

Nouvel algorithme thérapeutique dans le diabète de type 2: de véritables outils de prévention cardiovasculaire et rénale, au-delà du pouvoir hypoglycémiant

Bruno Vergès

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

2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Conflits d'intérêts

Bruno Vergès

- **Au cours des 3 dernières années, j'ai reçu des honoraires pour conférences ou expertise par:**
 - Amgen, AstraZeneca, Lilly, Merck Sharp Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi et Recordati

2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Physiopathologie du Diabète de type 2:

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

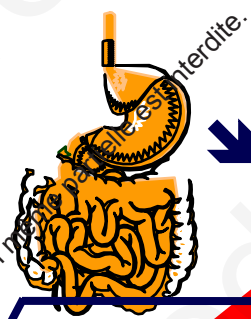
2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Attention

- Chez un patient diabétique de type 2, une des 2 anomalies physiopathologiques (insulinorésistance, déficit insulinosécrétion) peut **largement prédominer++**
- Il sera donc nécessaire de « **phénotyper** » le patient diabétique de type 2 afin de choisir le traitement optimal.

• Inhibiteur α -glucosidase



↘ Glycémie PP

• Metformine

• GLP-1 agonistes

• agonistes GLP1
• Inhibiteurs DPP4

Suspension en France depuis juillet 2011

↘ Glucagon

Réduction du déclin de la cel. β

Insulinorésistance

Insuline



déficit cel. β

↗ Sécrétion d'insuline

