



Comment le cardiologue doit-il prendre en charge le patient diabétique de type 2 ?

ACCA

~~Samedi 04 avril 2020~~

Samedi 12 septembre 2020

Nice



François Diévert

Elsan Clinique Villette

Dunkerque

Conflits d'intérêts



Honoraires pour conférences :

Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer Pharma, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis france, Servier

Honoraires pour conseils:

Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Novo Nordisk

Diabète de type 2 : le message clef en 2020

Un traitement qui diminue la glycémie

ne peut pas être jugé uniquement sur cet effet

qui n'est qu'un de ses effets

Fiche mémo

Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

Janvier 2013

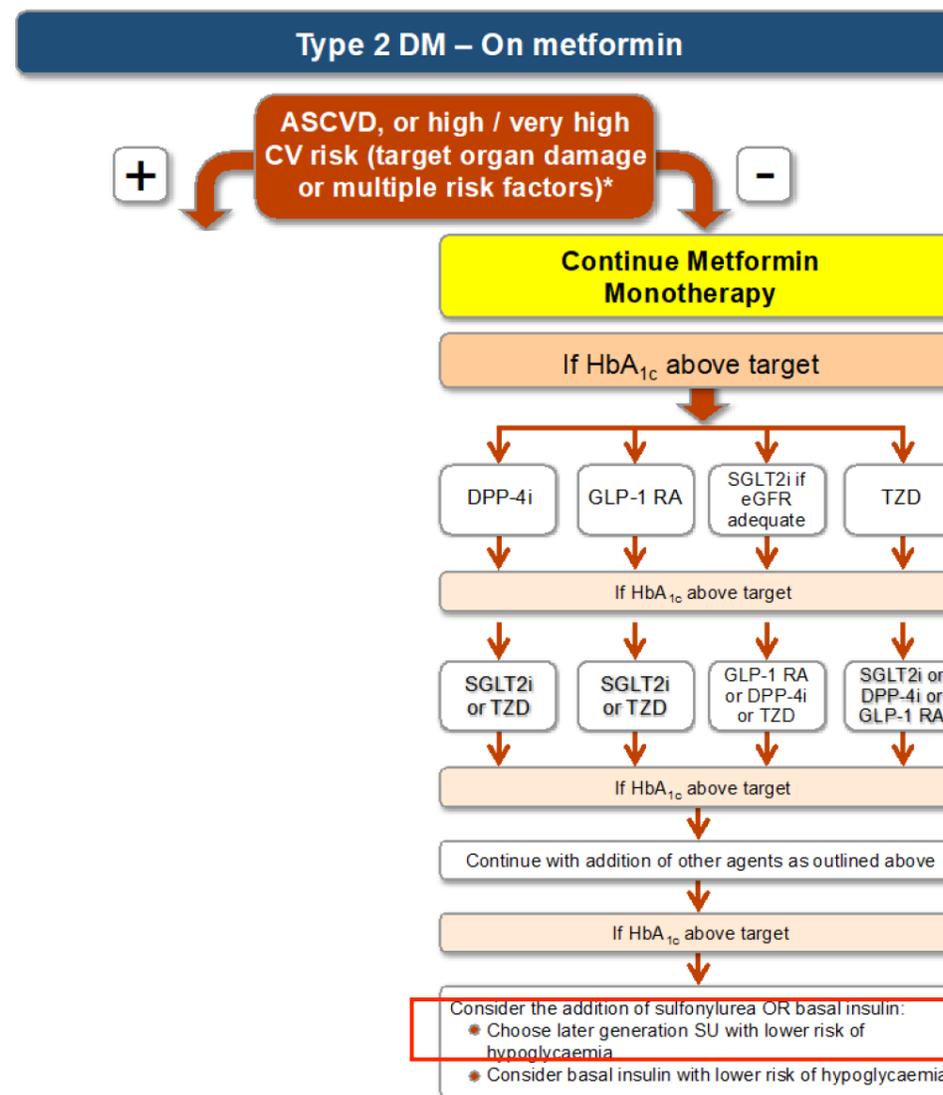
- La metformine est le médicament de première intention en monothérapie.
- L'association metformine + sulfamide est la bithérapie à privilégier.

