



Médicaments antidiabétiques vis-à-vis du risque cardiovasculaire et rénal



Dr Laetitia Zerkowski
Service de médecine interne et HTA
CHU Lapeyronie - Montpellier



DIU « Hypertension artérielle - Risque cardiovasculaire et rénal »
25/11/2022



Université de Montpellier
FACULTÉ
de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes



Conflits d'intérêt: Servier, Novonordisk, Lilly

Les grandes études des années 2000



Les grandes études des années 2000

THE LANCET

CORRESPONDENCE | [VOLUME 352, ISSUE 9144, P1932, DECEMBER 12, 1998](#)

The UK Prospective Diabetes study

[Clifford J Bailey](#)  • [Peter J Grant](#)

Published: December 12, 1998 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)00090-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)00090-7)

- Etude randomisée, multicentrique UK
- Evaluer les effets du contrôle glycémique optimisé sur complications micro et macrovasculaire:
- Traitement optimal *vs* conventionnel du D2
- 4209 D2 récent, age moyen 54 ans OS1
- Ttt conventionnel : objectif glycémique GAJ <15 mmol/l
- Ttt intensif: objectif glycémique GAJ < 6 mmol/l
- Insuline /Différents Sulfamides en l'absence de surpoids
- Metformine + Insuline /Sulfamides si surpoids
- Suivi moyen 10 ans
- End-points: (i) évts liés au diabète (mort subite, IDM fatal ou non, angor, insuff. Rénale, amputation...)
(ii) décès liés au diabète
(iii) Mortalité toute cause

Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study

Irene M Stratton, Amanda I Adler, H Andrew W Neil, David R Matthews, Susan E Manley, Carole A Cull, David Hadden, Robert C Turner, Rury R Holman on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group

4072 patients DT2
 Contrôle "intensif" versus "conventionnel"
 HbA1c 7% versus 7,9%

↓ 10% décès liés au diabète
 ↓ 16% risque d'IDM

p=0,34
 p=0,052

Table 1 Characteristics of patients included in proportional hazards model measured after three month dietary run-in after diagnosis of diabetes and those included in UKPDS glucose control study.¹ Figures are means (SD) unless stated otherwise

	Proportional hazards model of observational data (n=3642)	Clinical trial of intensive v conventional blood glucose control policy (n=3867)
Age (years)	53 (8)	53 (9)
Proportion of men (%)	60	61
Ethnicity (% white/Asian Indian/Afro-Caribbean/other)	82/10/8/0	81/10/8/1
Body mass index (kg/m ²)	27.7 (5.3)	27.5 (5.2)
Fasting plasma glucose (mmol/l)*	7.9 (6.6-10)	8.0 (7.1-9.7)
Haemoglobin A _{1c} (%)	7.1 (1.8)	7.1 (1.5)
Systolic blood pressure (mm Hg)	135 (19)	135 (20)
Low density lipoprotein cholesterol (mmol/l)	3.5 (1.0)	3.5 (1.0)
High density lipoprotein cholesterol (mmol/l)	1.06 (0.24)	1.07 (0.24)
Triglyceride (mmol/l)†	1.5 (0.9-2.5)	1.5 (0.9-2.5)
Albuminuria (%)‡	13.3	11.4

*Median (interquartile range).
 †Geometric mean (1 SD range).
 ‡≥50 mg/l in single morning sample.

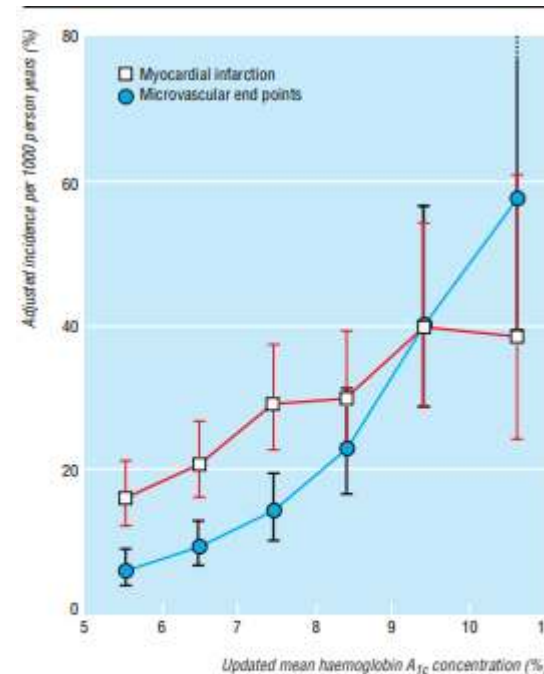


Fig 2 Incidence rates and 95% confidence intervals for myocardial infarction and microvascular complications by category of updated mean haemoglobin A_{1c} concentration, adjusted for age, sex, and ethnic group, expressed for white men aged 50-54 years at diagnosis and with mean duration of diabetes of 10 years

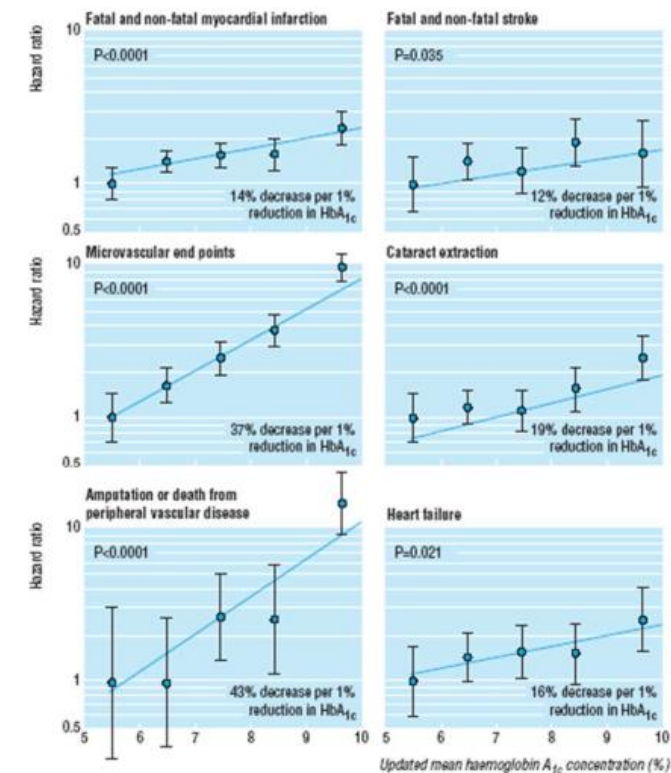


Fig 4 Hazard ratios, with 95% confidence intervals as floating absolute risks, as estimate of association between category of updated mean haemoglobin A_{1c} concentration and myocardial infarction, stroke, microvascular end points, cataract extraction, lower extremity amputation or fatal peripheral vascular disease, and heart failure. Reference category (hazard ratio 1.0) is haemoglobin A_{1c} <6% with log linear scales. P value reflects contribution of glycaemia to multivariate model. Data adjusted for age at diagnosis of diabetes, sex, ethnic group, smoking, presence of albuminuria, systolic blood pressure, high and low density lipoprotein cholesterol, and triglycerides

Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*

Published: September 12, 1998 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)



753 patients DT2 en surpoids/obèses
Metformine versus ttt conventionnel
HbA1c 7,4% versus 8%

- ↓ 39% du risque d'IDM, $p=0.010$
- ↓ 30% risque évt CV combiné, $p=0.020$

ORIGINAL ARTICLE

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.**Groupe « traitement intensif »**

		1997	2007
IDM	RRR:	16%	15%
	P:	0.052	0.014
Mortalité toute cause	RRR:	6%	13%
	P:	0.44	0.007

Sous-groupe « Metformine »

		1997	2007
IDM	RRR:	39%	33%
	P:	0.010	0.005
Mortalité toute cause	RRR:	36%	27%
	P:	0.011	0.002

Holman RR et al N Engl J Med 2008; 359:

-Suivi 10 ans plus tard des patients inclus

-Au bout de 1 an de suivi: niveaux d'HbA1c comparables dans les groupes précédemment intensifiés et standard

-Diminution significative de 15% (P=0.01) des IDM non fatals et de 13% de la mortalité toute cause (P=0.007) dans le groupe initialement randomisé dans le bras intensifié

-Données similaires dans le sous-groupe initialement intensifié avec de la metformine : diminution de 33% (P=0.005) des IDM non fatals et de 27% de la mortalité toute cause (P=0.002)

Notion de mémoire glycémique

Les grandes études des années 2000

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 12, 2008

VOL. 358 NO. 24

Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*

ORIGINAL ARTICLE

Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes

William Duckworth, M.D., Carlos Abraira, M.D., Thomas Moritz, M.S.,
Domenic Reda, Ph.D., Nicholas Emanuele, M.D., Peter D. Reaven, M.D.,
Franklin J. Zieve, M.D., Ph.D., Jennifer Marks, M.D., Stephen N. Davis, M.D.,
Rodney Hayward, M.D., Stuart R. Warren, J.D., Pharm.D., Steven Goldman, M.D.,
Madeline McCarren, Ph.D., M.P.H., Mary Ellen Vitek, William G. Henderson, Ph.D.,
and Grant D. Huang, M.P.H., Ph.D., for the VADT Investigators*

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

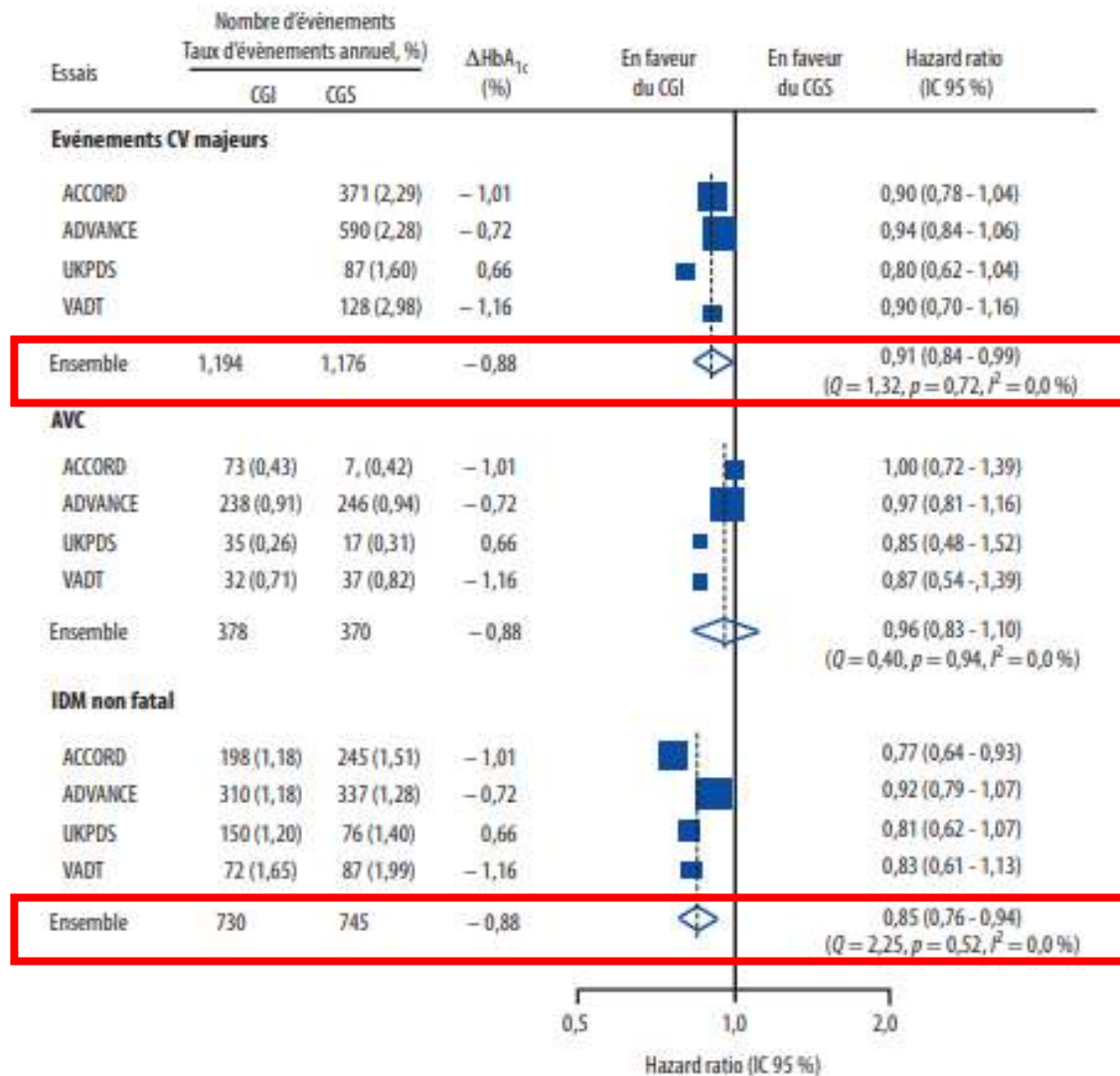
The ADVANCE Collaborative Group*

Table 1. Comparaison des études ACCORD, ADVANCE et VADT

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Caractéristiques des patients à l'inclusion			
Nombre	10 251	11 140	1791
Age moyen (année)	62	66	60
Durée du diabète (année)	10	8	11,5
Sexe H/F (%)	39/61	42/58	97/3
ATCD d'événements cardiovasculaires (%)	35	32	40
IMC (kg/m ²)	32	28	31
HbA1c (%)	8,1	7,2	9,4
Sous insulinothérapie (%)	35	1,5	52
Caractéristiques du protocole			
Objectif d'HbA1c (CGI vs CGS)* (%)	< 6.0 vs 7.0-7.9	< 6.5 vs « recommandations locales »	< 6.0 (intervention si > 6.5) vs différence programmée de 1,5
Protocole du contrôle glycémique (CGI vs CGS)	Thérapies multiples dans les deux groupes	Thérapies multiples associées au glicazide vs thérapies multiples sans glicazide	Thérapies multiples dans les 2 groupes
Caractéristiques de l'étude			
Durée moyenne de suivi (année)	3.5 (terminée précocement)	5	5.6
Moyenne d'HbA1c obtenue (CGI vs CGS)	6.4 vs 7.5	6.3 vs 7.0	6.9 vs 8.5
Sous insuline à la fin de l'étude (CGI vs CGS) (%)	77 vs 55*	40 vs 24	89 vs 74
Sous TZD (CGI vs CGS) à la fin de l'étude (%)	91 vs 58*	17 vs 11	53 vs 42
Sous statine à la fin de l'étude (CGI vs CGS) (%)	88 vs 88*	46 vs 48	85 vs 83
Sous aspirine à la fin de l'étude (CGI vs CGS) (%)	76 vs 76*	57 vs 55	88 vs 86
Fumeurs à la fin de l'étude (%)	10	8	8
Moyenne de la PA à la fin de l'étude (mm Hg)			
CGI	126/67	136/74	127/68
CGS	137/68	138/74	125/69
Modification du poids (kg)			
CGI	+3.5	-0,1	+7.8
CGS	+0.4	-0,1	+3.4
Hypoglycémie sévère (≥1 durant l'étude) (%)			
CGI	16.2	2.7	21.2
CGS	5.1	1.5	9.9
Critère principal de l'étude	IDM non fatal, AVC non fatal, Décès CV	Evénements micro et macrovasculaires (IDM non fatal, AVC non fatal, Décès CV)	IDM non fatal, AVC non fatal, Décès CV, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, revascularisation
Risque relatif pour le critère principal (IC 95 %)	0.90 (0.78-1.04)	0.90 (0.82-0.96) macrovasculaire 0.94 (0.84-1.06)	0.88 (0.74-1.05)
Risque relatif du taux de mortalité (IC 95 %)	1.22 (1.01-1.46)	0.93 (0.83-1.06)	1.07 (0.81-1.42)

ATCD : antécédent ;
 CV : cardiovasculaire ;
 CGI : contrôle glycémique intensif ;
 CGS : contrôle glycémique standard ;
 IC : intervalle de confiance ;
 IDM : infarctus du myocarde ;
 IMC : indice de masse corporelle ;
 TZD : thiazolidinediones

Méta-analyse



Diabète de type 2 : contrôle glycémique et complications microvasculaires

Rein

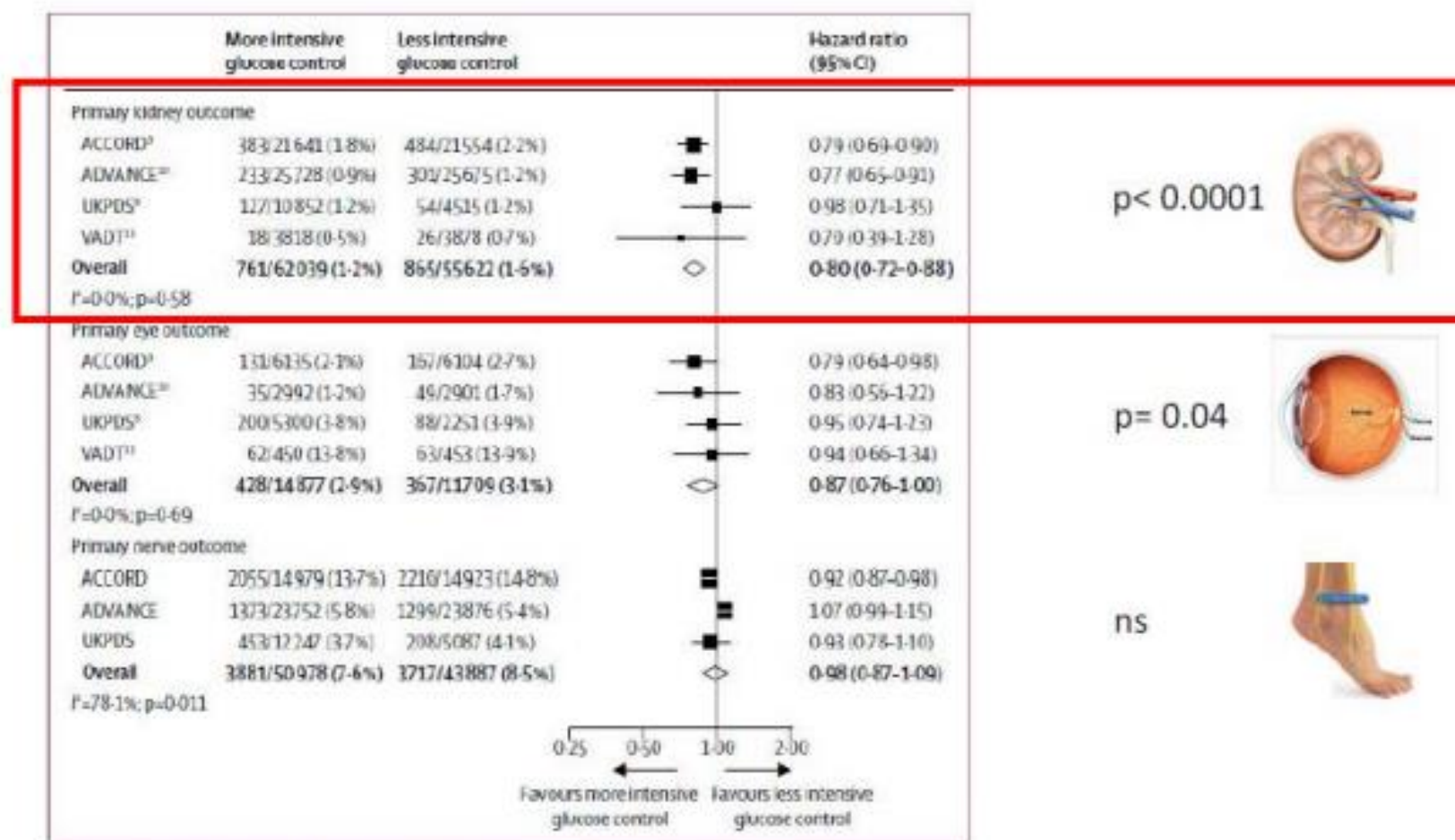


Figure 1: Primary kidney, eye, and nerve outcomes

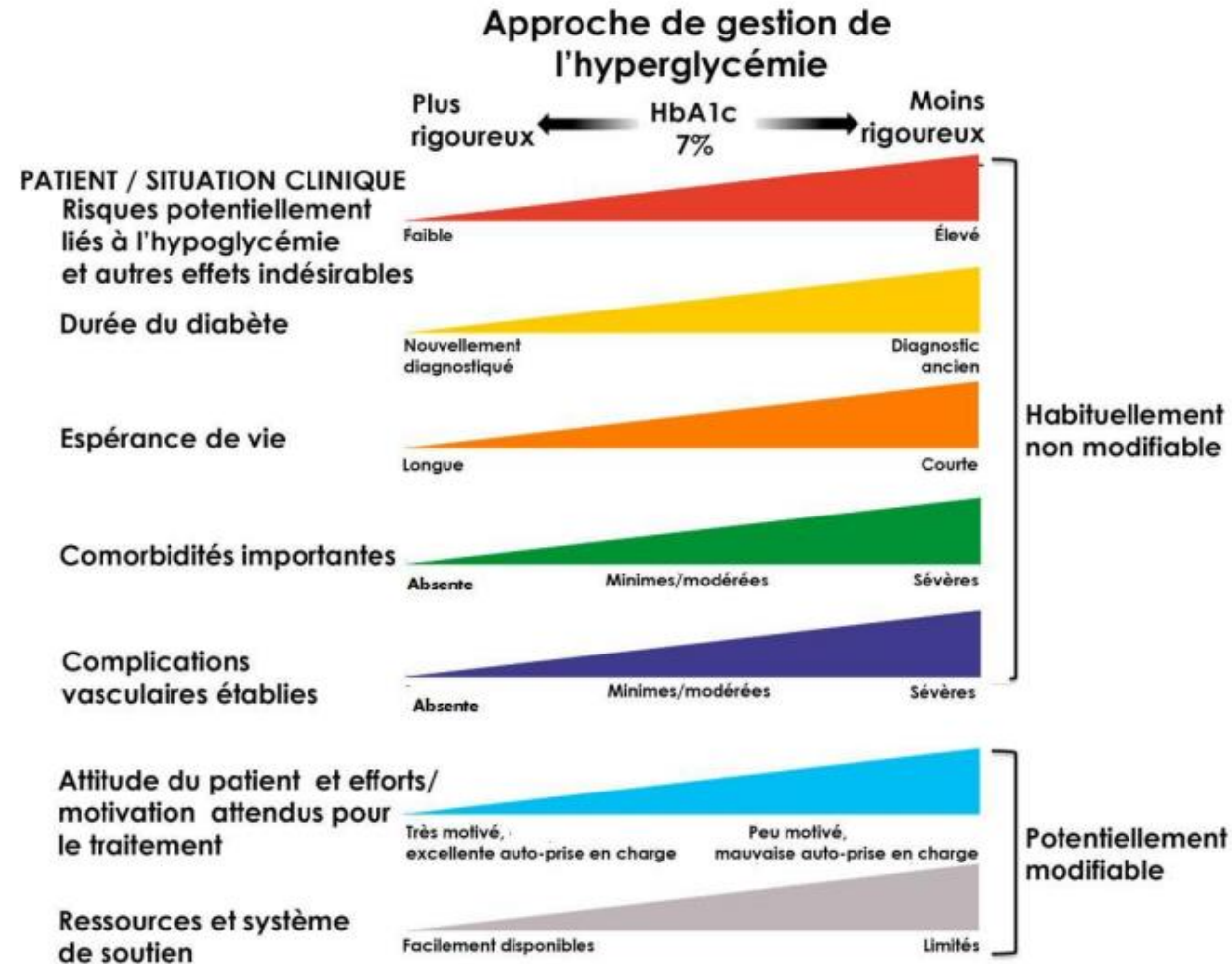
Les grandes études des années 2000

Individualisation de l'objectif glycémique

Mémoire glycémique

Metformine: 1^{ère} intention

Fixation des objectifs glycémiques : éléments de prise de décision (ADA/EASD 2015)



Quel objectif d'HbA1c pour quel patient diabétique ?