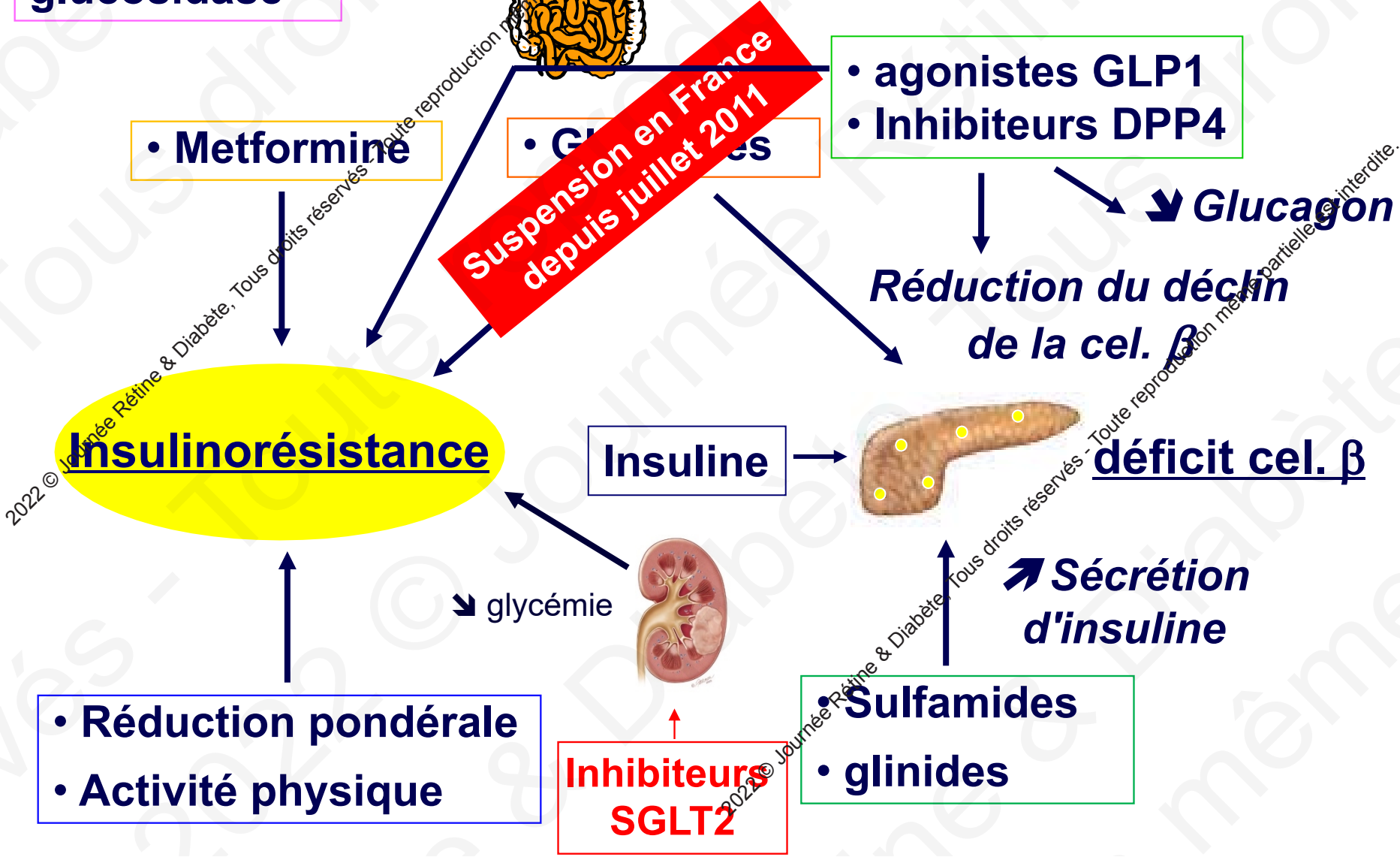
• Sulfamides
• glinides

Inhibiteurs SGLT2



↘ glycémie

• Réduction pondérale
• Activité physique



© 2022 Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© 2022 Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Parmi les traitements anti-diabétiques, 2 classes thérapeutiques ont fait la preuve:

→ de bénéfiques cardiovasculaires

→ de bénéfiques rénaux

Indépendamment de leur effet hypoglycémiant

2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Agonistes GLP-1

- ↗ **sécrétion d'insuline de façon glucose- dépendante**
- ↘ **sécrétion de glucagon de façon glucose- dépendante**
- ↘ **Poids** et ↘ **résistance à l'insuline**
- **En injection sous-cutanée**: forme quotidienne (liraglutide/Victoza®) ou hebdomadaire (dulaglutide/Trulicity®; semaglutide/ Ozempic®)
- **Pas d'hypoglycémies (directement)**
- **Attention**: en cas d'utilisation avec sulfamides, glinides ou insuline: risque d'**hypoglycémies** (dans ces situations, avis spécialisé requis)

2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Agonistes GLP-1: bénéfice cardio-vasculaire

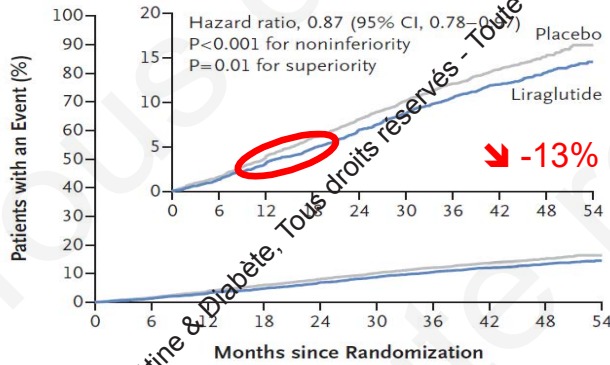
LEADER **Liraglutide**

SUSTAIN-6 **Semaglutide**

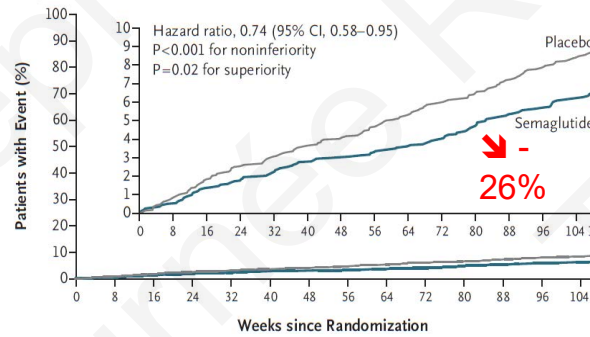
REWIND **Dulaglutide**

Temps de survie du 1^{er} évnt CV sévère:
décès CV, IDM non mortel, AVC non mortel

