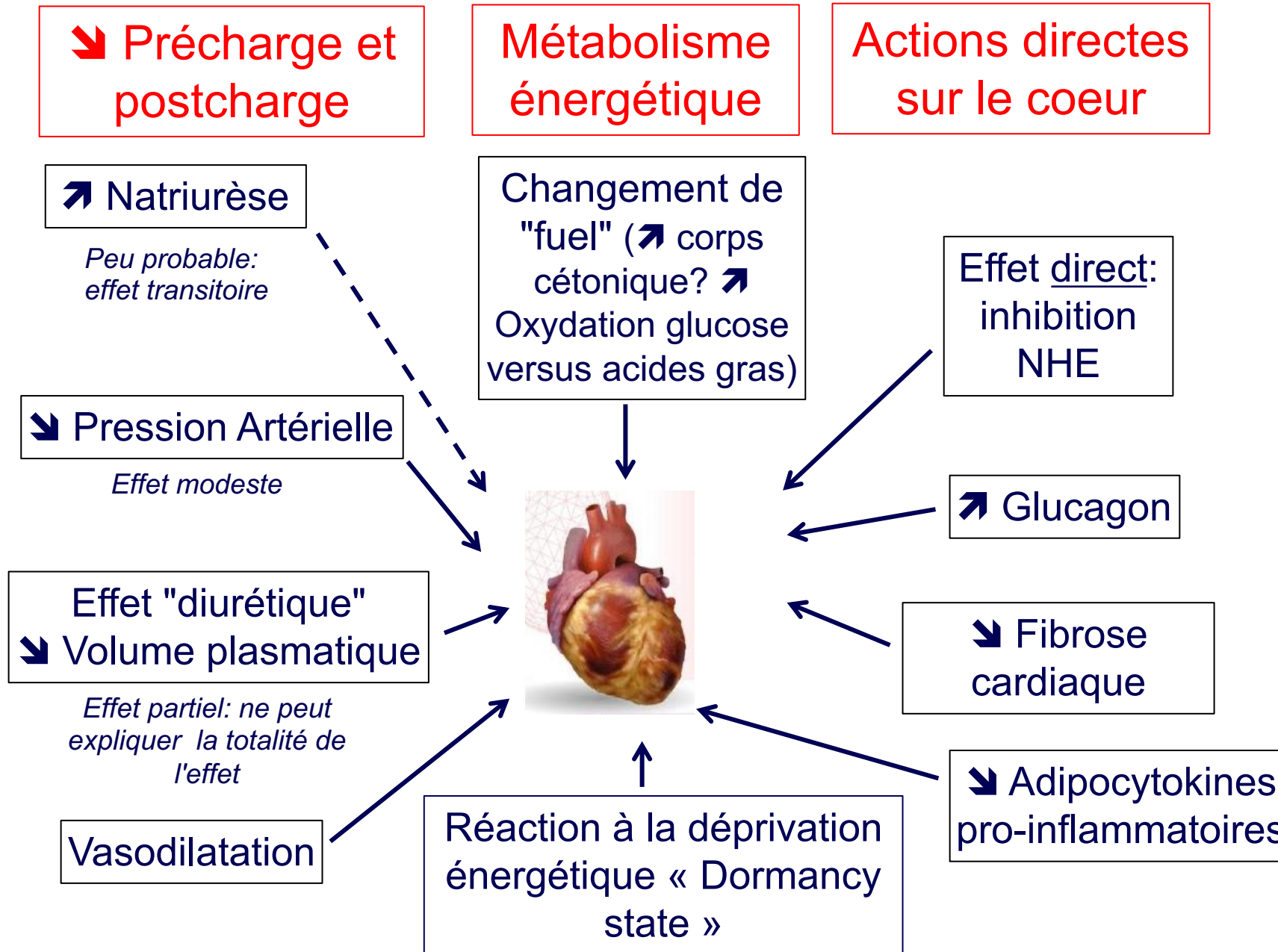


C Renal Composite



Hospitalisation pour insuf. cardiaque: -27%

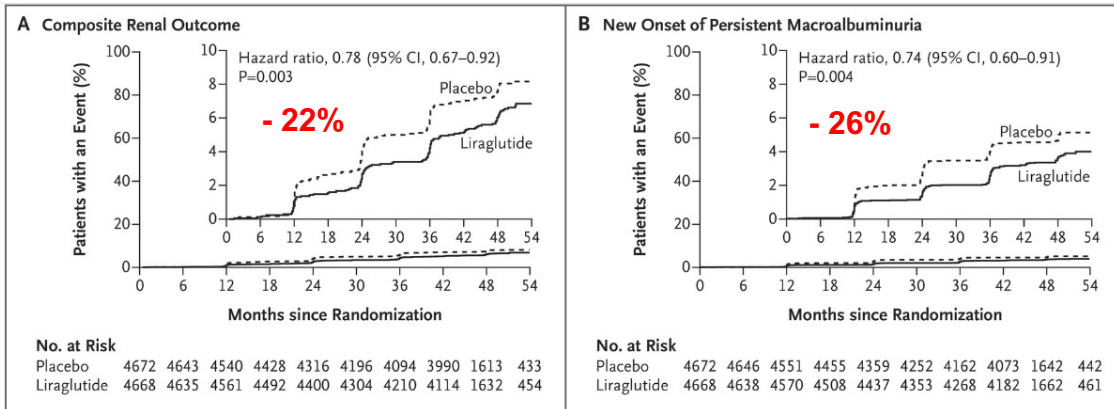
- Réduction des insuffisances cardiaques sous iSGLT2 aussi observé chez les patients non diabétiques ++



Bénéfice rénal des aGLP-1 et iSGLT2

Agonistes GLP-1

- Liraglutide (LEADER) Mann et al. N Engl J Med 2017; 377:839-848

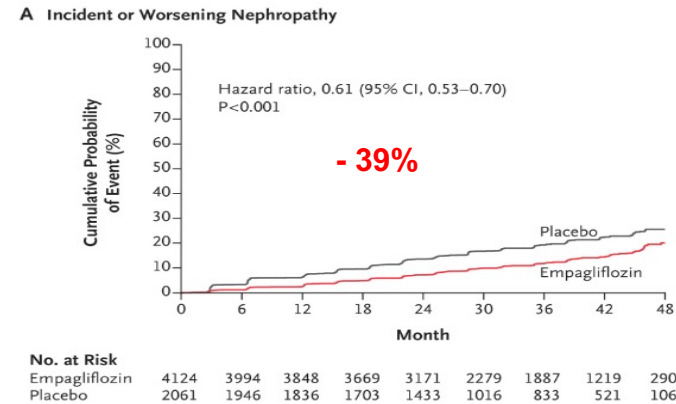


macroalbuminurie, créatinine X 2 et DFG < 45 ml/mn, Tt insuf. rénale (dialyse ou greffe), décès rénal

- Résultats comparables observés avec le semaglutide (SUSTAIN-6) et le dulaglutide (REWIND)

Inhibiteurs SGLT2

- Empagliflozine (EMPAREG)



Survenue albuminurie ou aggravation néphropathie (progression vers macroalbuminurie, doublement créatinine, dialyse ou greffe, décès d'origine rénale)