TABEAU 1
Objectifs d'HbA_{1c} à individualiser selon le profil du patient.

	Profil du patient	HbA _{1c} cible
Personnes âgées de moins de 75 ans	Patients vivant avec un DT2 : –avec une espérance de vie supérieure à 5 ans –ET sans comorbidité(s) sévère(s) –ET sans IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) ^a	≤ 7 %, voire ≤ 6,5 % à condition que cet objectif soit atteignable grâce aux modifications du mode de vie et/ou à des traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie
	Patients vivant avec un DT2 : –avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) –ET/OU une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) –ET/OU une IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) ^a –OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères	≤ 8 % en restant au-dessus de 7 % en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant (SU) ^b , glinide ou insuline
Personnes âgées de plus de 75 ans ^c	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 % ^d
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	≤ 8 % ^e en restant au-dessus de 7 % ^e en cas de traitement par SU ^f , glinide ^f ou insuline
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L en restant au-dessus de 8 % avec des glycémies préprandiales > 1,40 g/L en cas de traitement par SU ^f , glinide ^f ou insuline
Patientes enceintes ou envisageant de l'être ^g	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 % et glycémies capillaires < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h

^aStade 4 : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 15 et 29 mL/min/1,73 m² ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m².

^bLes sulfamides hypoglycémiant (SU) sont contre-indiqués en cas d'IRC sévère ou terminale.

^cDe manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère, pouvant survenir sous SU, glinide ou insuline ; le risque hypoglycémique est plus important lorsque l'HbA_{1c} est inférieure à 7 %, mais existe également si l'HbA_{1c} est plus élevée.

^dUne attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide ou insuline.

^eCes valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance.

^fIl est préférable d'éviter de prescrire un SU ou un glinide chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée ».

^gDiabète préexistant à la grossesse.

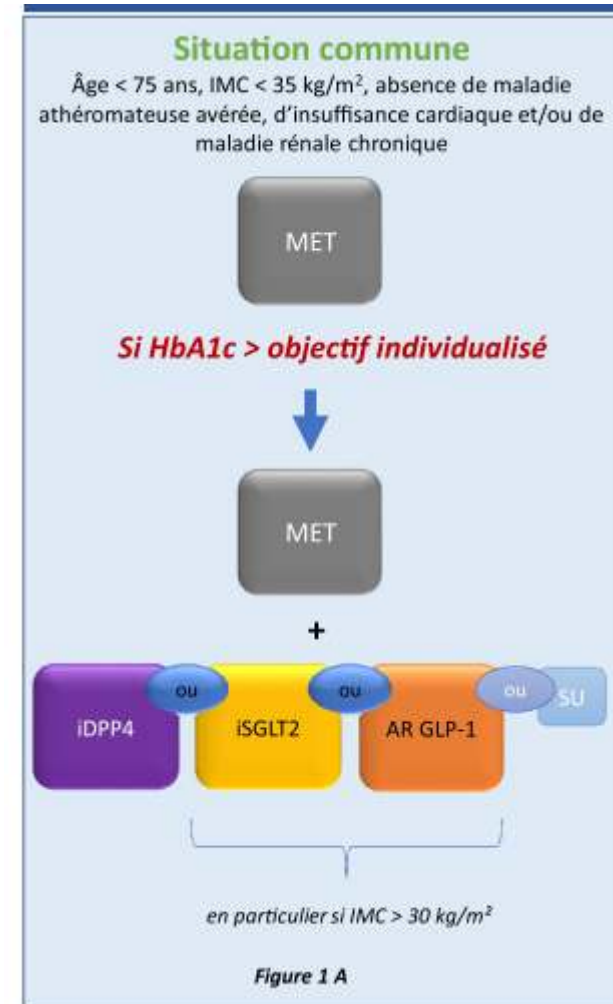


La prise en charge thérapeutique en pratique



Stratégie thérapeutique : reco SFD

En l'absence de maladie cardiovasculaire ou rénale avérée



Stratégie thérapeutique : reco SFD

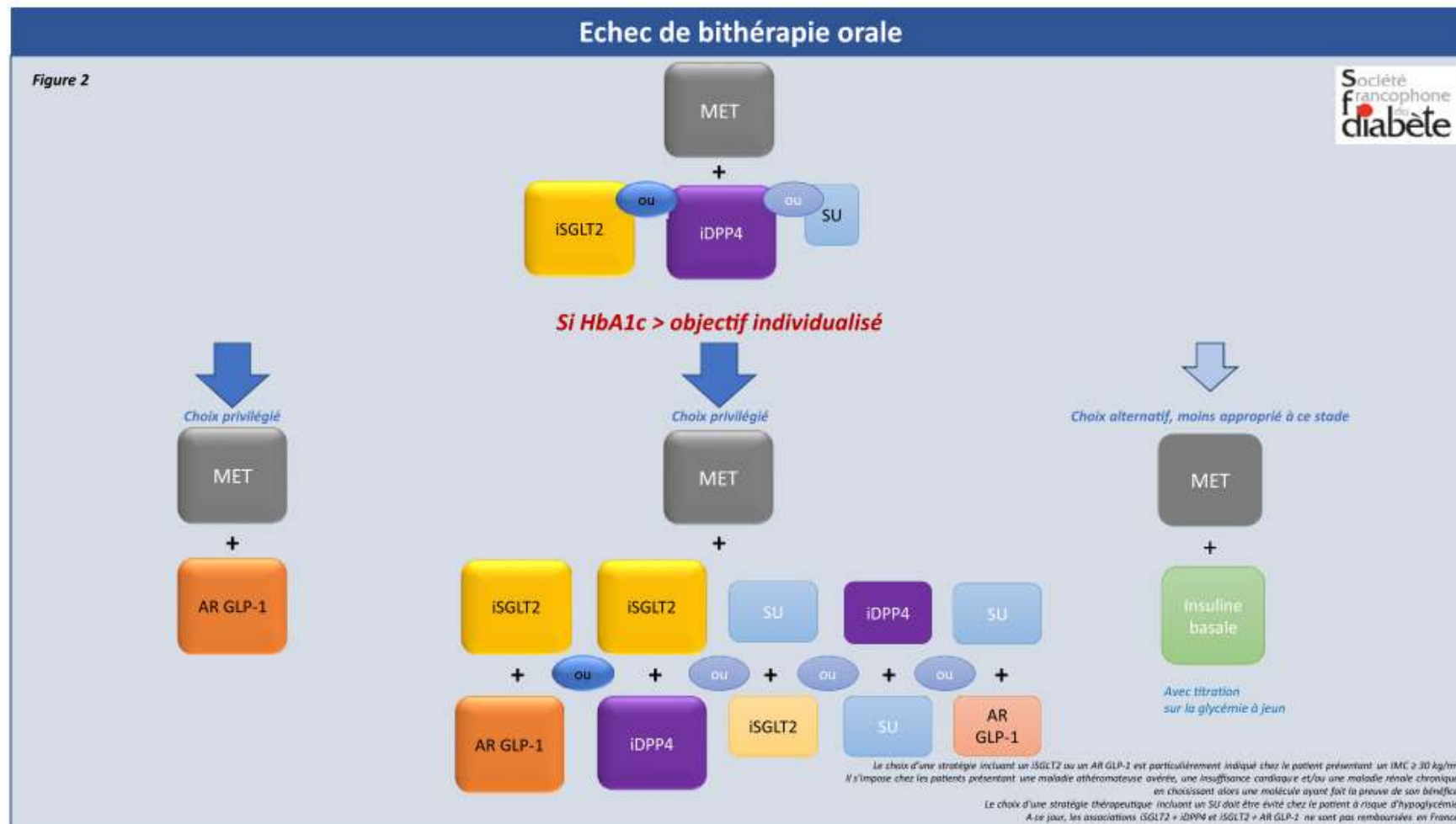
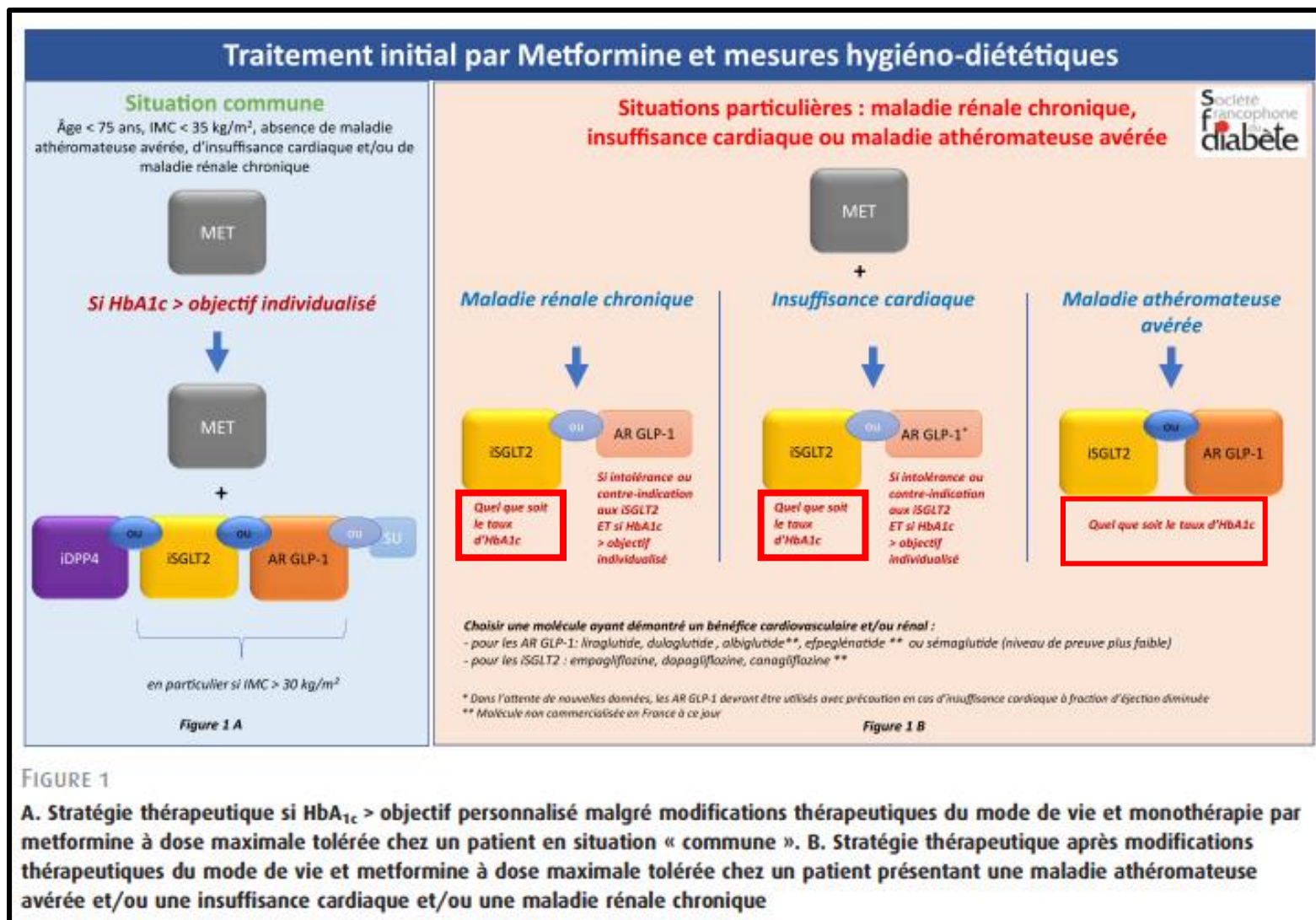


FIGURE 2

Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie orale incluant la metformine à dose maximale tolérée

Stratégie thérapeutique : reco SFD



Société Francophone du diabète

FIGURE 1

A. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée chez un patient en situation « commune ». B. Stratégie thérapeutique après modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée chez un patient présentant une maladie athéromateuse avérée et/ou une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction
and Death from Cardiovascular Causes

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

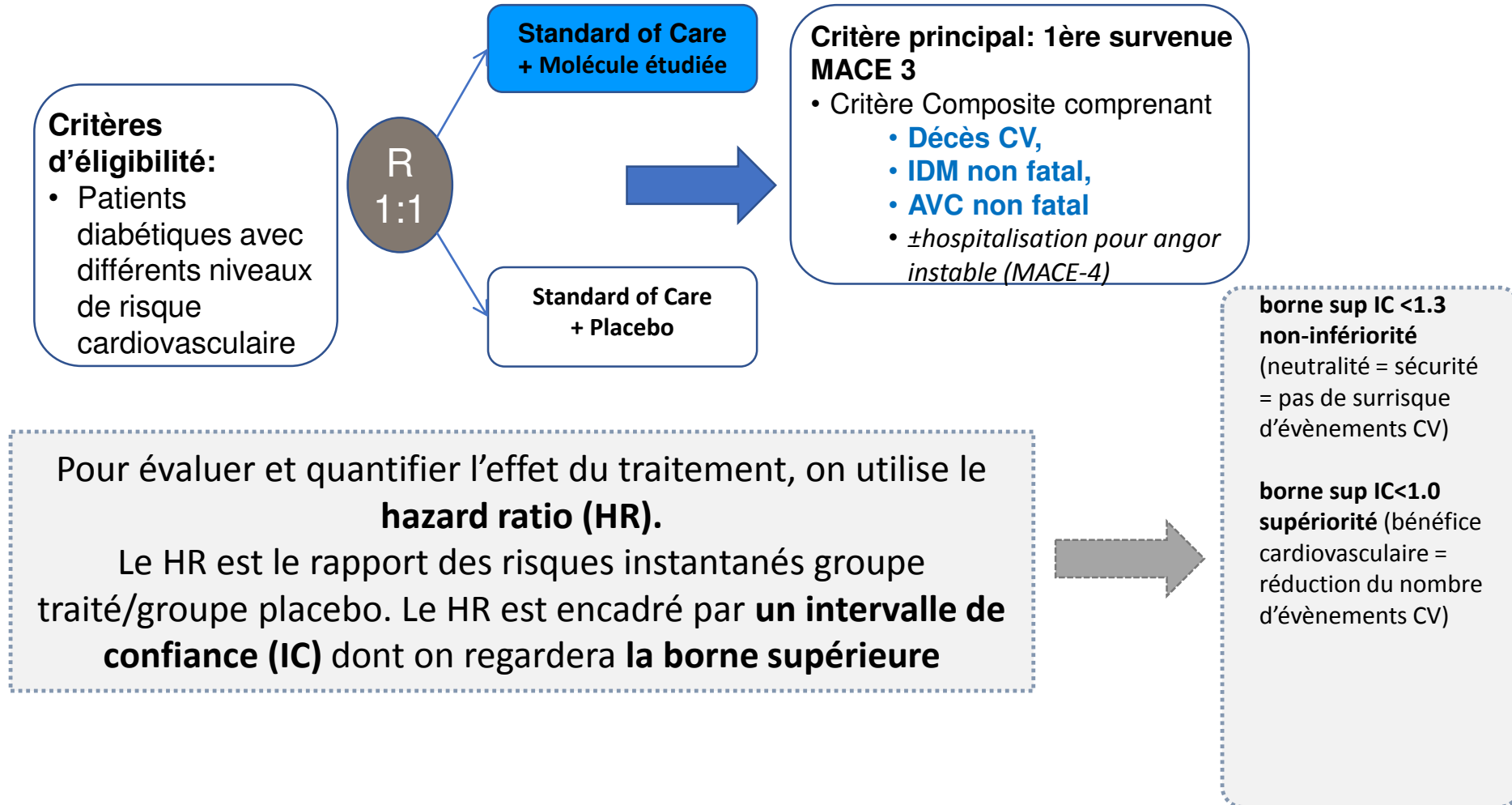
2007: Doute sur un risque d'augmentation d'évènement coronariens sous Rosiglitazone

Méta-analyse sur 42 études: association entre la rosiglitazone et une augmentation significative du risque d'infarctus (OR : 1,43 ; IC95 : 1,03-1,98 ; $p = 0,03$), avec une tendance à l'augmentation du risque de décès cardiovasculaire (OR: 1,64, IC95 : 0,98-2,74; $p < 0,06$).

Depuis 2008: la Food and Drug Administration exige des études de sécurité cardiovasculaire avant mise sur le marché d'un traitement antidiabétique.

Depuis 2010: l'Agence Européenne du Médicament également

CVOT : méthodologie requise avant mise sur le marché d'un traitement anti diabétique



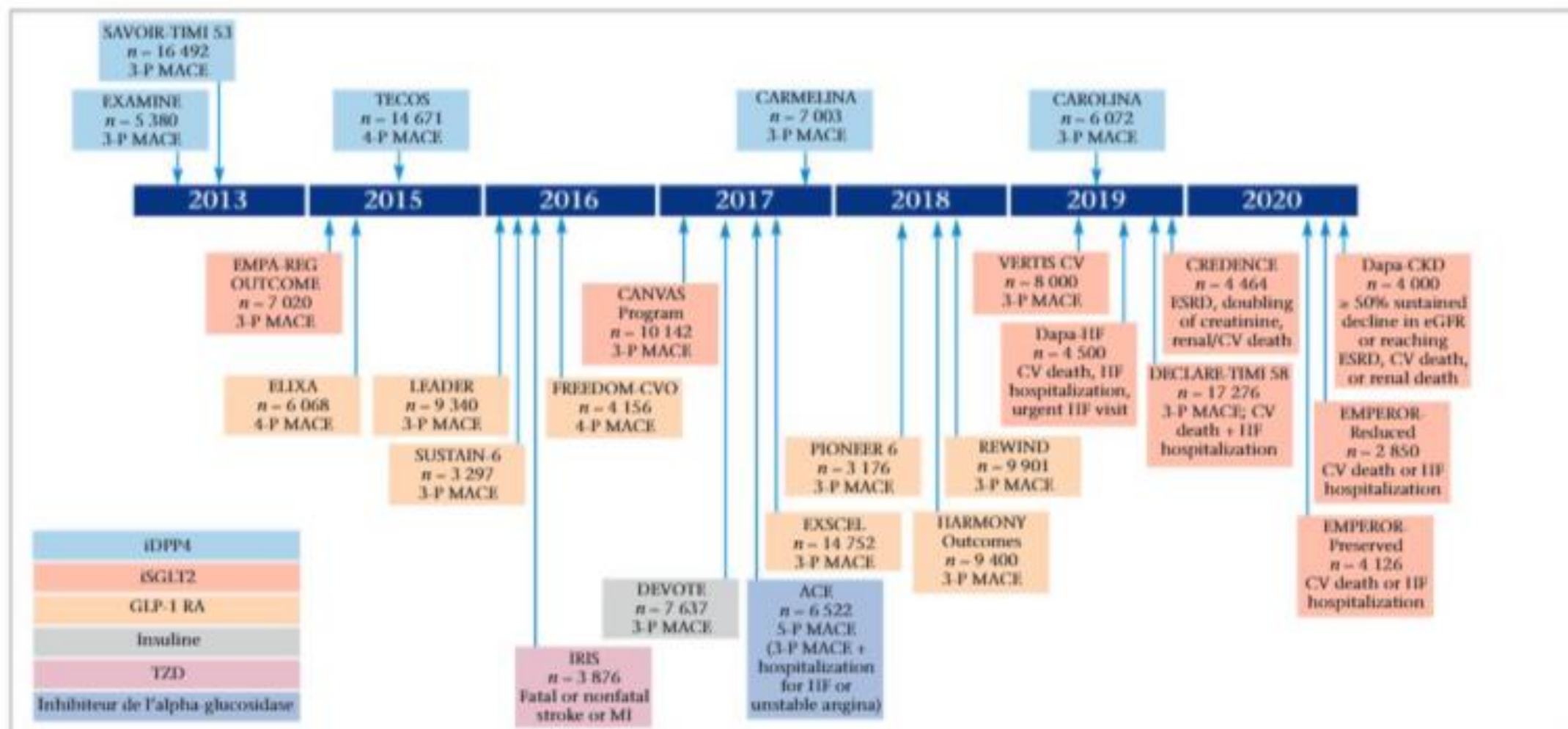


Figure 2. CVOT réalisés et en cours (d'après Cefalu WT et al. Diabetes Care 2018 ; 41 : 14-31).