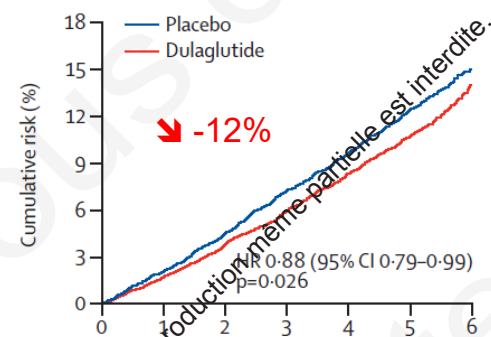
A Primary Outcome



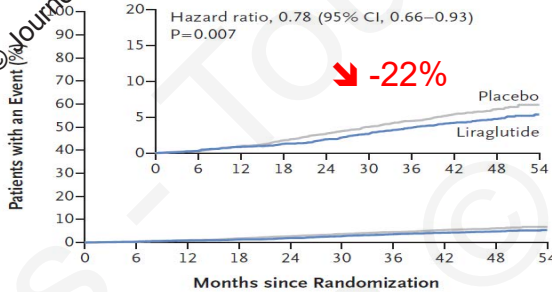
A Primary Outcome



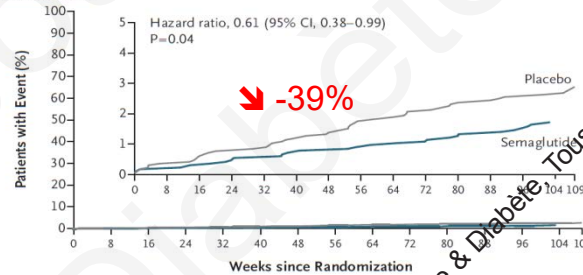
A Composite cardiovascular outcome



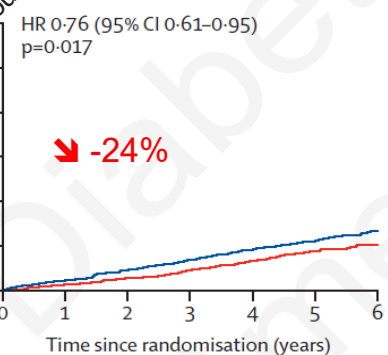
B Death from Cardiovascular Causes



C Nonfatal Stroke



D Non-fatal stroke



↓ -15% mort. Glob
↓ -14% IDM

Gerstein et al. Lancet . 2019 ;394: 121-130

Marso et al. N Engl J Med 2016;375:311-22

Marso et al. NEJM.org. September 16, 2016

2022 © Journée Rétime & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Agonistes GLP-1

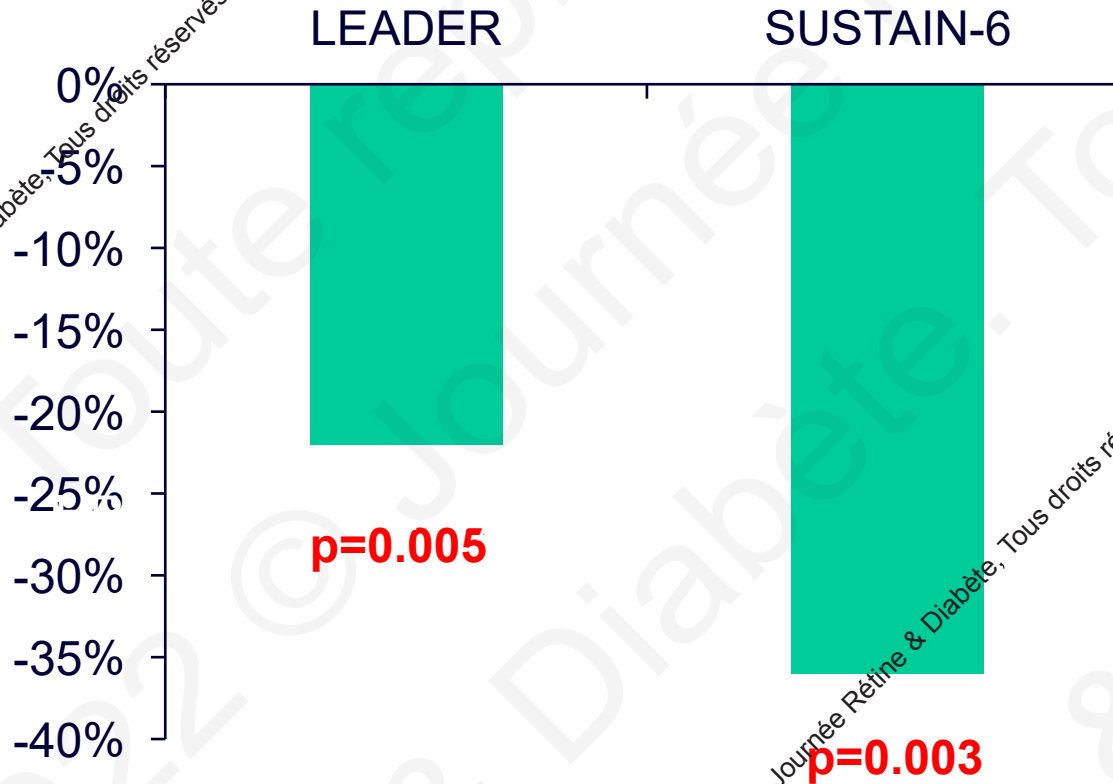
En résumé, les agonistes GLP-1 ↘ morbi-mortalité CV
par ↘ des accidents athérosclérotiques (IDM, AVC)