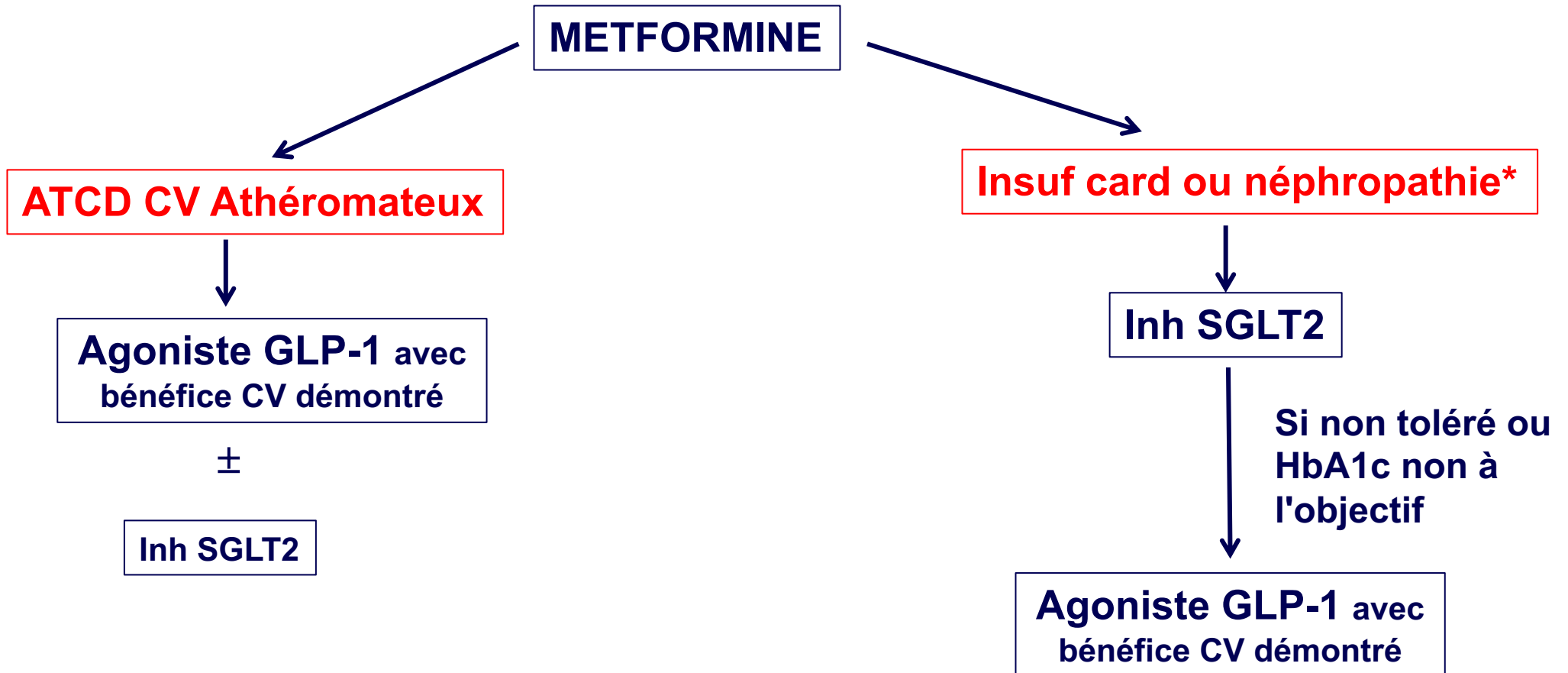
- Macroalbuminurie -38%
- Doublement créatinine avec DFG > 45 ml/mn: - 45%

- Dapagliflozine (DECLARE-TIMI): - 46% déclin de la fonction rénale
- Bénéfice rénal aussi observé chez les patients insuffisants rénaux non diabétiques ++

Résumé

	Agonistes GLP-1	Inhibiteurs SGLT2
Effets cardiovasculaires		
Effets rénaux		

Si atteinte CV (ATCD acc CV, insuf card) ou de néphropathie



Conclusion

- Au cours des dernières années de « **nouveaux** » traitements anti-diabétiques sont disponibles et ont fait la preuve d'un **bénéfice métabolique net** chez les patients DT2.
- Certains présentent des **bénéfices CV**: les **inhibiteurs SGLT2** réduisent le risque **d'insuf.cardiaque**, les **agonistes GLP-1** diminuent le risque **d'evts CV arhéromateux** (SCA, AVC).
- Si ces traitements ont un avantage CV évident, ils doivent toujours être utilisés en prenant en considération le **profil métabolique** du patient avec **PRUDENCE** chez certains (en particulier, ceux sous insuline ou insulino-secrétagogues).
- Dans certaines situations la **collaboration** active avec les diabétologues permettra d'améliorer la sécurité et l'efficacité du traitement.