Stratégie thérapeutique : reco SFD

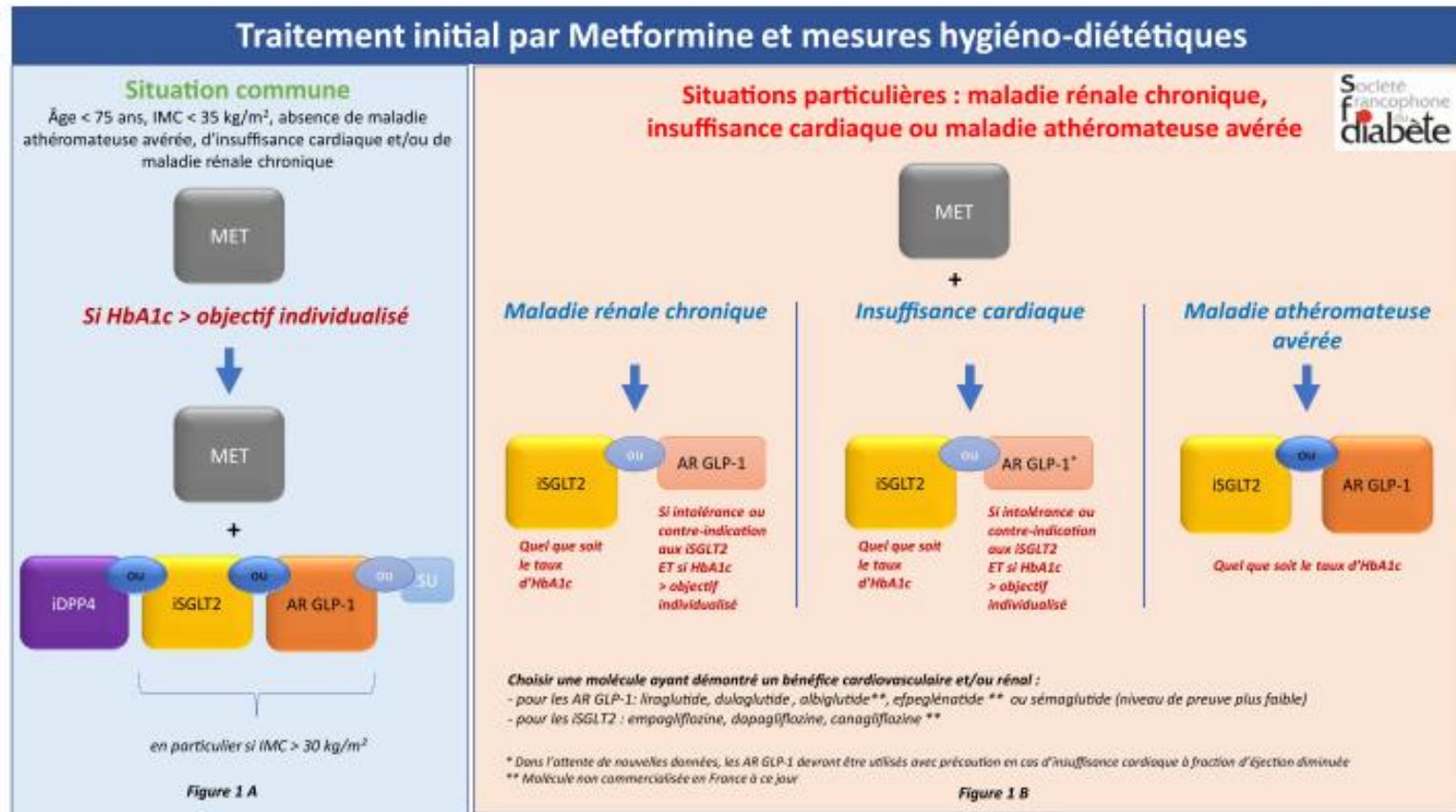
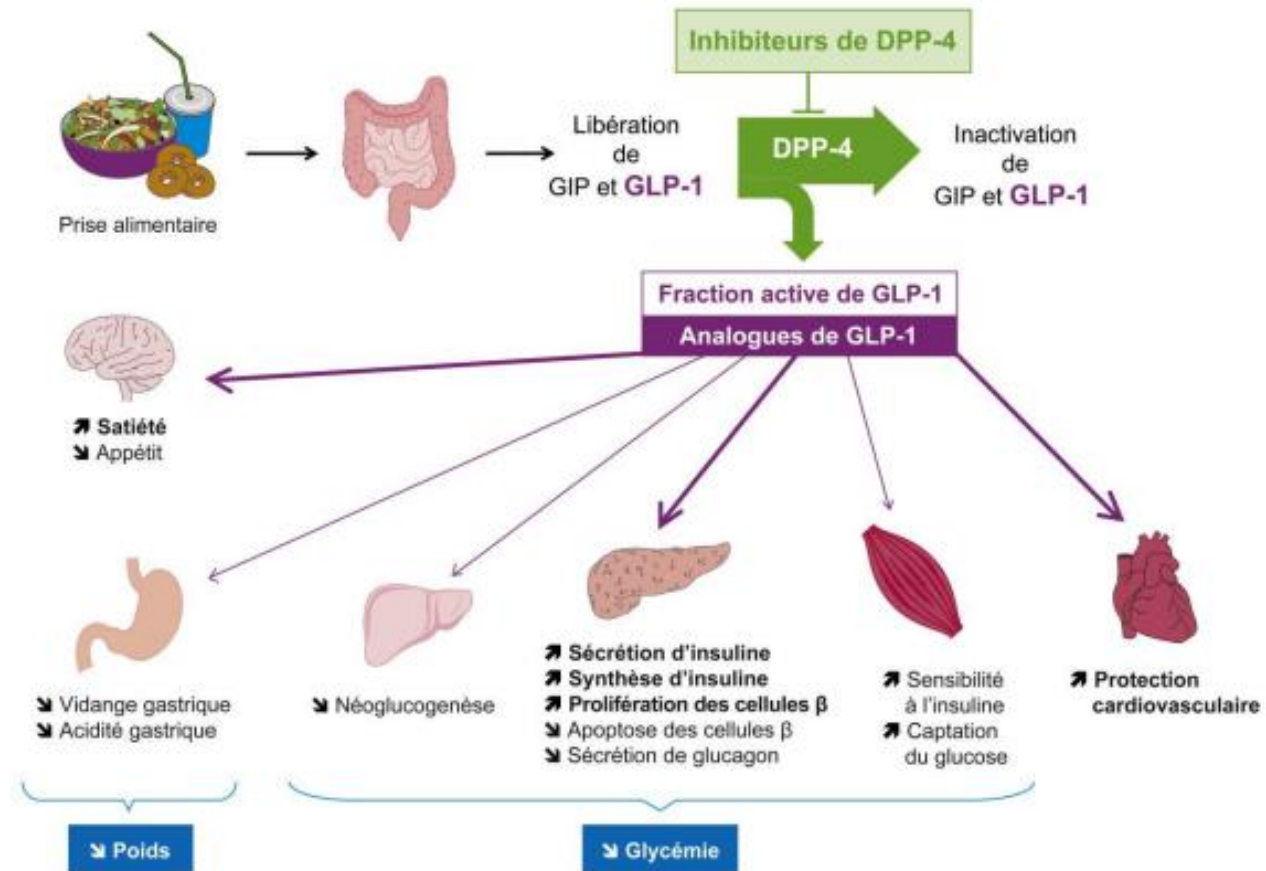


FIGURE 1

A. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée chez un patient en situation « commune ». B. Stratégie thérapeutique après modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée chez un patient présentant une maladie athéromateuse avérée et/ou une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique

Incrétines: iDDP4 – aGLP1

Incrétines



iDPP4

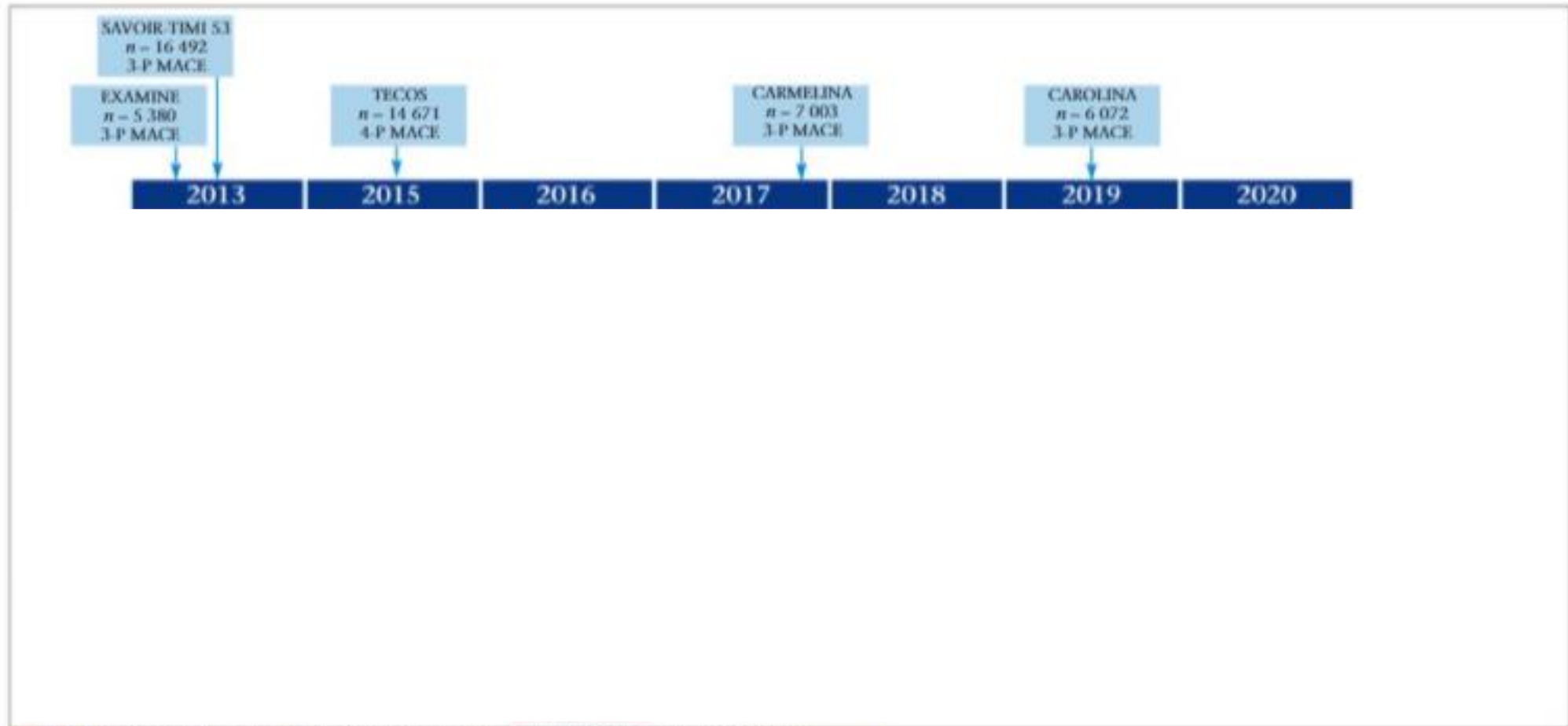


Figure 2. CVOT réalisés et en cours (d'après Cefalu WT et al. *Diabetes Care* 2018 ; 41 : 14-31).

Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53

SAVOR-TIMI 53

Les résultats

Age moyen 65 ans
Hommes 67%
Durée DT2 11,9 ans
HbA1c 8,4%+/-1,4

Traitement:
5% DT2 non traités
41% sous insuline +/-ADO
80% sous statines/anti-HTA
et antiagrégants

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Saxagliptin (N=8289)	Placebo (N=8212)
Age		
Mean—yr	65.1±8.5	65.0±8.6
≥75 yr—no. (%)	1169 (14.1)	1161 (14.1)
Female sex—no. (%)	2768 (33.4)	2687 (32.7)
White race—no. (%)†	6241 (75.4)	6166 (75.1)
Hispanic ethnic group—no. (%)†	1778 (21.5)	1763 (21.5)
Weight‡		
Mean—kg	87.7±18.7	88.1±19.4
≥80 kg—no. (%)	5291 (63.9)	5265 (64.2)
body-mass index§		
Mean	31.1±5.5	31.2±5.7
≥30—no. (%)	4446 (53.7)	4370 (53.4)
Duration of diabetes—yr¶		
Median	10.3	10.3
Interquartile range	5.2–16.7	5.3–16.6
Established atherosclerotic disease—no. (%)	6484 (78.4)	6465 (78.7)
Hypertension—no. (%)	6725 (81.2)	6767 (82.4)
Dyslipidemia—no. (%)	5895 (71.2)	5844 (71.2)
Prior myocardial infarction—no. (%)	3147 (38.0)	3090 (37.6)
Prior heart failure—no. (%)	1056 (12.8)	1049 (12.8)
Prior coronary revascularization—no. (%)	3566 (43.1)	3557 (43.3)
Glycated hemoglobin 		
Mean—%	8.0±1.4	8.0±1.4
Distribution—no. (%)		
<6.5%	590 (7.3)	673 (8.3)
6.5 to <7.0%	1442 (17.7)	1414 (17.5)
7.0 to <8.0%	2759 (33.9)	2657 (32.9)
8.0 to <9.0%	1577 (19.4)	1562 (19.4)
≥9%	1761 (21.7)	1764 (21.9)

Prévention CV secondaire dans 80%

La méthodologie

SAVOR-TIMI 53: étude multicentrique (27 pays, ++ Amérique Nord et Europe Ouest), randomisée, double aveugle sur 2,1ans, 16 496 patients DT2 inclus 2010-2011. Randomisation Saxagliptine 5 mg (ou 2.5 mg si [GFR] ≤50 ml/min) versus placebo. Ttt en plus du ttt habituel
Etude phase 4.

Inclusion si patients diabétiques de type 2, HbA1c entre 6.5%-12.0%, et soit atcd mal CV soit association de plusieurs FDR CV.

Critères de jugement:

- principal= critère CV combiné comprenant les décès de cause cardiovasculaire, l'IDM non mortel ou l'AVC non mortel
- secondaire= chaque critère pris isolément + hospitalisation pour IC, revascularisation coronaire ou angor instable.

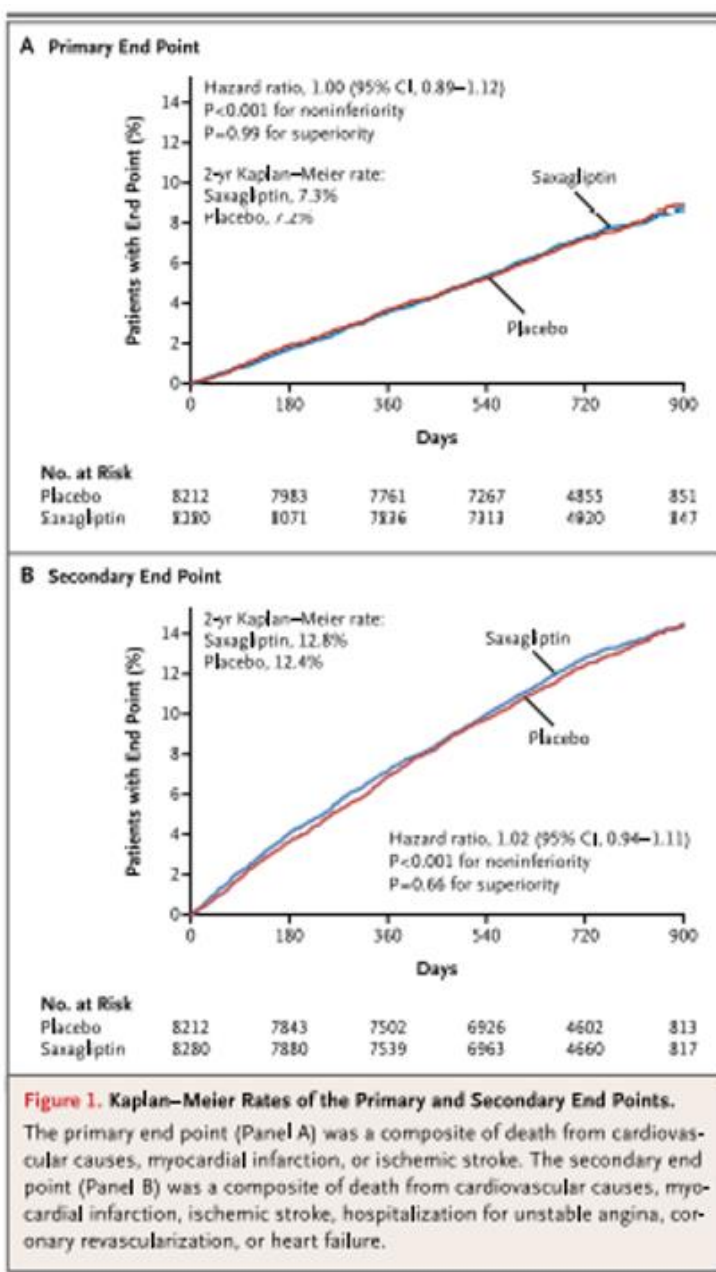


Table 2. Prespecified Clinical End Points.*

End Point	Saxagliptin (N=8280) no. (%)	Placebo (N=8212) no. (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke: primary efficacy end point	613 (7.3)	609 (7.2)	1.00 (0.89–1.12)	0.99
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, heart failure, or coronary revascularization: secondary efficacy end point	1059 (12.8)	1034 (12.4)	1.02 (0.94–1.11)	0.66
Death from any cause	420 (4.9)	378 (4.2)	1.11 (0.96–1.27)	0.15
Death from cardiovascular causes	269 (3.2)	260 (2.9)	1.03 (0.87–1.22)	0.72
Myocardial infarction	265 (3.2)	278 (3.4)	0.95 (0.80–1.12)	0.52
Ischemic stroke	157 (1.9)	141 (1.7)	1.11 (0.88–1.39)	0.38
Hospitalization for unstable angina	87 (1.1)	83 (1.0)	1.10 (0.89–1.60)	0.34
Hospitalization for heart failure	289 (3.5)	228 (2.8)	1.27 (1.07–1.51)	0.007
Hospitalization for coronary revascularization	423 (5.2)	433 (5.6)	0.91 (0.80–1.04)	0.10
Doubling of creatinine level, initiation of dialysis, renal transplantation, or creatinine >6.0 mg/dl (530 μ mol/liter)	194 (2.2)	178 (2.0)	1.08 (0.88–1.32)	0.46
Hospitalization for hypoglycemia	53 (0.6)	43 (0.5)	1.22 (0.82–1.83)	0.33

* Event rates and percentages are 2-year Kaplan–Meier estimates.