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

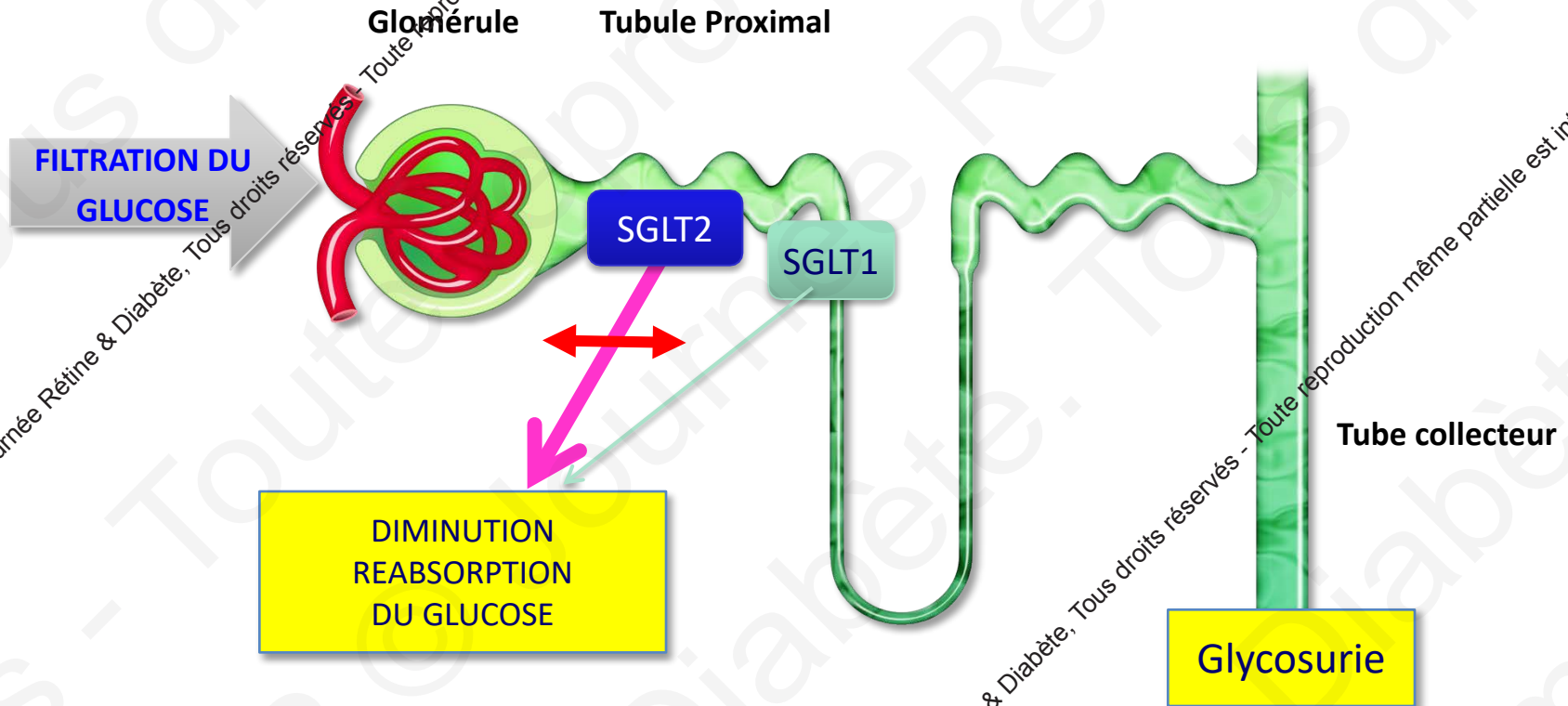
Agonistes GLP-1

Néphropathie (survenue macroalbuminurie doublement créatinine and DGF ≤ 45 ml/mn, greffe ou dialyse, décès d'origine rénale)