ORIGINAL ARTICLE

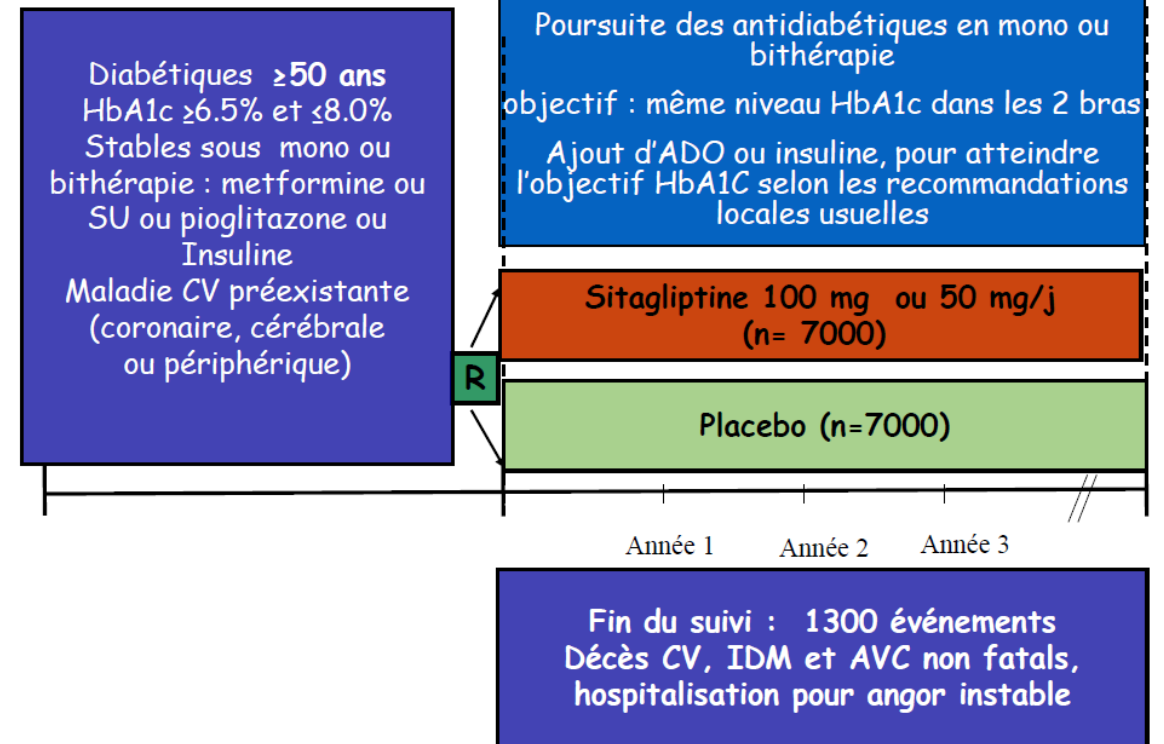
Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Jennifer B. Green, M.D., M. Angelyn Bethel, M.D., Paul W. Armstrong, M.D., John B. Buse, M.D., Ph.D., Samuel S. Engel, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Robert Josse, M.B., B.S., Keith D. Kaufman, M.D., Joerg Koglin, M.D., Scott Korn, M.D., John M. Lachin, Sc.D., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., Michael J. Pencina, Ph.D., Eberhard Standl, M.D., Ph.D., Peter P. Stein, M.D., Shailaja Suryawanshi, Ph.D., Frans Van de Werf, M.D., Ph.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H. and Rury R. Holman, M.B., Ch.B., for the **TECOS Study Group***

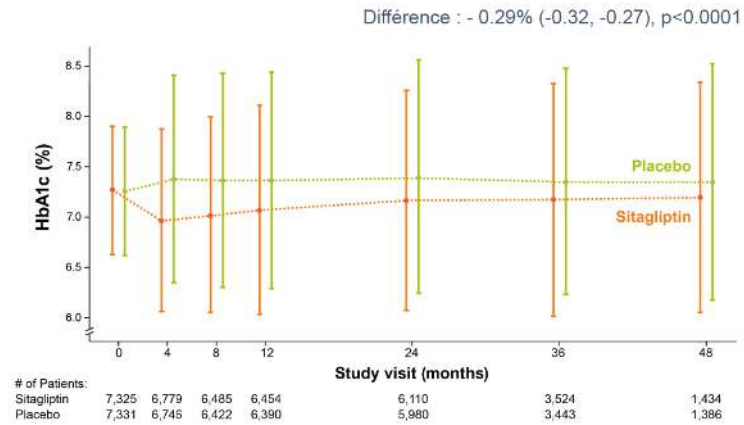
Caractéristiques des patients

	Sitagliptine n=7332	Placebo n=7339
Age (ans)	65.4 ± 7.9	65.5 ± 8.0
Ancienneté du diabète (ans)	11.6 ± 8.1	11.6 ± 8.1
HbA1c (%)	7.2 ± 0.5	7.2 ± 0.5
Antcd d'Insuffisance Cardiaque (EXAMINE: 28% ; SAVOR: 13%)	1303 (17.8%)	1340 (18.3%)
IMC (kg/m ²)	30.2 ± 5.6	30.2 ± 5.7
DFG (mL/min/1.73 m ²)*	74.9 ± 21.3	74.9 ± 20.9

Design étude TECOS

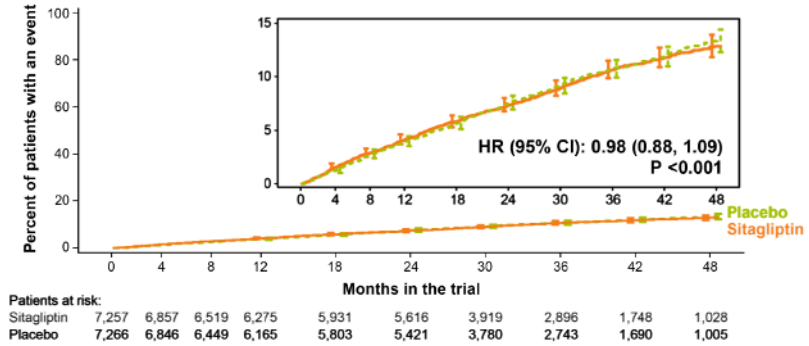


Contrôle glycémique



Green JB et al. NEJM 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352

Critère primaire : événements CV majeurs Analyse PP pour la non-inferiorité



* CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina

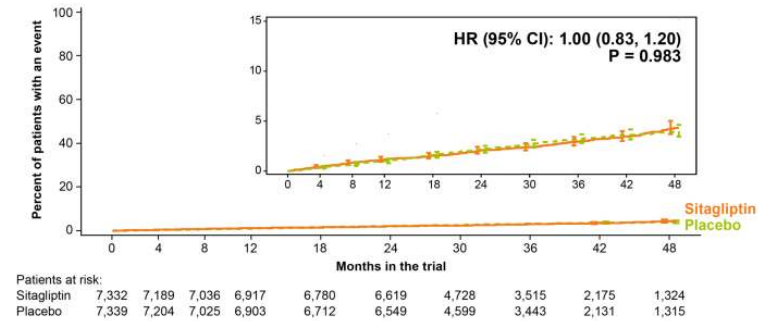
Green JB et al. NEJM 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352

Mortalité toute cause

	Sitagliptine n=7332	Placebo n=7339
Mortalité toute cause	547 (7.5%)	537 (7.3%)
	2.48 per 100 pyrs	2.45 per 100 pyrs
	HR=1.01 (0.90, 1.14), p=0.88	
Non cardiovasculaire	167 (2.3%)	171 (2.3%)
Inconnue*	109 (1.5%)	107 (1.5%)
Cardiovasculaire		
• Mort subite	72 (1.0%)	73 (1.0%)
• Infarctus du myocarde	21 (0.3%)	27(0.4%)
• Insuffisance cardiaque	28 (0.4%)	35 (0.5%)
• AVC	29 (0.4%)	36 (0.5%)
• Autre CV	8 (0.1%)	5 (0.1%)
• Presumée cardiovasculaire	113 (1.5%)	83 (1.1%)

Green JB et al. NEJM 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352

Hospitalisation pour Insuffisance cardiaque Analyse en ITT



Green JB et al. NEJM 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352

iDPP4

Tableau 1. Études de sécurité cardiovasculaire menées avec les iDPP4.

Étude	Population étudiée	HbA1c initiale	Suivi médian	Principaux résultats
EXAMINE alogliptine	n= 5 380 Post syndrome coronaire aigu 100 %	8,0 %	1,5 an	Neutralité cardiovasculaire
SAVOR-TIMI saxagliptine	n= 16 492 Prévention secondaire 100 %	8,0 %	2,1 ans	Neutralité cardiovasculaire Hospitalisations pour insuffisance cardiaque +27 %
TECOS sitagliptine	n= 14 671 Prévention secondaire 100 %	7,2 %	3,0 ans	Neutralité cardiovasculaire
CARMELINA linagliptine	n= 6 979 Prévention secondaire 57 % Maladie rénale chronique 74 %	7,9 %	2,2 ans	Neutralité cardiovasculaire

aGLP1



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

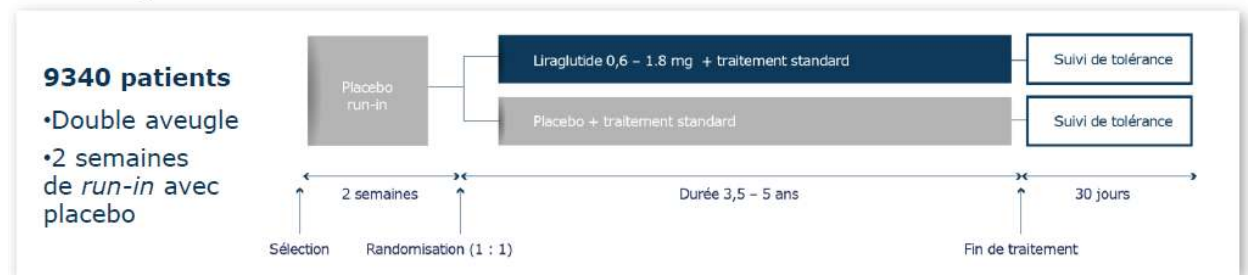
Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators*

Etude de sécurité cardiovasculaire

N Engl J Med. 2016;375(4):311-22.

Etude LEADER : sécurité cardiovasculaire du Liraglutide chez les patients DT2 à haut risque CV

•Design de l'étude



Principaux critères d'inclusion

- DT2, HbA1c $\geq 7,0\%$
- Naïfs de traitement ; sous ADOs et/ou basale/prémix
- Âge ≥ 50 ans et maladie CV avérée ou maladie rénale chronique
- ou**
- Âge ≥ 60 ans et au moins un facteur de risque CV

Principaux critères d'exclusion

- DT1
- Utilisation d'agonistes du GLP-1, IDPP-4, pramlintide ou insuline rapide
- Antécédents personnels ou familiaux de NEM-2 ou CMT

CV: cardiovasculaire, HbA1c : Hémoglobine glycosylée , ADOs : antidiabétiques oraux, DT2 : diabète de type 2.
Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Etude LEADER : Caractéristiques initiales des patients

	Liraglutide (N=4668)	Placebo (N=4672)
Homme, N (%)	3 011 (64,5)	2 992 (64,0)
Age, année	64,2 ± 7,2	64,4 ± 7,2
Durée de diabète, année	12,8 ± 8,0	12,9 ± 8,1
Région géographique		
Europe	1 639 (35,1)	1 657 (35,5)
Amérique du nord	1 401 (30,0)	1 446 (31,0)
Asie	360 (7,7)	351 (7,5)
Autres	1 268 (27,2)	1 218 (26,1)
HbA _{1c} , %	8,7 ± 1,6	8,7 ± 1,5
IMC, kg/m ²	32,5 ± 6,3	32,5 ± 6,3
Poids, kg	91,9 ± 21,2	91,6 ± 20,8
Pression artérielle systolique, mmHg	135,9 ± 17,8	135,9 ± 17,7
Pression artérielle diastolique, mmHg	77,2 ± 10,3	77,0 ± 10,1
Insuffisance cardiaque*, N (%)	835 (17,9)	832 (17,8)

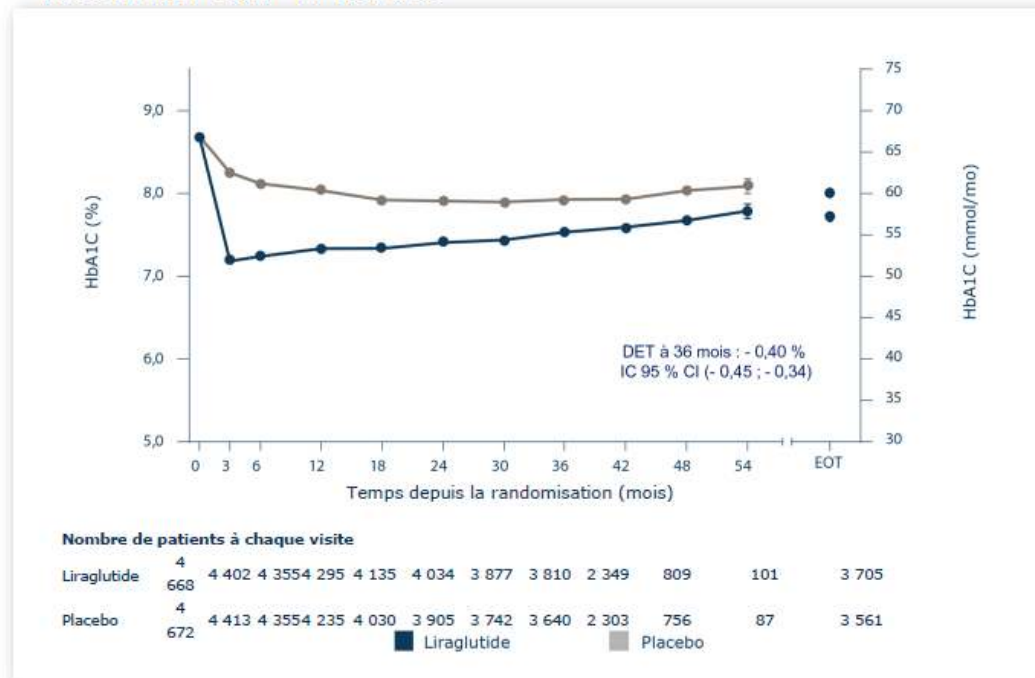
Etude LEADER : Profil du risque cardiovasculaire initial (1/2)

	Liraglutide (N = 4 668)	Placebo (N = 4 672)
Maladie CV avérée (âge ≥ 50 ans)	3 831 (82,1)	3 767 (80,6)
IDM antérieur	1 464 (31,4)	1 400 (30,0)
AVC antérieur ou AIT antérieure	730 (15,6)	777 (16,6)
Revascularisation antérieure	1 835 (39,3)	1 803 (38,6)
Sténose > 50%, coronaire, carotide ou artère des extrémités inférieures	1 188 (25,4)	1 191 (25,5)
Coronaropathie documentée	412 (8,8)	406 (8,7)
Ischémie cardiaque asymptomatique documentée	1 241 (26,6)	1 231 (26,3)
Insuffisance cardiaque chronique NYHA II - III	653 (14,0)	652 (14,0)
Maladie rénale chronique	1 185 (25,4)	1 122 (24,0)

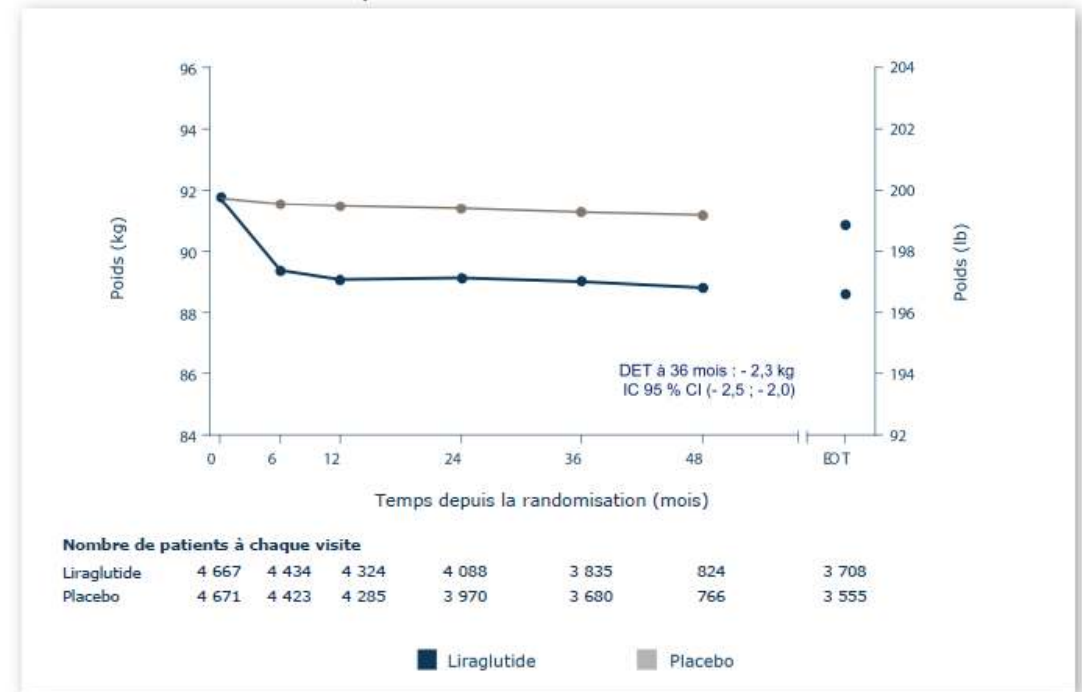
	Liraglutide (N = 4 668)	Placebo (N = 4 672)
Facteurs du RCV (âge ≥ 60 ans)	837 (17,9)	905 (19,4)
Microalbuminurie ou protéinurie	501 (10,7)	558 (11,9)
Hypertension et HVG	248 (5,3)	251 (5,4)
Dysfonction ventriculaire gauche systolique ou diastolique	203 (4,3)	191 (4,1)
Index de pression systolique < 0,9	110 (2,4)	116 (2,5)

Etude LEADER : résultats

•Résultat sur l'HbA1c



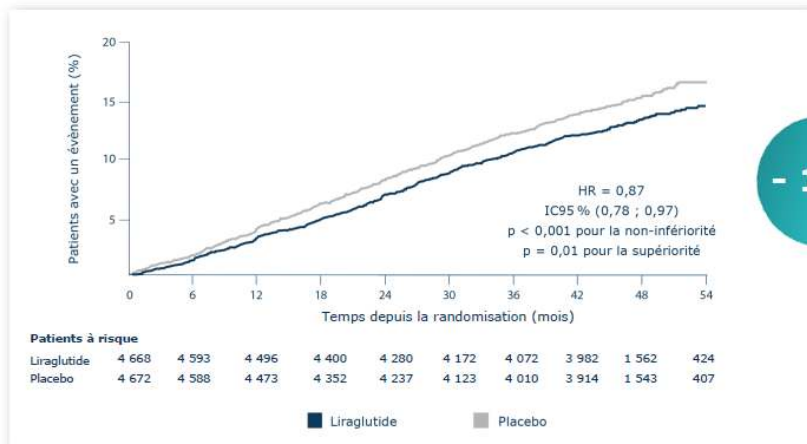
•Résultat sur le poids



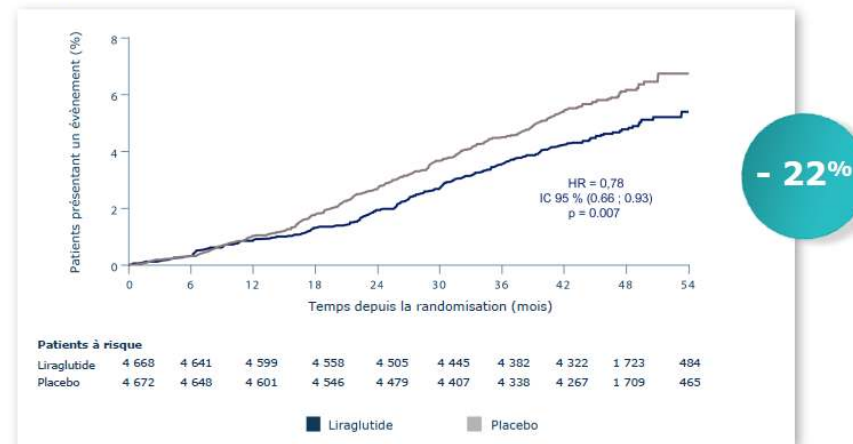
Etude LEADER : résultats

• Critère primaire

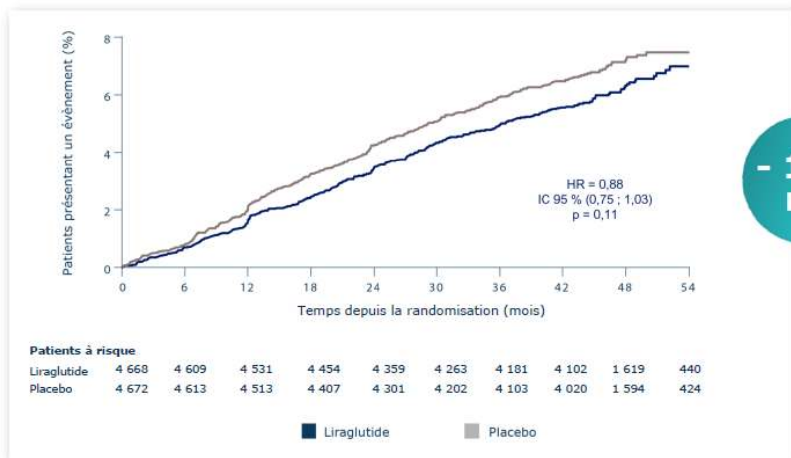
- Mortalité CV, IDM non-fatal, ou AVC non-fatal