2022 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

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:

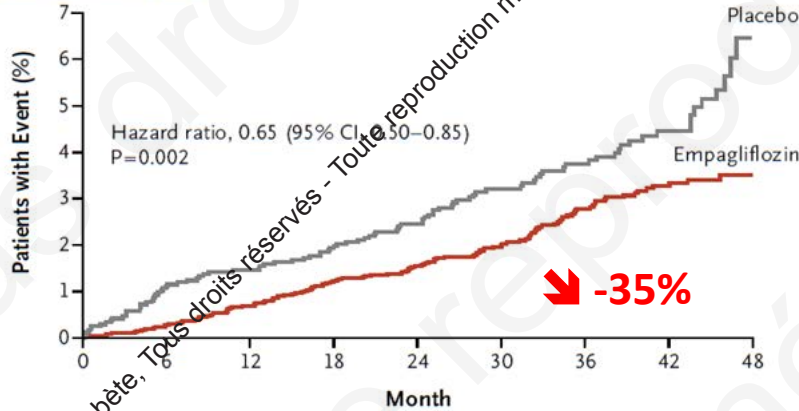
- ↘ HbA1c: entre 0,7% et 1,0%,
- ↘ poids: entre 2,0 et 3,7 kg

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Inhibiteurs SGLT2: bénéfiques CV

D Hospitalization for Heart Failure

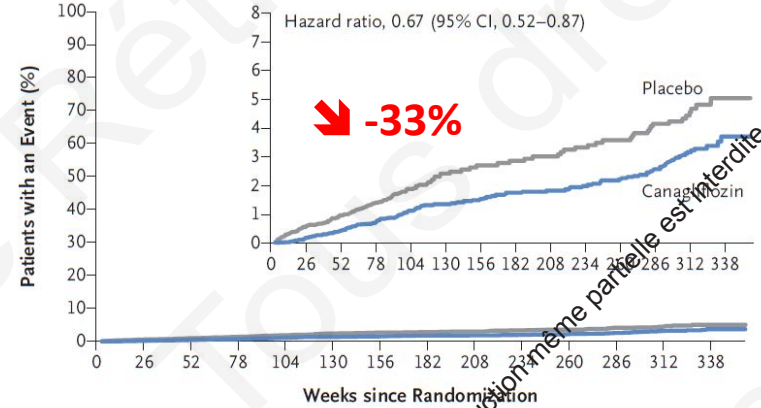
EMPA-REG OUTCOME



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

A Hospitalization for Heart Failure

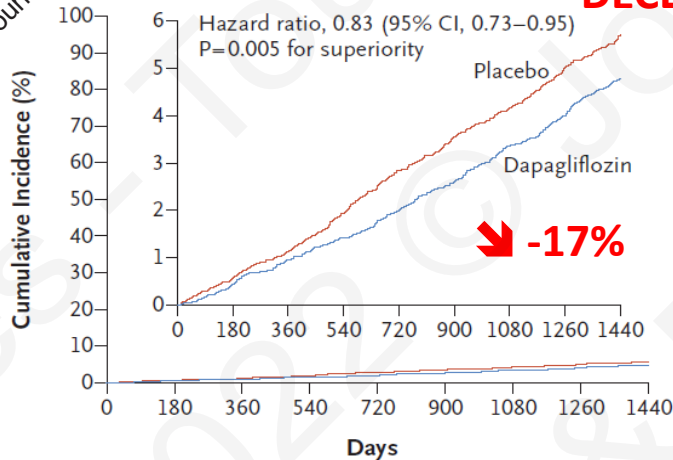
CANVAS



No. at Risk	0	26	52	78	104	130	156	182	208	234	260	286	312	338
Placebo	4347	4267	4198	4123	3011	1667	1274	1236	1210	1180	1158	829	233	
Canagliflozin	5795	5732	5653	5564	4437	3059	2643	2610	2572	2540	2498	2451	1782	490

A Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure

DECLARE TIMI



No. at Risk	0	180	360	540	720	900	1080	1260	1440
Placebo	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362
Dapagliflozin	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445