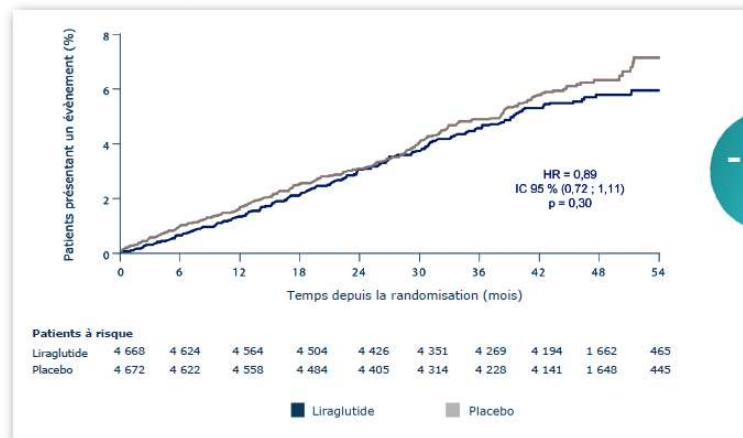
• Mortalité CV



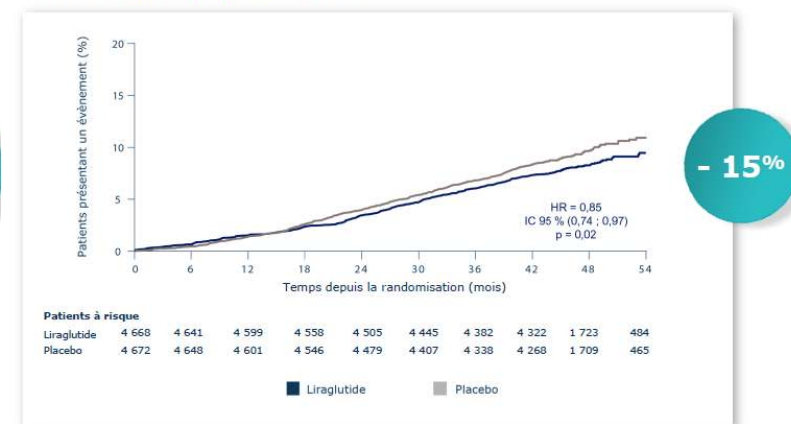
IDM non-fatal



• AVC non-fatal

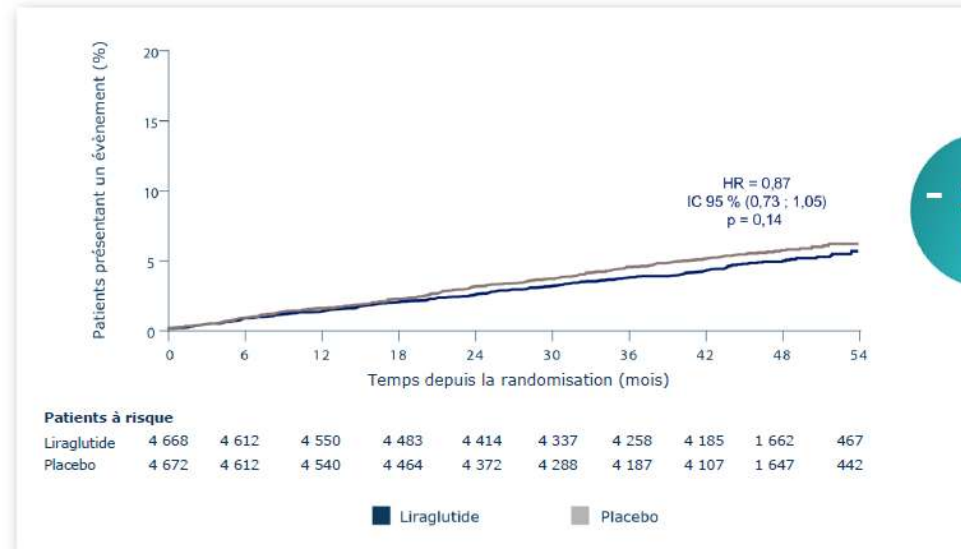


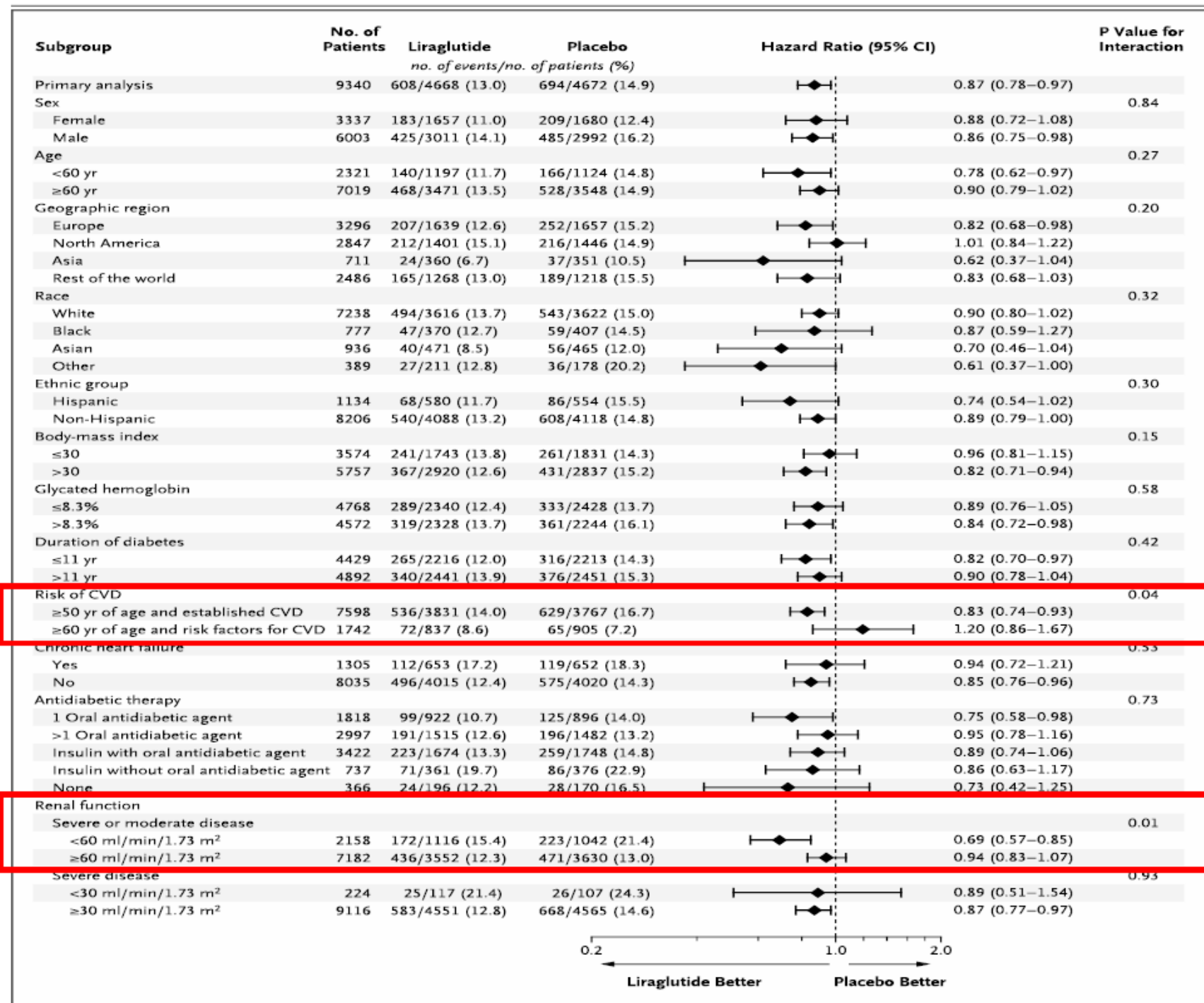
• Mortalité toutes causes



Etude LEADER : résultats

•Hospitalisation pour insuffisance cardiaque

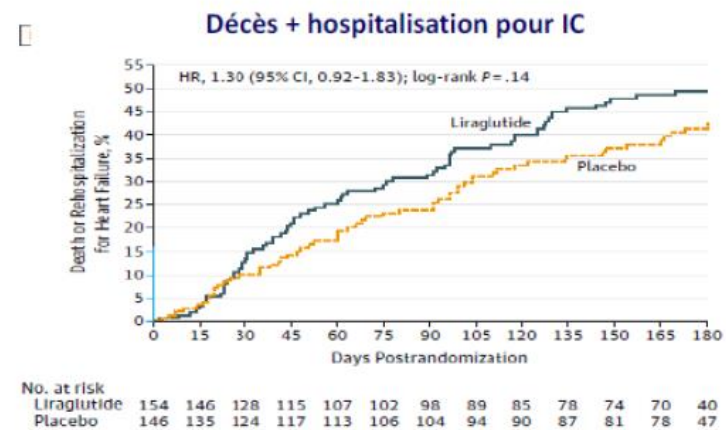
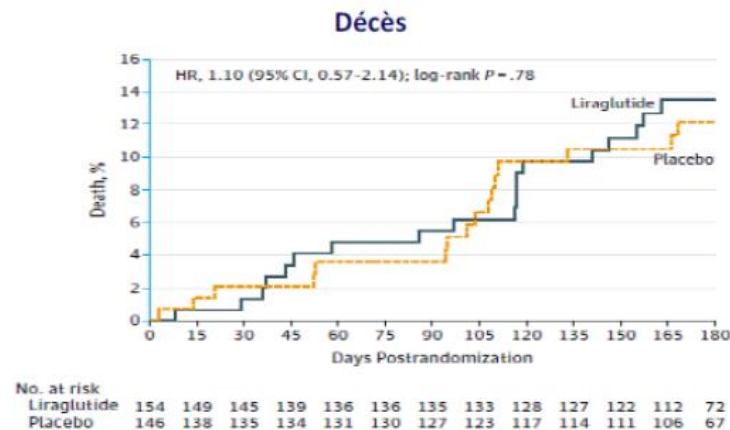




Liraglutide et insuffisance cardiaque

Etude FIGHT : introduction du liraglutide chez le patient insuffisant cardiaque au décours d'une décompensation

- 300 sujets insuffisants cardiaques hospitalisés pour décompensation
- 60 ans, IMC 33 kg/m², FEVG 26%, 50% ACFA, 60% sujets diabétiques de type 2
- Randomisation liraglutide 1,8 mg/jour vs placebo
- Suivi 180 jours
- Critère primaire hiérarchisé : décès, hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC), évolution du taux de NT-proBNP



Margulies KB et al. JAMA 2016

GLP1-RA à éviter en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, compte tenu de l'accélération du rythme cardiaque et du signal défavorable observé avec le liraglutide dans les études LIVE et FIGHT chez de tels patients

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

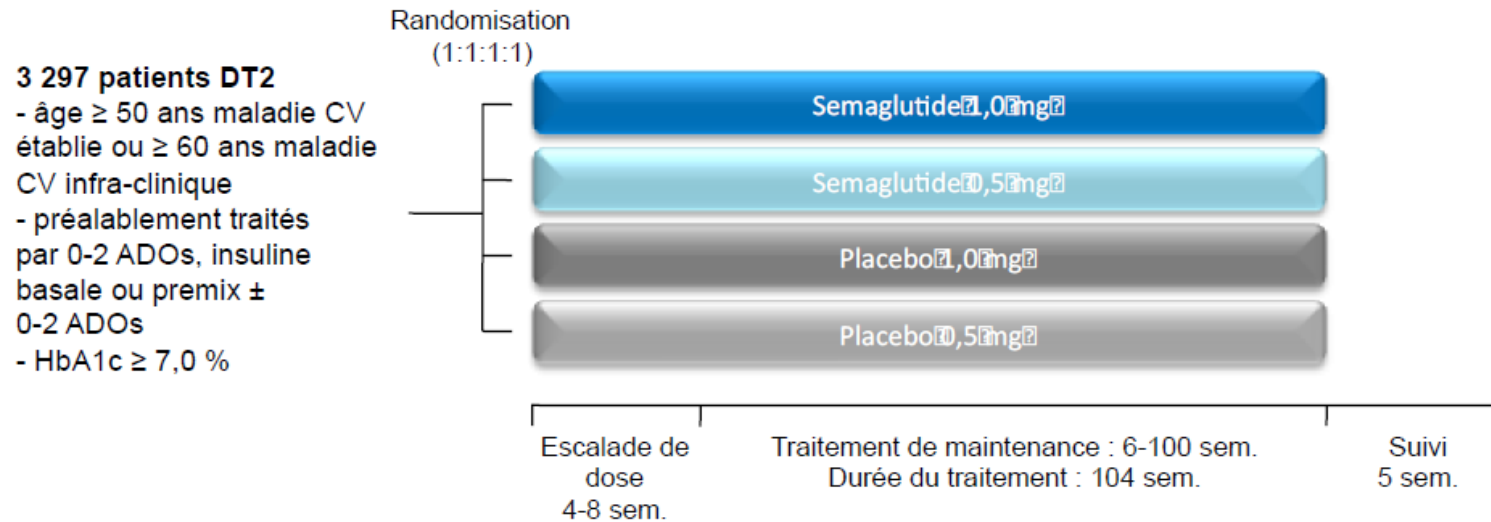
Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D., Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Esteban Jódar, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Julio Rosenstock, M.D., Jochen Seufert, M.D., Ph.D., Mark L. Warren, M.D., Vincent Woo, M.D., Oluf Hansen, M.Sc., et al., for the SUSTAIN-6 Investigators[†]

SUSTAIN-6

Semaglutide - Ozempic



Étude SUSTAIN 6 : semaglutide et événements cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2

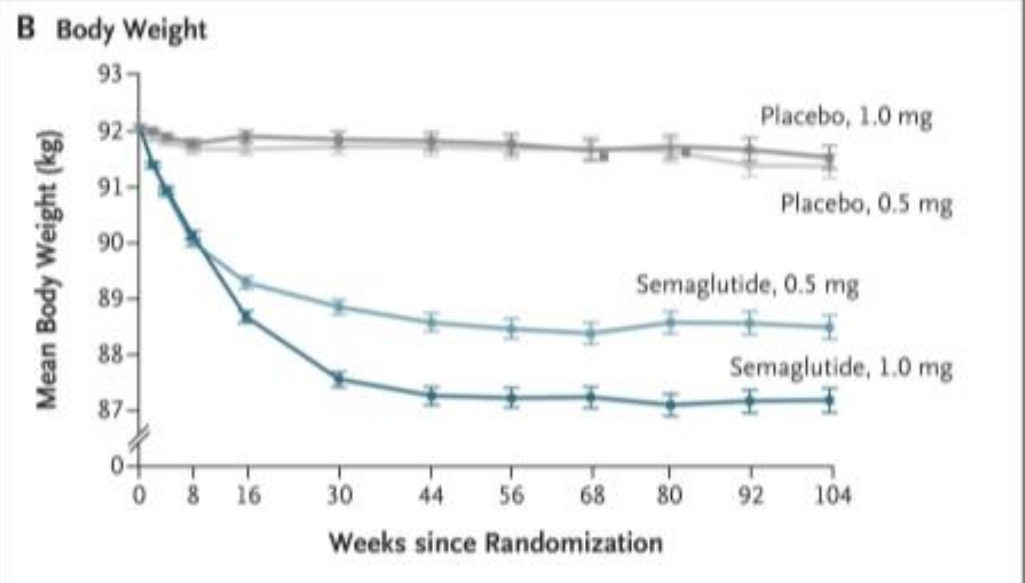
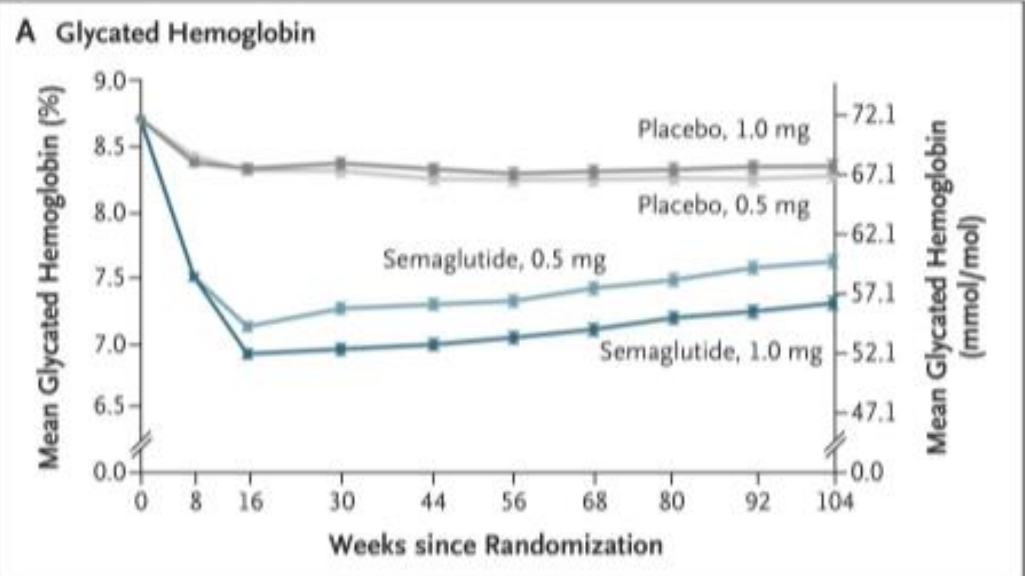


- **Critère principal** : non infériorité
- **Critères secondaires** : évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme de l'administration une fois par semaine des deux dosages de semaglutide (0,5 et 1 mg) versus placebo chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque CV

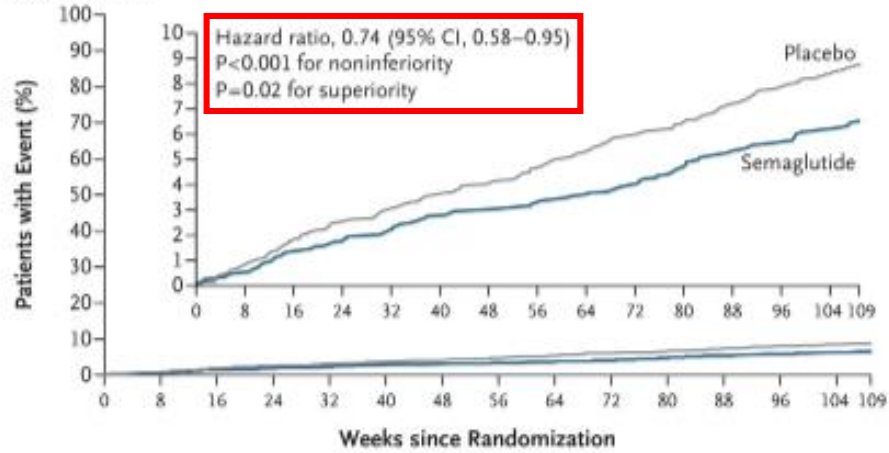
Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1607141

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Semaglutide (N = 1648)		Placebo (N = 1649)		Total (N = 3297)
	0.5 mg (N = 826)	1.0 mg (N = 822)	0.5 mg (N = 824)	1.0 mg (N = 825)	
Age — yr	64.6±7.3	64.7±7.1	64.8±7.6	64.4±7.5	64.6±7.4
Male sex — no. (%)	495 (59.9)	518 (63.0)	482 (58.5)	507 (61.5)	2002 (60.7)
Body weight — kg	91.8±20.3	92.9±21.1	91.8±20.3	91.9±20.8	92.1±20.6
Type 2 diabetes					
Duration — yr	14.3±8.2	14.1±8.2	14.0±8.5	13.2±7.4	13.9±8.1
Glycated hemoglobin — %	8.7±1.4	8.7±1.5	8.7±1.5	8.7±1.5	8.7±1.5
Cardiovascular risk factors					
Systolic blood pressure — mm Hg	136.1±18.0	135.8±17.0	135.8±16.2	134.8±17.5	135.6±17.2
Diastolic blood pressure — mm Hg	77.1±9.8	76.9±10.2	77.5±9.9	76.7±10.2	77.0±10.0
Low-density lipoprotein cholesterol — mg/dl†	81.6±47.1	83.3±41.2	80.9±48.1	83.6±45.9	82.3±45.6
Never smoked — no. (%)	390 (47.2)	364 (44.3)	391 (47.5)	348 (42.2)	1493 (45.3)
History of cardiovascular disease — no. (%)					
Ischemic heart disease	493 (59.7)	495 (60.2)	510 (61.9)	496 (60.1)	1994 (60.5)
Myocardial infarction	266 (32.2)	264 (32.1)	267 (32.4)	275 (33.3)	1072 (32.5)
Heart failure	201 (24.3)	180 (21.9)	190 (23.1)	206 (25.0)	777 (23.6)
Ischemic stroke	89 (10.8)	89 (10.8)	96 (11.7)	109 (13.2)	383 (11.6)
Hemorrhagic stroke	28 (3.4)	24 (2.9)	27 (3.3)	29 (3.5)	108 (3.3)
Hypertension	772 (93.5)	771 (93.8)	756 (91.7)	760 (92.1)	3059 (92.8)



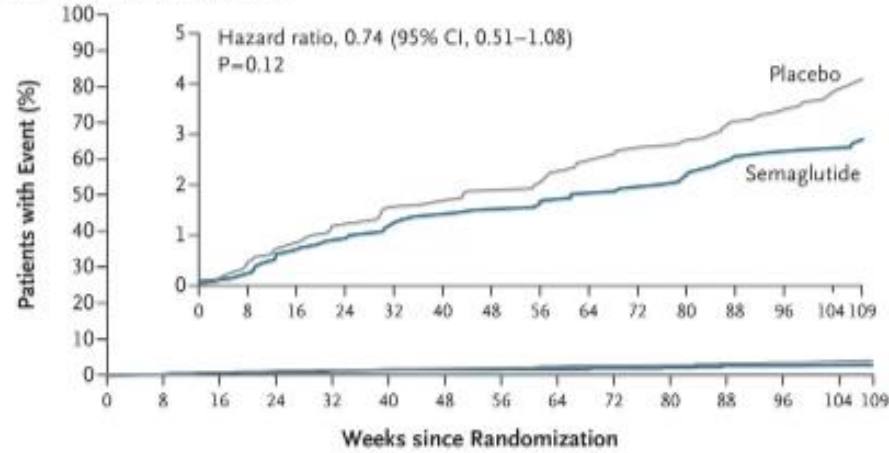
A Primary Outcome



No. at Risk

Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479
Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524

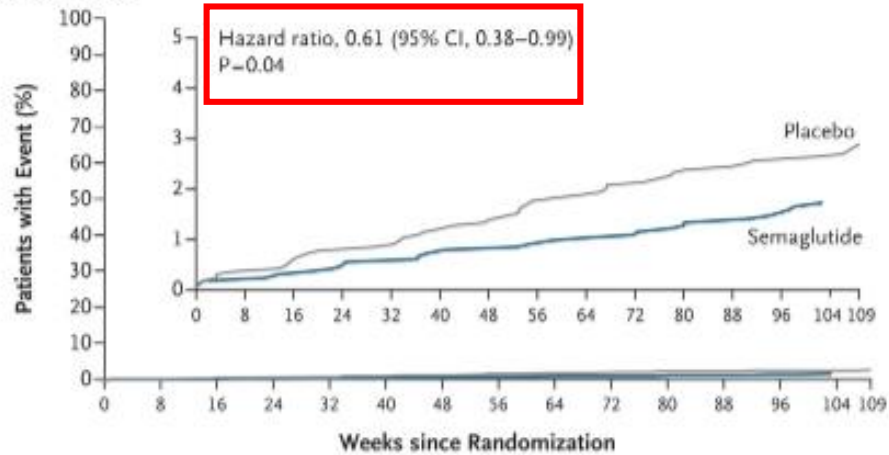
B Nonfatal Myocardial Infarction



No. at Risk

Placebo	1649	1624	1598	1587	1562	1542	1516
Semaglutide	1648	1623	1609	1595	1582	1560	1543

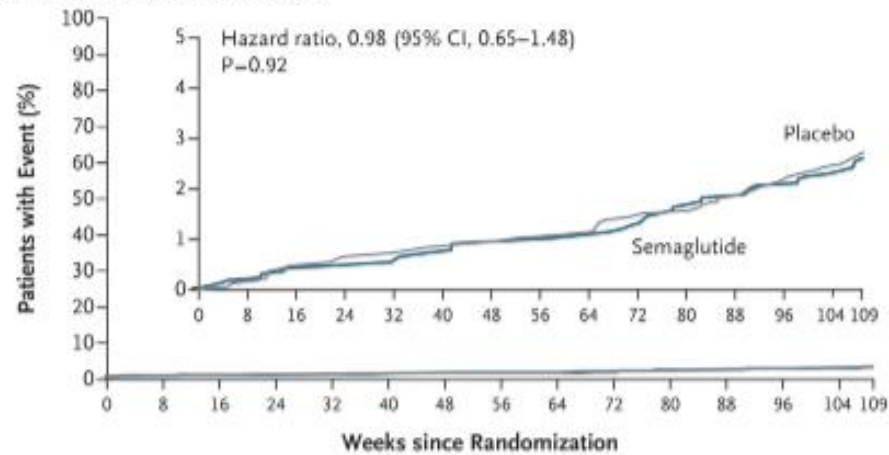
C Nonfatal Stroke



No. at Risk

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

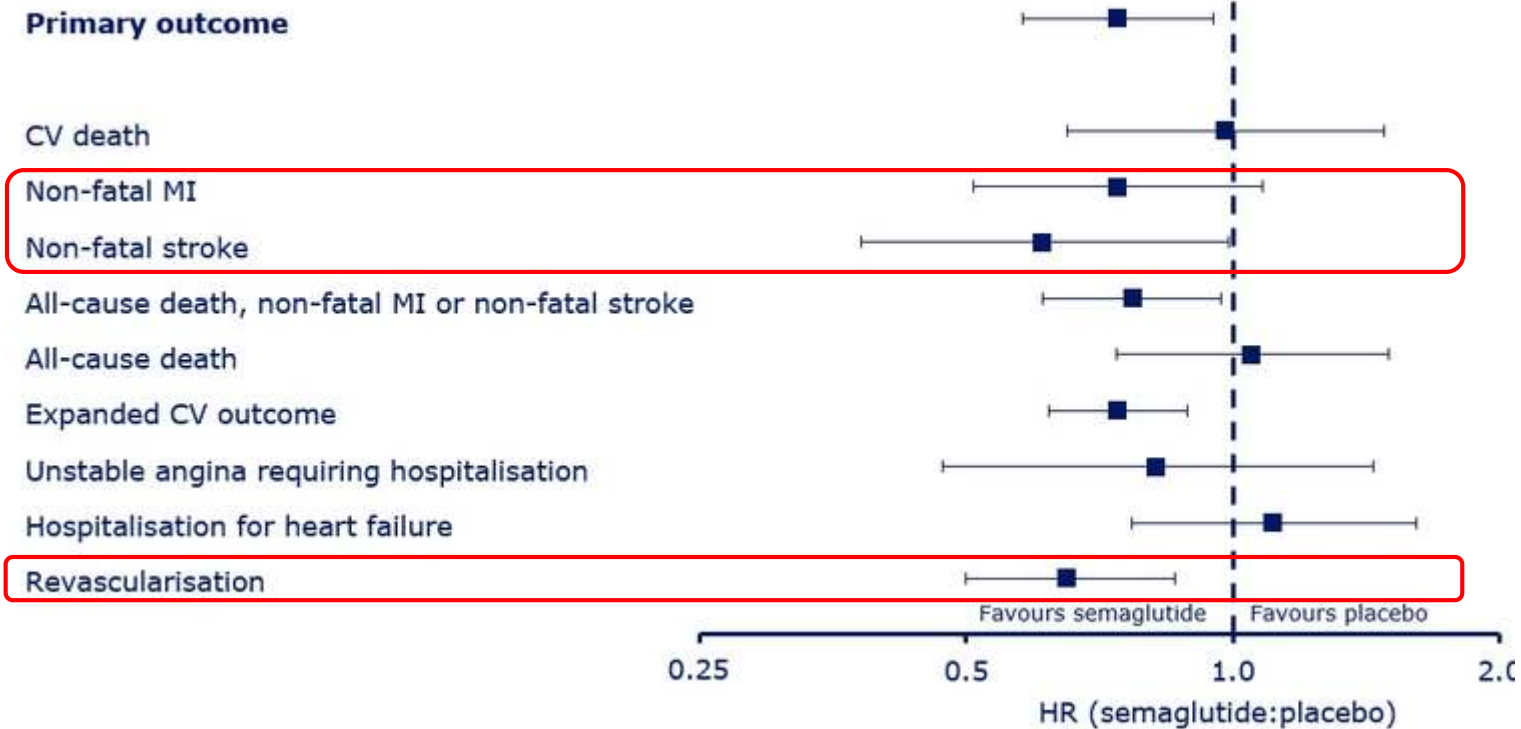
D Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

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

ETUDE SUSTAIN-6 : RESULTATS





- **HbA1c** : Semaglutide -1.1% et - 1.4% vs placebo - 0.4%
- **Poids** : Semaglutide - 3.6kg et - 4.9kg vs placebo - 0.6kg

THE LANCET

ARTICLES | [VOLUME 394, ISSUE 10193, P121-130, JULY 13, 2019](#)

Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial

[Prof Hertzel C Gerstein, MD](#)   • [Prof Helen M Colhoun, MD](#) • [Prof Gilles R Dagenais, MD](#) • [Rafael Diaz, MD](#) •

[Mark Lakshmanan, MD](#) • [Prof Prem Pais, MD](#) • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)



Critères d'inclusion

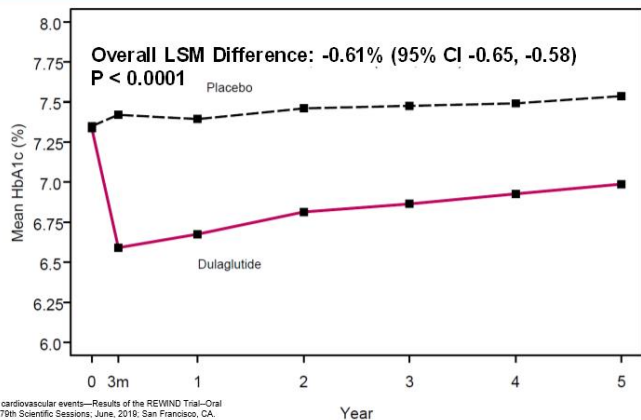


DT2	- Nouveau ou déjà diagnostiqué (sous traitement stable depuis 3 mois) - Sous 0-2 ADOs +/- insuline basale ou GLP-1 RA
HbA1C	≤ 9.5% (81 mmol/mol)
IMC	≥ 23 kg/m ²
Âge	≥ 50 & maladie vasculaire clinique (événements/revascularisation) ≥ 55 & maladie vasculaire infraclinique (test d'effort positif, >50% sténose, ABI<0.9; DFGe <60; hypertension + hypertrophie ventriculaire gauche, ou albuminurie) ≥ 60 & 2 facteurs de risque CV (tabac, hypolipémiants, LDL-C ≥ 3.4 (130 mg/dl), HDL-C < 1.0 (40 mg/dl) pour les hommes < 1.3 (50 mg/dl) pour les femmes ou TG ≥ 2.3 (200 mg/dl), ≥ 1 BP traitement ou SBP ≥ 140 ou DBP ≥ 95, taille/hanches ratio >1.0 pour hommes & > 0.8 pour femmes)

ABI=ankle-brachial pressure index
Gerstein et al. Diabetes Obes Metab 2018;20:42-49

9901 patients randomisés
31,4 % en prévention secondaire

Effet de dulaglutide sur l'HbA1c



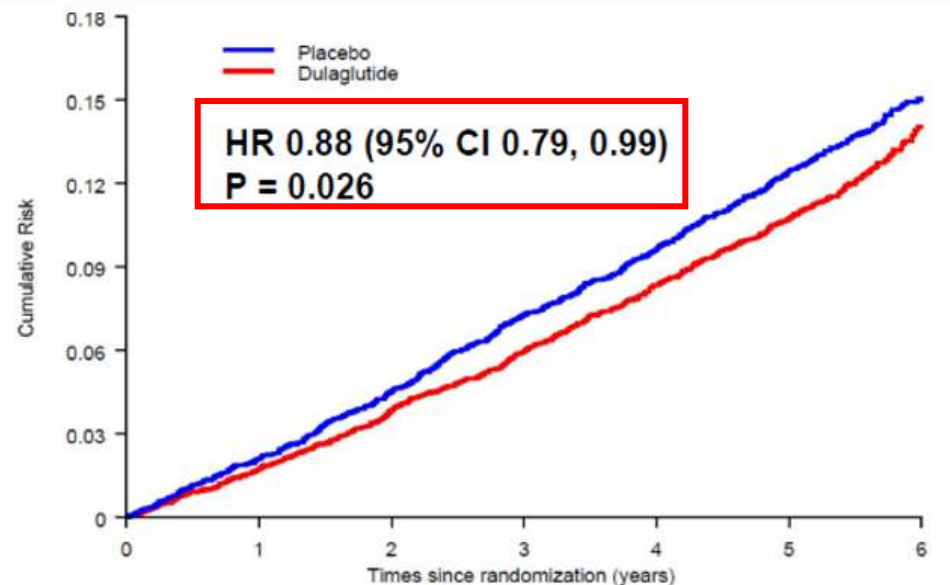
LSM = least squares mean

Gerstein, H. Once weekly dulaglutide and major cardiovascular events—Results of the REWIND Trial—Oral presentation at American Diabetes Association 79th Scientific Sessions; June, 2019; San Francisco, CA.

© Eli Lilly and Company 2019. All rights reserved.

Effet de dulaglutide sur le critère composite CV

Critère principal: première survenue de MACE (IDM non fatal, AVC non fatal, décès CV)



HR = hazard ratio;
CI = intervalle de confiance

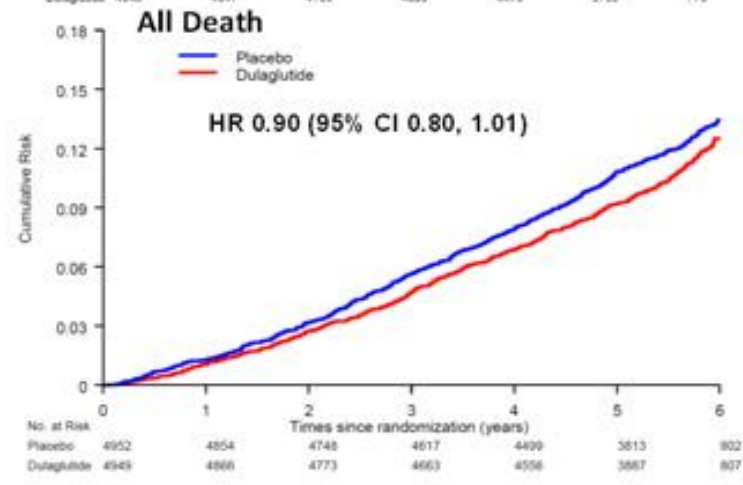
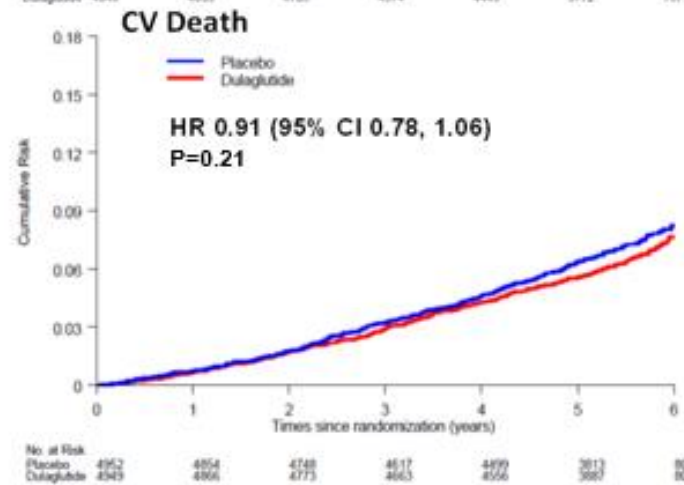
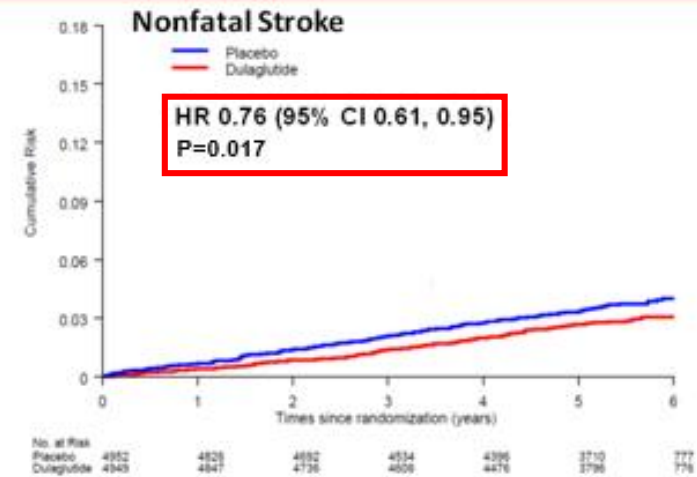
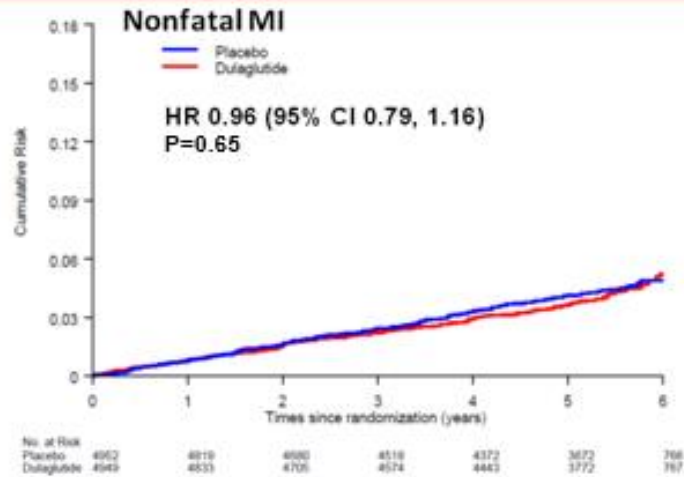
Gerstein, H. Once weekly dulaglutide and major cardiovascular events—Results of the REWIND Trial—Oral presentation at American Diabetes Association 79th Scientific Sessions; June, 2019; San Francisco, CA.

No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutide	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

© Eli Lilly and Company 2019. All rights reserved.

REWIND
Dulaglutide CV Outcomes Trial

Résultats cardiovasculaires & mortalité



MI = IDM

Gerstein, H. Once weekly dulaglutide and major cardiovascular events—Results of the REWIND Trial—Oral presentation at: American Diabetes Association 79th Scientific Sessions; June, 2019; San Francisco, CA.

© Eli Lilly and Company 2019. All rights reserved.

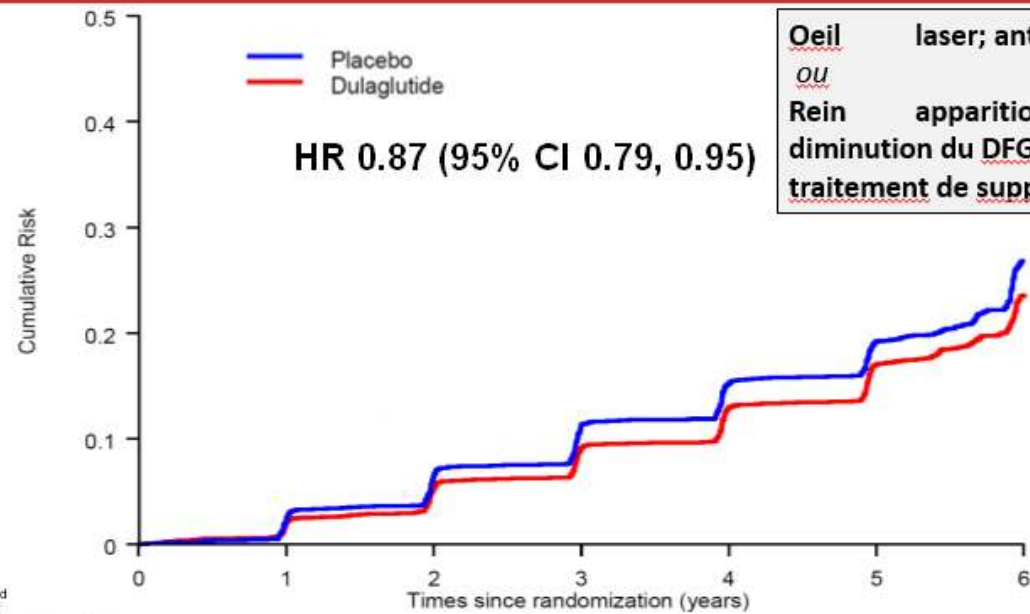


Étude	Population étudiée	HbA1c initiale	Suivi médian	Principaux résultats
ELIXA lixisénatide	n= 6068 Post SCA 100 %	7,7 %	2,1 ans	Neutralité cardiovasculaire
EXSCEL exénatide retard	n= 14752 Prévention secondaire 73 %	8,0 %	3,2 ans	Neutralité cardiovasculaire
LEADER liraglutide	n= 9340 Prévention secondaire 81 %	8,7 %	3,8 ans	MACE -13 % Mortalité cardiovasculaire -22 %, mortalité totale -15 %
SUSTAIN-6 sémaglutide	n= 3297 Prévention secondaire 83 %	8,7 %	2,1 ans	MACE -26 % AVC -39 %
HARMONY-O albiglutide	n= 9463 Prévention secondaire 100 %	8,7 %	1,6 an	MACE -22 % IDM -25 %

MACE (major adverse cardiovascular events): décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatals ou AVC non fatals (critère primaire composite)

aGLP1 et protection rénale

Critère composite microvasculaire



Oeil laser; anti VEGF; vitrectomie
OU
Rein apparition d'une macroalbuminurie;
diminution du DFGe $\geq 30\%$; recours à un
traitement de suppléance

Gerstein, H. Once weekly dulaglutide and major cardiovascular events—Results of the REWIND Trial—Oral presentation at: American Diabetes Association 79th Scientific Sessions; June, 2019; San Francisco, CA.

No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	4952	4737	4441	4112	3846	3132	635
Dulaglutide	4949	4770	4530	4251	3989	3270	656

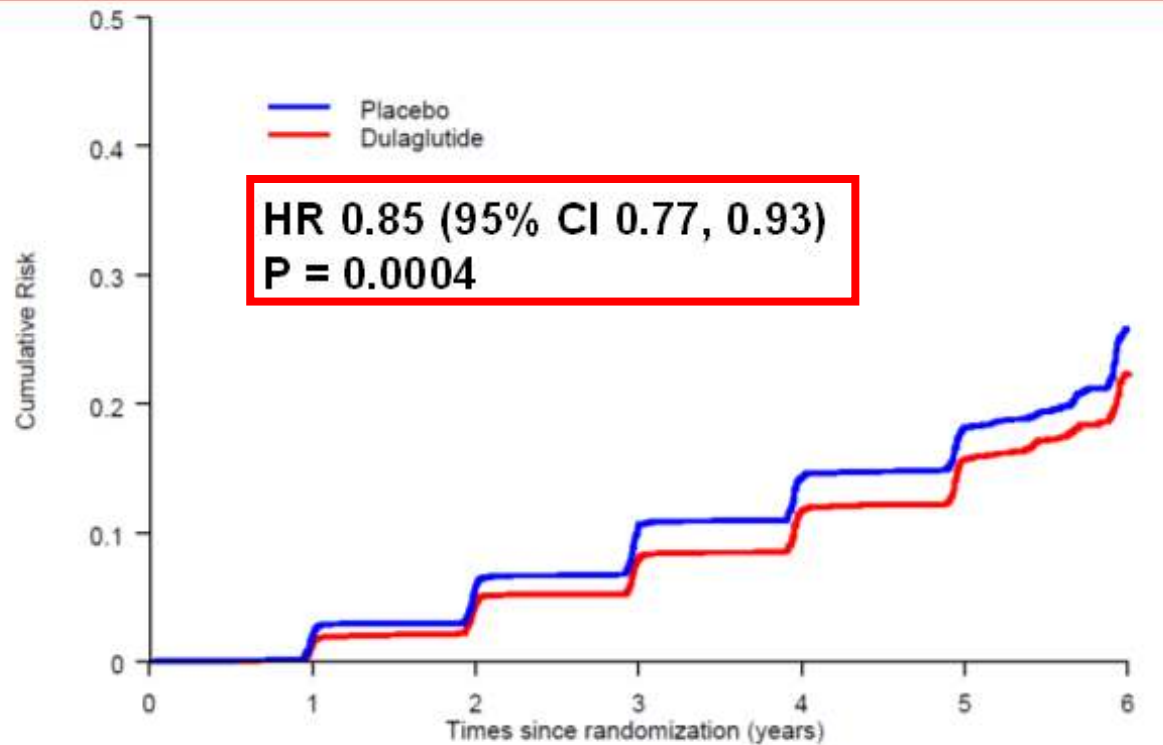
© Eli Lilly and Company 2019. All rights reserved.