➡ Morbi-mortalité CV essentiellement due à la ➡ **insuffisance cardiaque**

N Engl J Med 2015;373:2117-28

Neal et al. N Engl J Med 2017; 377:644-657

Wiviott et al. N Engl J Med 2019; 380:347-357

Inhibiteurs SGLT2

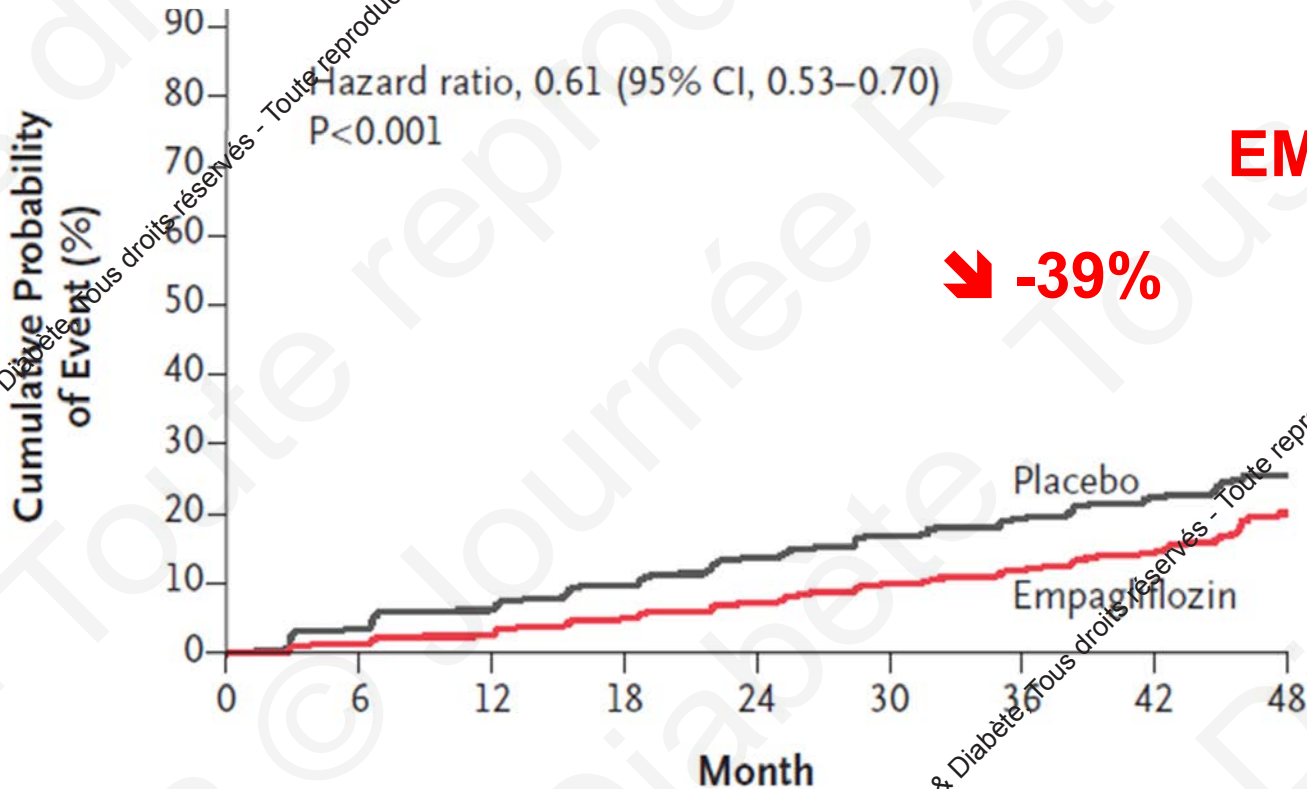
En résumé, les inhibiteurs SGLT2 ↘ morbi-mortalité CV par ↘ des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

La réduction de l'insuffisance cardiaque sous iSGLT2 est aussi observée:

- **Chez les non-diabétiques**
- **Dans l'insuffisance cardiaque à FE préservée**