REWIND
Dulaglutide CV Outcomes Trial

aGLP1 et protection rénale

Critère composite rénal

Apparition d'une macroalbuminurie, diminution du DFGe $\geq 30\%$, ou recours à un traitement de suppléance



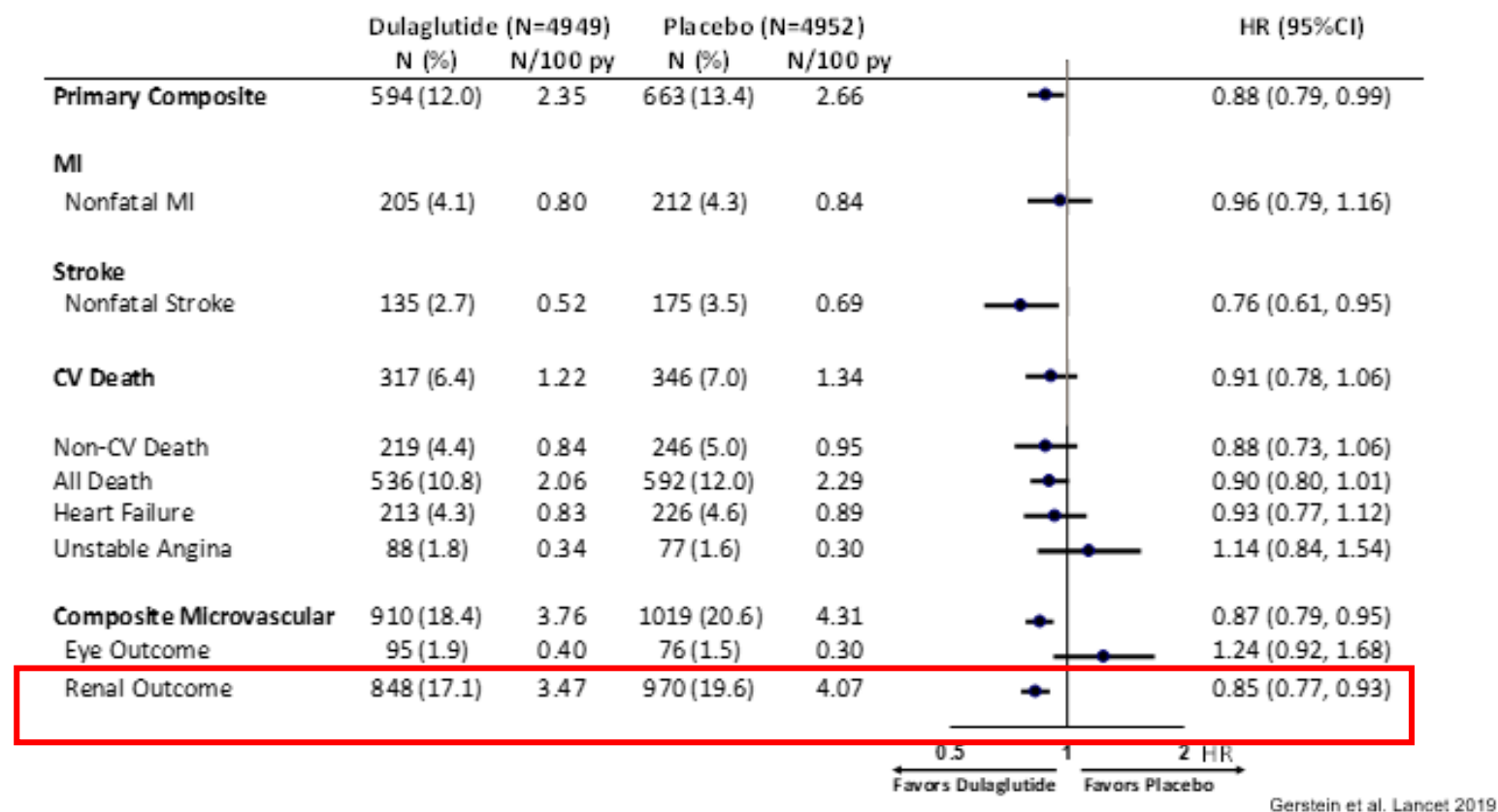
No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	4952	4756	4475	4145	3887	3169	641
Dulaglutide	4949	4798	4571	4303	4045	3320	667

Gerstein, H. Once weekly dulaglutide and major cardiovascular events—Results of the REWIND Trial—Oral presentation at: American Diabetes Association 79th Scientific Sessions; June, 2019; San Francisco, CA.



Composants du Composite Endpoint

REWIND – Composants du MACE



Liraglutide

- ✓ 1 administration par jour
- ✓ Titration 0,6 mg/j → 1,2 mg/j → 1,8 mg/j si besoin
- ✓ 1 stylo = 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg
- ✓ Pas de reconstitution
- ✓ Aiguille à insérer/enlever à chaque utilisation

Semaglutide

- ✓ 1 stylo = 4 doses
- ✓ Titration : 0,25 mg 4 semaines → 0,5 mg 4 semaines → **1 mg**
- ✓ Pas de reconstitution
- ✓ Aiguille à insérer/enlever à chaque utilisation

Dulaglutide

- ✓ 1 stylo = 1 dose
- ✓ Pas de titration nécessaire, **4 dosages disponibles**
0,75 mg, **1,5 mg**, 3 mg et 4,5 mg
- ✓ Pas de reconstitution
- ✓ Aiguille déjà insérée, non visible

iSGLT2

Role du rein dans le contrôle de la glycémie

Physiologie rénale:

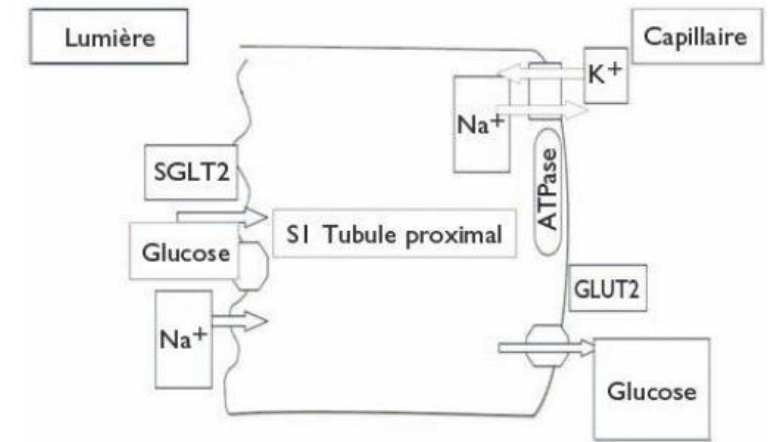
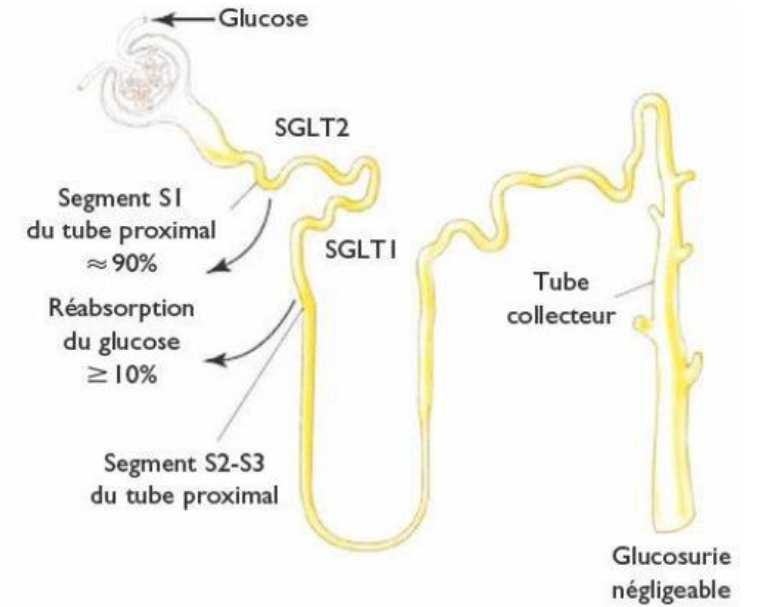
- 180g de glucose filtrés/j
- Réabsorption du glucose au niveau tubule proximal, pas de glucose excrété dans les urines

Mather, A & Pollock, C. *Kidney International*. 2011;79:51-56.

Au cours du DT2:

- Augmentation de la néoglucogénèse rénale
- Augmentation de la réabsorption du glucose par augmentation de l'expression/activité SGLT2 au niveau C épithéliales

Marsenic O. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:875-883.
Bakris GL, et al. *Kidney Int*. 2009;75(12):1272-1277.



ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

7020 patients (durée médiane suivi, 3.1 ans)
Haut risque CV

ORIGINAL ARTICLE

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D., Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D., Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch., for the CANVAS Program Collaborative Group*

10 142 DT2

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon, E.T. Kato, A. Cahn, M.G. Silverman, T.A. Zelniker, J.F. Kuder, S.A. Murphy, D.L. Bhatt, L.A. Leiter, D.K. McGuire, J.P.H. Wilding, C.T. Ruff, I.A.M. Gause-Nilsson, M. Fredriksson, P.A. Johansson, A.-M. Langkilde, and M.S. Sabatine, for the DECLARE-TIMI 58 Investigators*

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomed., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators



7020 patients (durée médiane suivi, 3.1 ans)
Haut risque CV

Maladie cardiovasculaire établie

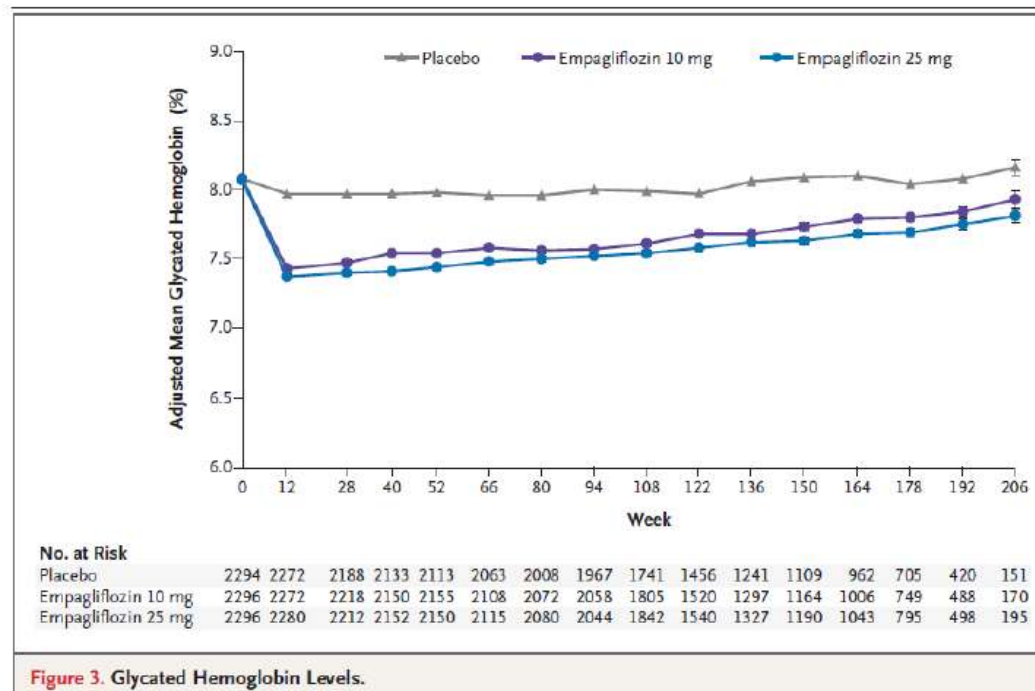


Figure 3. Glycated Hemoglobin Levels.

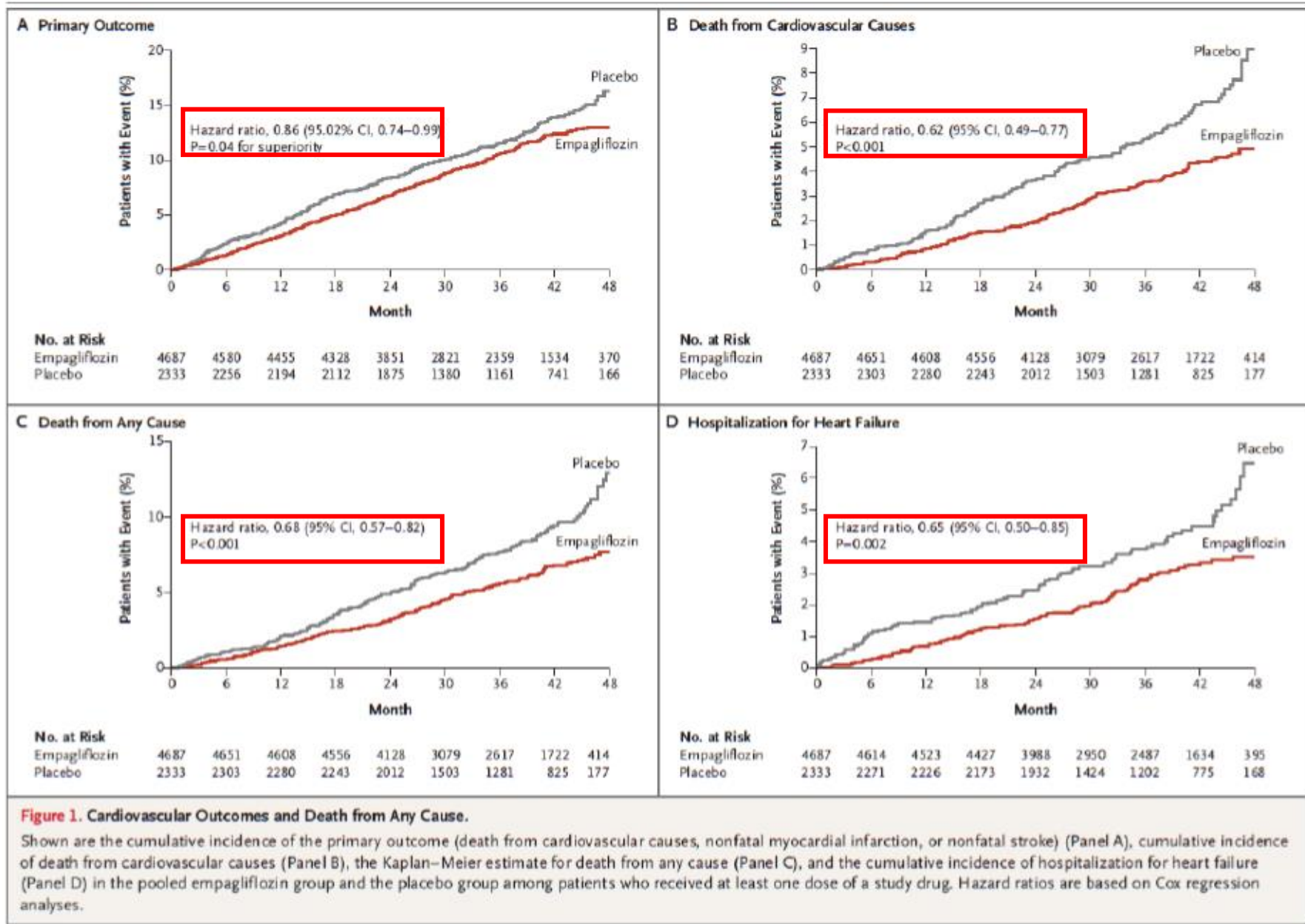


Table 1. Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.

Outcome	Placebo (N = 2333)		Empagliflozin (N = 4687)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	rate/1000 patient-yr	no. (%)	rate/1000 patient-yr		
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke: primary outcome*	282 (12.1)	43.9	490 (10.5)	37.4	0.86 (0.74–0.99)	
Noninferiority						<0.001†
Superiority						0.04†
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: key secondary outcome*	333 (14.3)	52.5	599 (12.8)	46.4	0.89 (0.78–1.01)	
Noninferiority						<0.001†
Superiority						0.08†
Death						
From any cause	194 (8.3)	28.6	269 (5.7)	19.4	0.68 (0.57–0.82)	<0.001
From cardiovascular causes	137 (5.9)	20.2	172 (3.7)	12.4	0.62 (0.49–0.77)	<0.001
Fatal or nonfatal myocardial infarction excluding silent myocardial infarction	126 (5.4)	19.3	223 (4.8)	16.8	0.87 (0.70–1.09)	0.23
Nonfatal myocardial infarction excluding silent myocardial infarction	121 (5.2)	18.5	213 (4.5)	16.0	0.87 (0.70–1.09)	0.22
Silent myocardial infarction‡	15 (1.2)	5.4	38 (1.6)	7.0	1.28 (0.70–2.33)	0.42
Hospitalization for unstable angina	66 (2.8)	10.0	133 (2.8)	10.0	0.99 (0.74–1.34)	0.97
Coronary revascularization procedure	186 (8.0)	29.1	329 (7.0)	25.1	0.86 (0.72–1.04)	0.11
Fatal or nonfatal stroke	69 (3.0)	10.5	164 (3.5)	12.3	1.18 (0.89–1.56)	0.26
Nonfatal stroke	60 (2.6)	9.1	150 (3.2)	11.2	1.24 (0.92–1.67)	0.16
Transient ischemic attack	23 (1.0)	3.5	39 (0.8)	2.9	0.85 (0.51–1.42)	0.54
Hospitalization for heart failure	95 (4.1)	14.5	126 (2.7)	9.4	0.65 (0.50–0.85)	0.002
Hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes excluding fatal stroke	198 (8.5)	30.1	265 (5.7)	19.7	0.66 (0.55–0.79)	<0.001

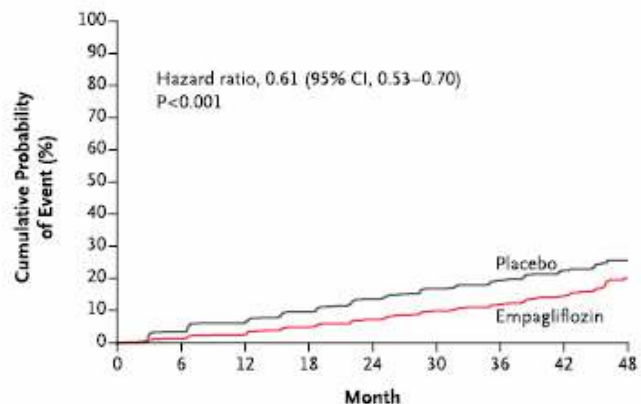
Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes

Christoph Wanner, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Maximilian von Eynatten, M.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D.,
Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Bernard Zinman, M.D.,
for the EMPA-REG OUTCOME Investigators*

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline, According to the Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR).*

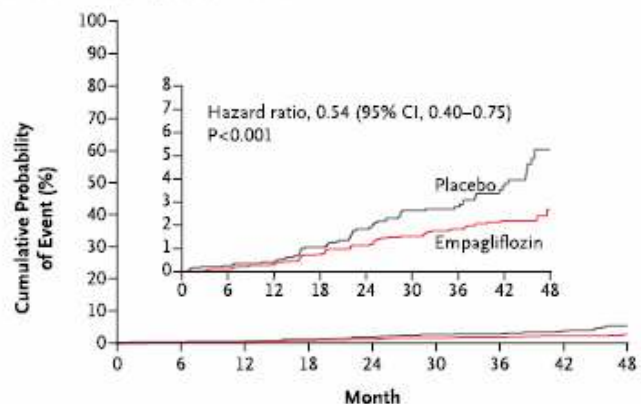
Characteristic	Patients with eGFR of 59 ml per Minute per 1.73 m ² or Less		Patients with eGFR of 60 ml per Minute per 1.73 m ² or More	
	Placebo (N=607)	Empagliflozin (N=1212)	Placebo (N=1726)	Empagliflozin (N=3473)
Age — yr	67.1±8.2	67.1±7.6	61.9±8.6	61.7±8.5
Male sex — no. (%)	418 (68.9)	816 (67.3)	1262 (73.1)	2518 (72.5)
Body-mass index†	30.9±5.4	31.0±5.5	30.6±5.2	30.5±5.2
Glycated hemoglobin — %‡	8.03±0.85	8.07±0.86	8.10±0.84	8.07±0.84
Interval of >10 yr since diagnosis of type 2 diabetes — no. (%)	422 (69.5)	794 (65.5)	917 (53.1)	1876 (54.0)
Blood pressure — mm Hg				
Systolic	136.4±18.7	136.1±18.0	135.6±16.7	135.0±16.6
Diastolic	74.6±10.3	74.5±9.9	77.6±10.0	77.4±9.5
Estimated glomerular filtration rate — ml/min/1.73 m ²	48.6±7.8	48.4±8.2	82.7±16.6	83.1±17.1
Urinary albumin-to-creatinine ratio — no. (%)§				
<30	283 (46.6)	566 (46.7)	1099 (63.7)	2223 (64.0)
30 to 300	205 (33.8)	411 (33.9)	470 (27.2)	926 (26.7)
>300	115 (18.9)	223 (18.4)	145 (8.4)	286 (8.2)

A Incident or Worsening Nephropathy



No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290	
Placebo	2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106	

B Post Hoc Renal Composite Outcome



No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360	
Placebo	2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144	

Figure 1. Kaplan–Meier Analysis of Two Key Renal Outcomes.

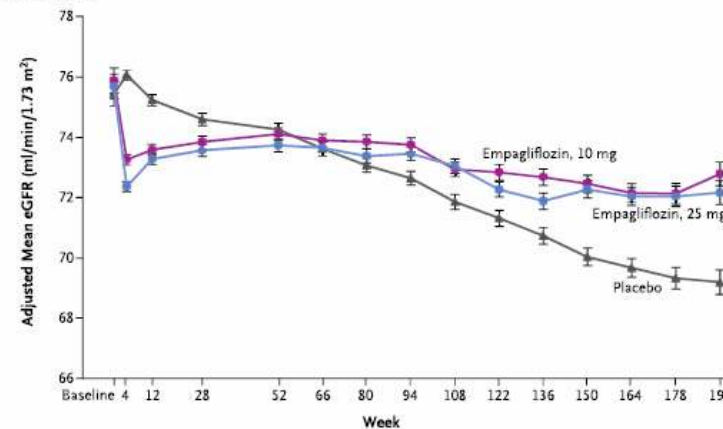
Shown are estimates of the probability of a first occurrence of a prespecified renal composite outcome of incident or worsening nephropathy (Panel A) and of a post hoc renal composite outcome (a doubling of the serum creatinine level, the initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease) (Panel B) among patients who received at least one dose of either empagliflozin or placebo. The inset in Panel B shows the data on an expanded y axis. Hazard ratios are based on Cox regression analyses. Because of the declining numbers of patients at risk, Kaplan–Meier curves have been truncated at 48 months.

Renal Outcome Measure	Empagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. with event/ no. analyzed (%)	rate/1000 patient-yr	no. with event/ no. analyzed (%)	rate/1000 patient-yr		
Incident or worsening nephropathy or cardiovascular death	675/4170 (16.2)	60.7	497/2102 (23.6)	95.9	0.61 (0.55–0.69)	<0.001
Incident or worsening nephropathy	525/4124 (12.7)	47.8	388/2061 (18.8)	76.0	0.61 (0.53–0.70)	<0.001
Progression to macroalbuminuria	459/4091 (11.2)	41.8	330/2033 (16.2)	64.9	0.62 (0.54–0.72)	<0.001
Doubling of serum creatinine level accompanied by eGFR of ≤ 45 ml/min/1.73 m ²	70/4645 (1.5)	5.5	60/2323 (2.6)	9.7	0.56 (0.39–0.79)	<0.001
Initiation of renal-replacement therapy	13/4687 (0.3)	1.0	14/2333 (0.6)	2.1	0.45 (0.21–0.97)	0.04
Doubling of serum creatinine level accompanied by eGFR of ≤ 45 ml/min/1.73 m ² , initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease	81/4645 (1.7)	6.3	71/2323 (3.1)	11.5	0.54 (0.40–0.75)	<0.001
Incident albuminuria in patients with a normal albumin level at baseline	1430/2779 (51.5)	252.5	703/1374 (51.2)	266.0	0.95 (0.87–1.04)	0.25

Figure 2. Risk Comparison for Seven Renal Outcomes.

All the analyses shown were performed with the use of Cox regression in patients who received at least one dose of either empagliflozin or placebo. All the analyses were prespecified except for the composite outcome of a doubling of the serum creatinine level, the initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease. The abbreviation eGFR denotes estimated glomerular filtration rate.

A Change in eGFR over 192 Wk



No. at Risk		Baseline	4	12	28	52	66	80	94	108	122	136	150	164	178	192
Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448	
Empagliflozin, 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513	
Empagliflozin, 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524	
No. in Follow-up Analysis		7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Stephen D. Wiviott, M.D., Itamar Raz, M.D., Marc P. Bonaca, M.D., M.P.H., Ofri Mosenzon, M.D., Eri T. Kato, M.D., M.P.H., Ph.D., Avivit Cahn, M.D., Michael G. Silverman, M.D., M.P.H., Thomas A. Zelniker, M.D., Julia F. Kuder, M.A., Sabina A. Murphy, M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Lawrence A. Leiter, M.D., [et al.](#), for the DECLARE-TIMI 58 Investigators*



Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Dapagliflozin (N = 8582)	Placebo (N = 8578)
Age — yr	63.9±6.8	64.0±6.8
Female sex — no. (%)	3171 (36.9)	3251 (37.9)
Body-mass index†	32.1±6.0	32.0±6.1
Median duration of type 2 diabetes (IQR) — yr	11.0 (6.0–16.0)	10.0 (6.0–16.0)
Glycated hemoglobin — %	8.3±1.2	8.3±1.2
Systolic blood pressure — mm Hg	135.1±15.3	134.8±15.5
Estimated glomerular filtration rate — ml/min/1.73 m ²	85.4±15.8	85.1±16.0
Established atherosclerotic cardiovascular disease — no. (%)	3474 (40.5)	3500 (40.8)
History of coronary artery disease — no. (%)	2824 (32.9)	2834 (33.0)
History of peripheral artery disease — no. (%)	522 (6.1)	503 (5.9)
History of cerebrovascular disease — no. (%)	653 (7.6)	648 (7.6)
History of heart failure — no. (%)	852 (9.9)	872 (10.2)

• 17 160 patients

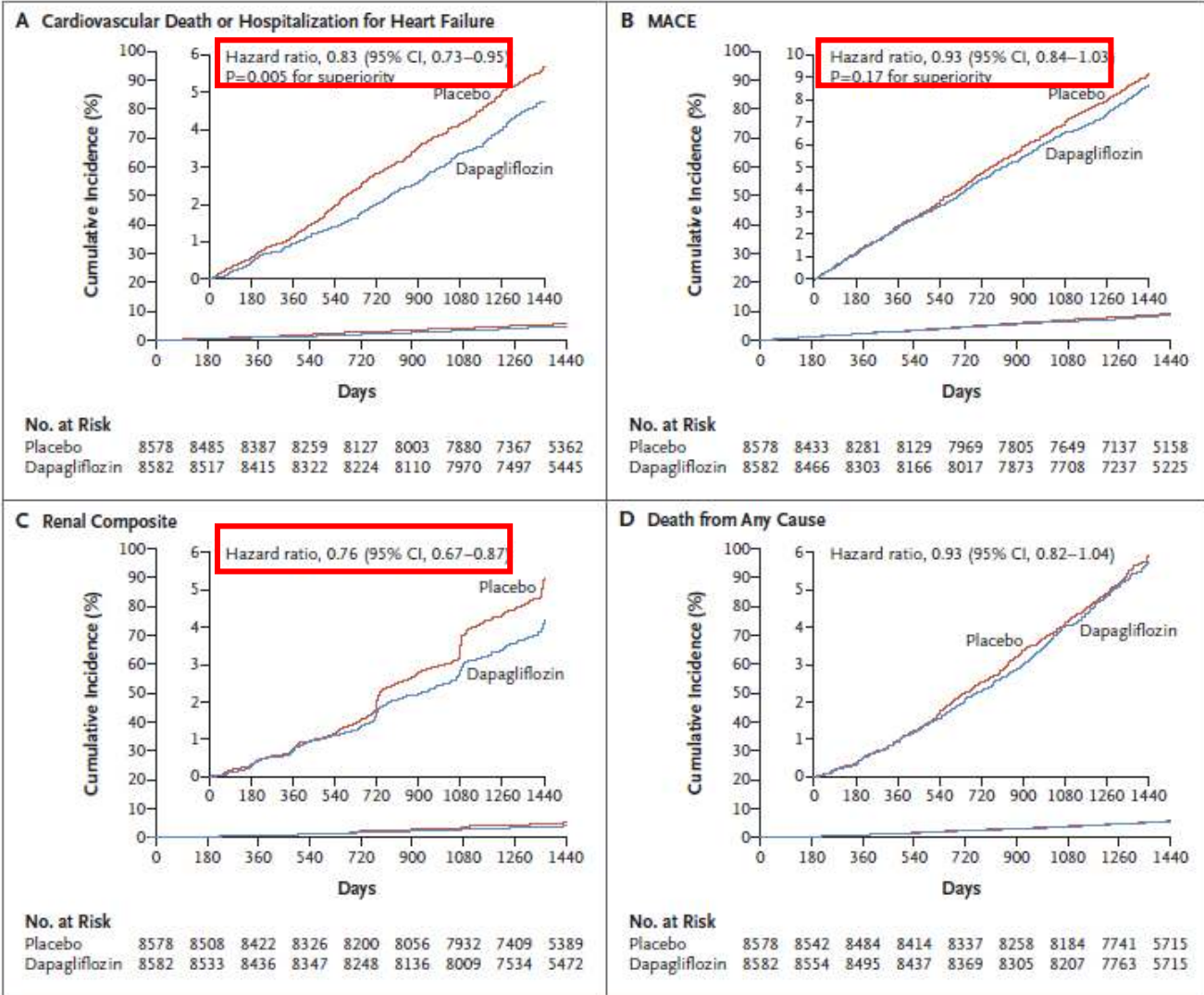


Figure 1. Major Cardiovascular and Renal Outcomes and Death from Any Cause.

Shown is the cumulative incidence of the two primary efficacy outcomes of cardiovascular death or hospitalization for heart failure (Panel A) and major adverse cardiovascular events (MACE), defined as cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke (Panel B). Dapagliflozin was noninferior to placebo with respect to the primary safety outcome of MACE (upper boundary of the 95% CI, <1.3; P<0.001 for noninferiority). Also shown is the cumulative incidence of the secondary efficacy outcomes of a renal composite ($\geq 40\%$ decrease in estimated glomerular filtration rate to <60 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area, new end-stage renal disease, or death from renal or cardiovascular causes) (Panel C) and death from any cause (Panel D). The inset in each panel shows the same data on an enlarged y axis.

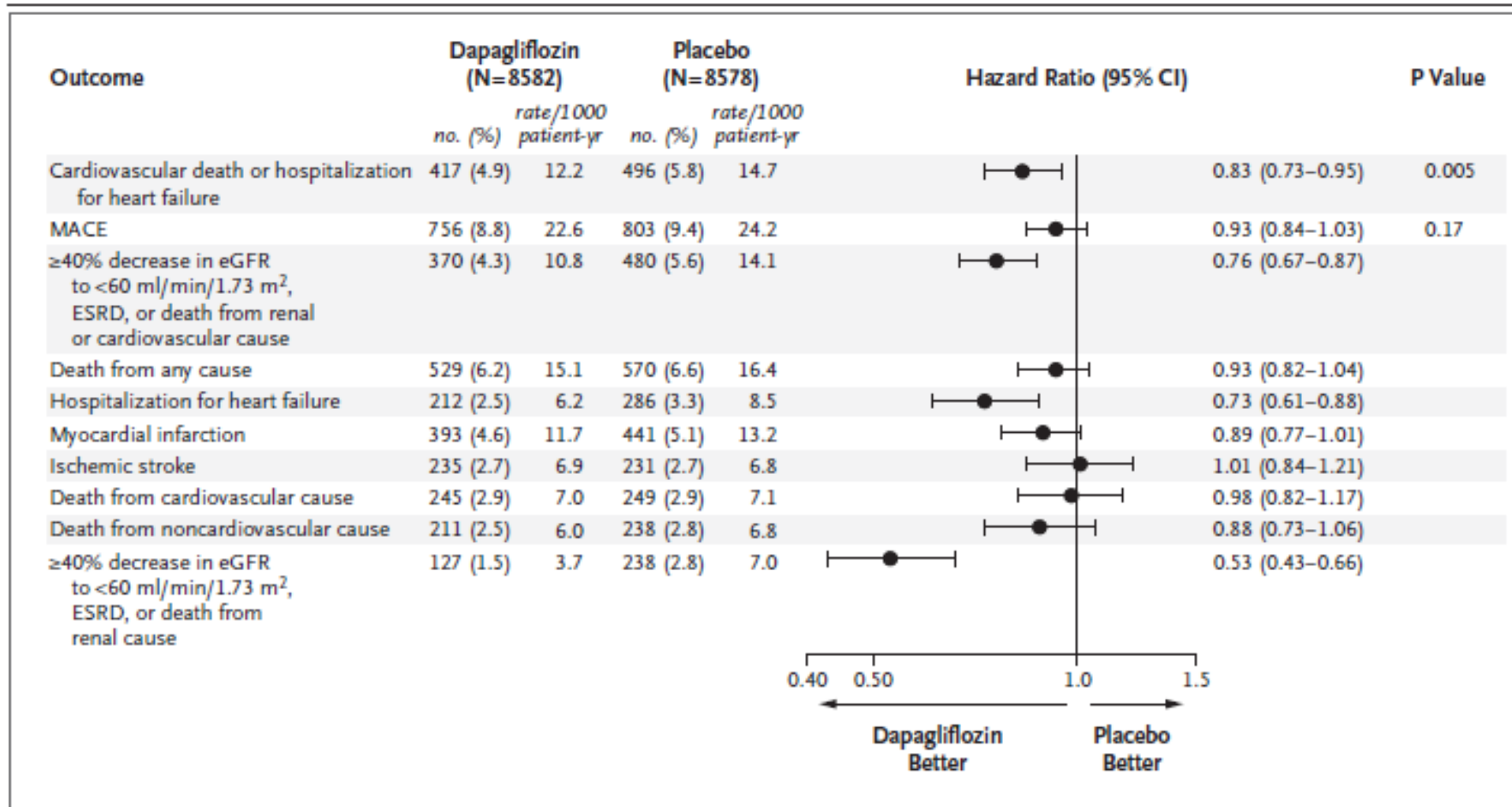


Figure 2. Key Efficacy Outcomes and Their Components.

Two-sided P values are shown for the two primary efficacy outcomes of cardiovascular death or hospitalization for heart failure and MACE. The abbreviation eGFR denotes estimated glomerular filtration rate, and ESRD end-stage renal disease.

iSGLT2

→ Amélioration du pronostic cardiovasculaire

→ Baisse du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque

→ Ralentissement de la progression de l'atteinte rénale

iSGLT2 – En pratique

- Forxiga[®] (dapagliflozine 5 et 10 mg)
- Xigduo[®] (dapagliflozine 5 mg + metformine 1000 mg)
- Jardiance[®] (empaglifozine 10 mg, 25 mg)
- Synjardy[®] (empaglifozine + Metformine)

- Voie orale, 1 prise par jour à n'importe quel moment de la journée (au cours ou en dehors du repas).
- Moins efficace en terme de réduction d'HbA1c en cas de DFG < 60 ml/min
- Dapaglifozine utilisable jusqu'à 25 ml/min (protection rénale)
- Empaglifozine 10 mg/jour utilisable jusqu'à 30 ml/min (IC)

Effets indésirables décrits:

Infections génitales (balanite, vulvovaginite), IU, rares cas de gangrène de Fournier

Amputation distales des MI: ttt non recommandé si atcd de plaie du pied

Hypotension/hypovolémie

IRA

Acidocétose (avec euglycémie) – Arrêt du ttt 3 jours avant chir sous AG et reprise après la période aigue.

- Les iSGLT2 exposent à un risque accru d'acidocétose. Si cet événement indésirable est rare et ne survient généralement que dans des circonstances favorisantes (insulinopénie sévère, période chirurgicale, sepsis...), les patients traités par iSGLT2 peuvent bénéficier du remboursement d'un système d'auto-surveillance de la cétonémie et de 10 électrodes par an. Lors de la prescription, une éducation thérapeutique spécifique doit être assurée par le prescripteur afin de permettre au patient de bien comprendre le contexte clinique de son utilisation et d'être en mesure, le moment venu, de mettre en œuvre la mesure de cétonémie capillaire et les mesures correctrices sur le plan thérapeutique.

Conclusion

- Notion de mémoire glycémique
- Individualisation des objectifs glycémiques
- Individualisation de la prise en charge thérapeutiques en fonction du risque cardiovasculaire ou rénal

Stratégie thérapeutique : reco SFD

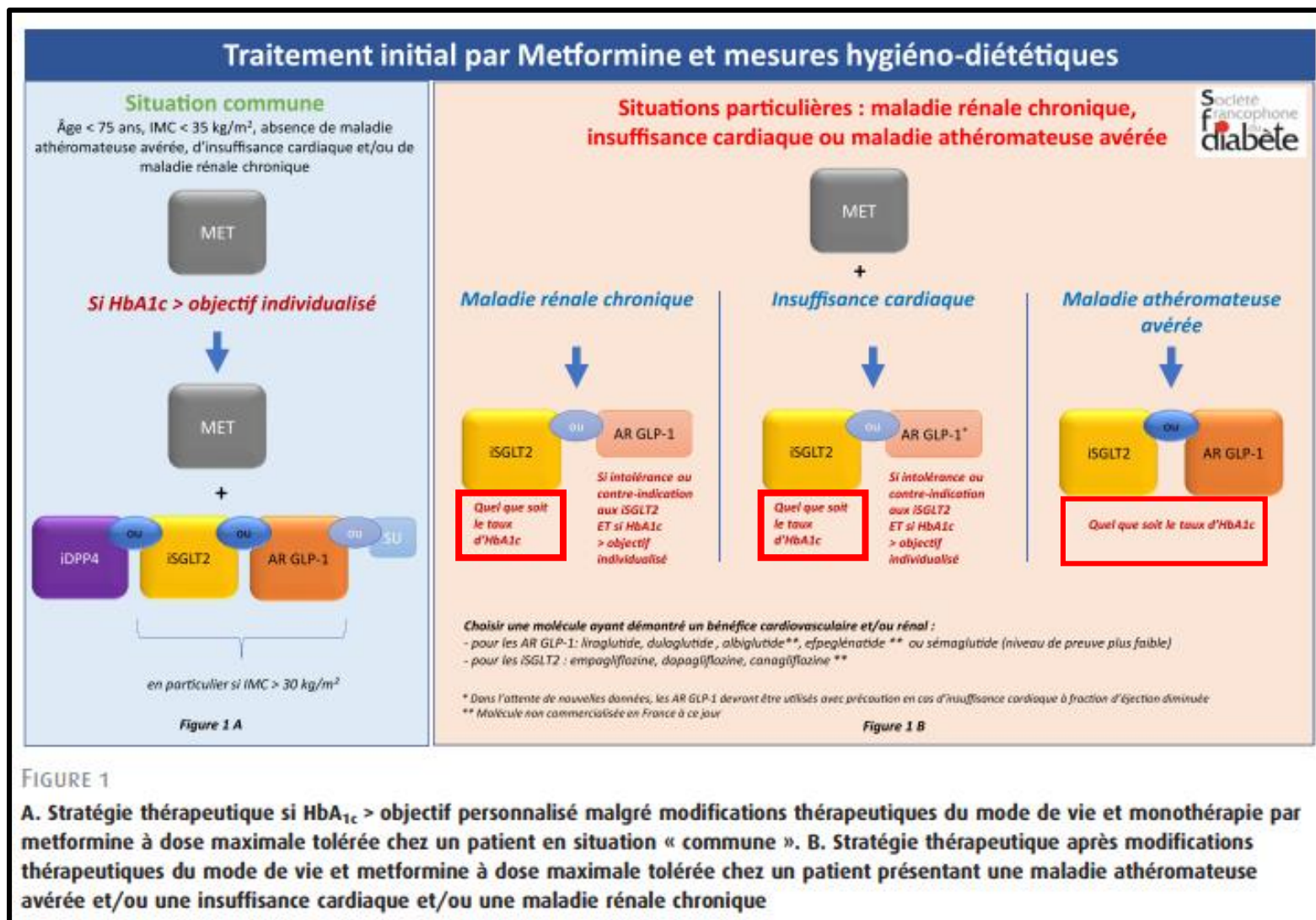


FIGURE 1

A. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée chez un patient en situation « commune ». B. Stratégie thérapeutique après modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée chez un patient présentant une maladie athéromateuse avérée et/ou une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique

Cas particuliers

- Insuffisance cardiaque
- **Metformine** en 1ere intention sauf si IC instable
- 2^e intention: **iSGLT2** (Dapa et Empa si FE réduite; Empa a montré une efficacité en cas de FE préservée)
- Si CI ou mauvaise tolérance aux iSGLT2 → **GLP-1 RA** (liraglutide, sémaglutide, dulaglutide). **A éviter si FE < 40 % car effet tachycardisant**
- Si utilisation d'un iDDP4: privilégier la Sitagliptine (sécurité démontrée). Eviter la Saxagliptine (augmentation du risque d'hospitalisation pour IC dans l'étude SAVORTIMI 53)

Cas particuliers

- IRC

DFG (ml/min/1,73m ²)	60-89 (IRC légère)	45-59 et 30-44 (IRC modérée)	15-29 (IRC sévère)	< 15 ou dialyse (IRC terminale)
Insuline	Green	Yellow	Yellow	Yellow
Exénatide	Green	Yellow	Red	Red
Exénatide retard	Green	Red	Red	Red
Liraglutide	Green	Green	Green	Red
Dulaglutide	Green	Green	Green	Red
Sémaglutide	Green	Green	Green	Red
Sitagliptine	Green	Green	**	**
Saxagliptine	Green	*	**	Red
Vildagliptine	Green	Yellow	Yellow	Yellow
Dapagliflozine £	Green	Green	Green	Red
Empagliflozine #	Green	Yellow	##	Red
Metformine	Green	Yellow	Red	Red
Acarbose	Green	Yellow	Red	Red
Répaglinide	Green	Green	Yellow	Yellow
Glimépiride	Green	Yellow	Red	Red
Gliclazide	Green	Green	Red	Red

- Pas de réduction de la dose
- Réduction de la dose
- Non indiqué

FIGURE 6

Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiant. * Forme commercialisée en France uniquement en combinaison avec 1 g de metformine. ** Forme non commercialisée en France. £ La dapagliflozine peut être utilisée à la dose de 10 mg jusqu'à un DFG de 25 mL/min/1,73 m². # L'empagliflozine peut être utilisée 1/ à la dose de 10 ou de 25 mg jusqu'à un DFG de 60 mL/mn/1,73 m² et 2/ à la dose 10 mg jusqu'à un DFG de 45 mL/mn/1,73 m² en l'absence de pathologie cardiovasculaire avérée et de 30 mL/min/1,73 m² en cas de pathologie cardiovasculaire avérée. ## L'empagliflozine peut être utilisée à la dose de 10 mg jusqu'à un DFG de 20 mL/min/1,73 m² en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée.

Merci pour votre attention