Bénéfice rénal des iGLT2

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



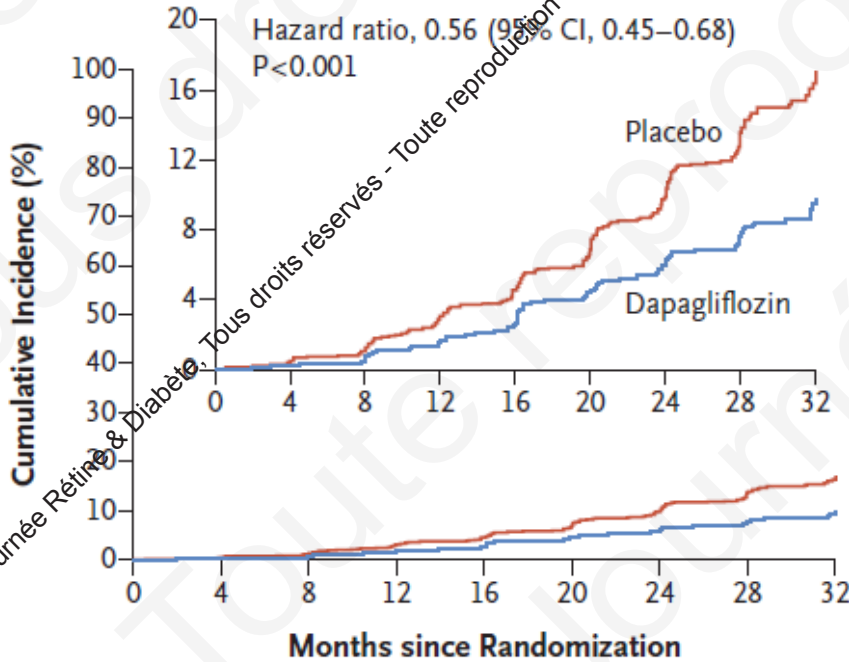
No. at Risk

Empagliflozin	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290
Placebo	2061	1946	1836	1703	1430	1016	833	521	106

Wanner et al. N Engl J Med 2016;375:323-34.

Bénéfice rénal des iGLT2

B Renal-Specific Composite Outcome



- La dapagliflozine **↓** de **44%** l'objectif rénal principal (**↓** DFG \geq 50%, insuf rénale terminale, DC d'origine rénale)

- **Observé chez diabétiques et non- diabétiques**

Type 2 diabetes

Yes	152/1455	229/1451	0.64 (0.52–0.79)
No	45/697	83/701	0.50 (0.35–0.72)

- Le bénéfice rénal des **iSGLT2** apparaît **supérieur** à celui des agonistes **GLP-1**.

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

METFORMINE

ATCD CV Athéromateux

**Agoniste GLP-1 avec
bénéfice CV démontré**

±

Inh SGLT2

Avis spécialisé **hautement souhaitable** si association avec SU, glinides ou insuline ++

Insuf card ou néphropathie

Inh SGLT2

**Si non toléré ou
HbA1c non à
l'objectif**

**Agoniste GLP-1 avec
bénéfice CV démontré**

Précautions avec ces « nouveaux » anti-diabétiques

- **Agonistes GLP-1** :
- Contre-indiqués en cas d'ATCD de pancréatite
- Pas d'association avec inhibiteurs DPP4
- Effets 2^{aires} : Gastro-intestinaux (nausées, vomissement, diarrhée)
- **SGLT2 inhibitors**:
- Effets 2^{aires} : mycoses uro-génitales
- Effets 2^{aires} : acido-cétoses (situations péri-chirurgicale, jeûne prolongé)
- Contre-indication: diabète de type 1
- Avec agonistes GLP-1 et inhibiteurs SGLT2, risque **d'hypoglycémies** quand prescrits associés à l'**insuline** ou aux **insulino-sécrétagogues** (sulfamides, glinides) ++. Collaboration avec **diabétologues** recommandée dans ces situations.

Conclusion

- Les **agonistes GLP-1** et les **inhibiteurs SGLT2**, agents antidiabétiques, ont un effet cardiovasculaire favorable:
 - les **agonistes GLP-1** diminuent le risque **d'évts CV athéromateux** (SCA, AVC).
 - les **inhibiteurs SGLT2** réduisent le risque **d'insuf. cardiaque**.
- Les 2 classes thérapeutiques (aGLP-1, iSGLT2) diminuent l'aggravation de la néphropathie, avec un effet supérieur des iSGLT2.
- Les effets bénéfiques des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque et la néphropathie sont aussi observés chez les patients non diabétiques.
- Le profil cardiovasculaire ou rénal d'un patient diabétique pourra orienter le choix thérapeutique vers l'une de ces classes thérapeutiques. Mais, il sera toujours nécessaire dans le choix d'un traitement du diabète de type 2 de prendre en considération le **profil métabolique** du patient.