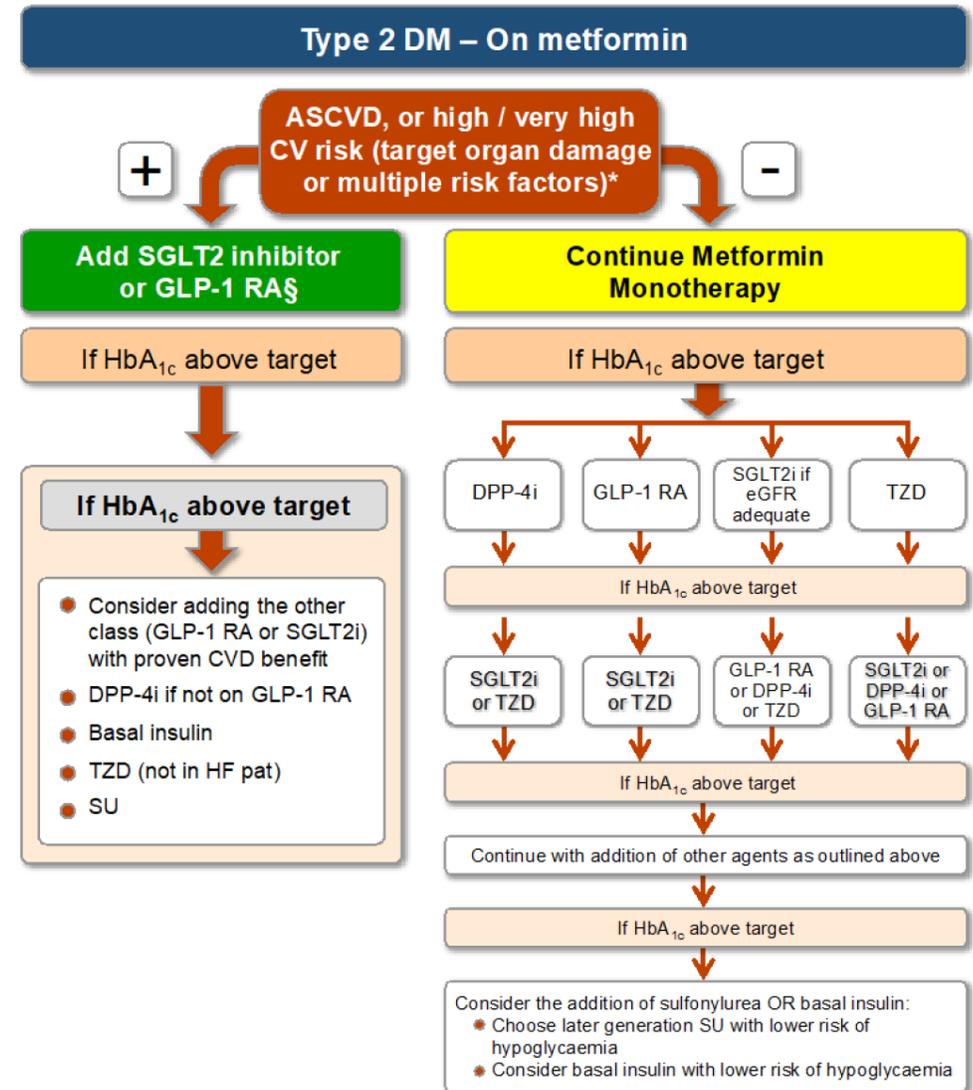


2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

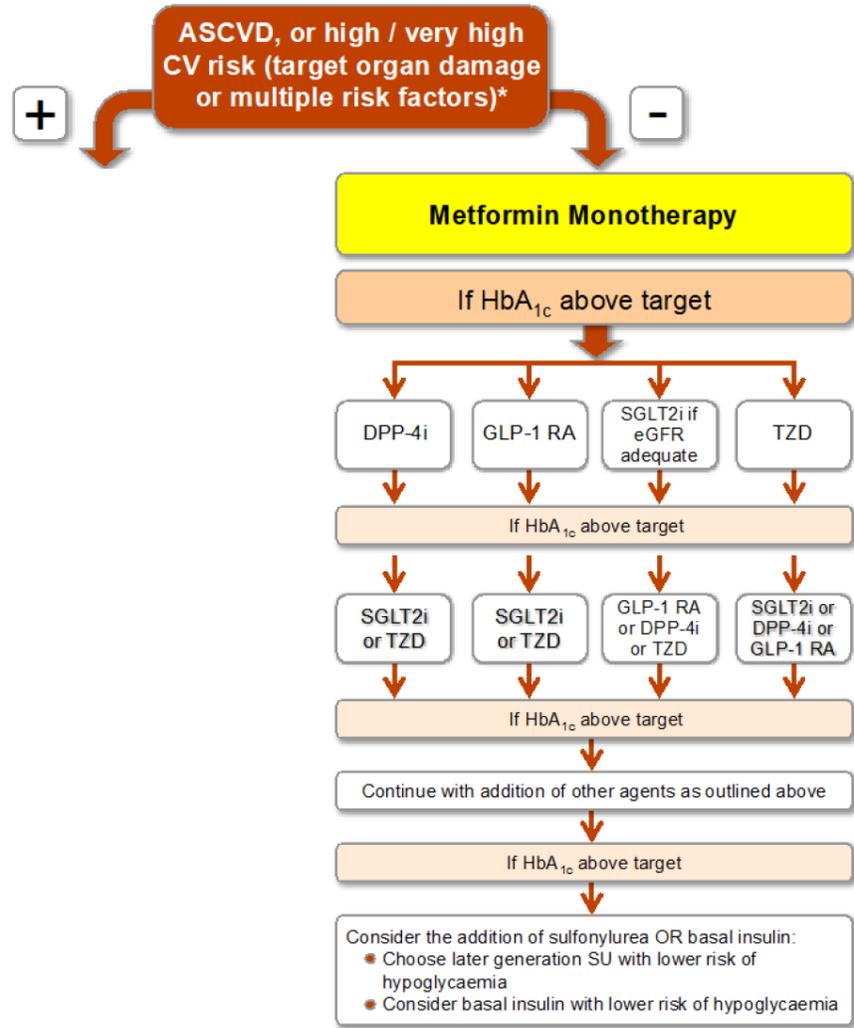
The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Authors/Task Force Members: Francesco Cosentino* (ESC Chairperson) (Sweden), Peter J. Grant* (EASD Chairperson) (United Kingdom), Victor Aboyans (France), Clifford J. Bailey¹ (United Kingdom), Antonio Ceriello¹ (Italy), Victoria Delgado (Netherlands), Massimo Federici¹ (Italy), Gerasimos Filippatos (Greece), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Tina Birgitte Hansen (Denmark), Heikki V. Huikuri (Finland), Isabelle Johansson (Sweden), Peter Jüni (Canada), Maddalena Lettino (Italy), Nikolaus Marx (Germany), Linda G. Mellbin (Sweden), Carl J. Östgren (Sweden), Bianca Rocca (Italy), Marco Roffi (Switzerland), Naveed Sattar¹ (United Kingdom), Petar M. Seferović (Serbia), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Paul Valensi (France), David C. Wheeler¹ (United Kingdom)

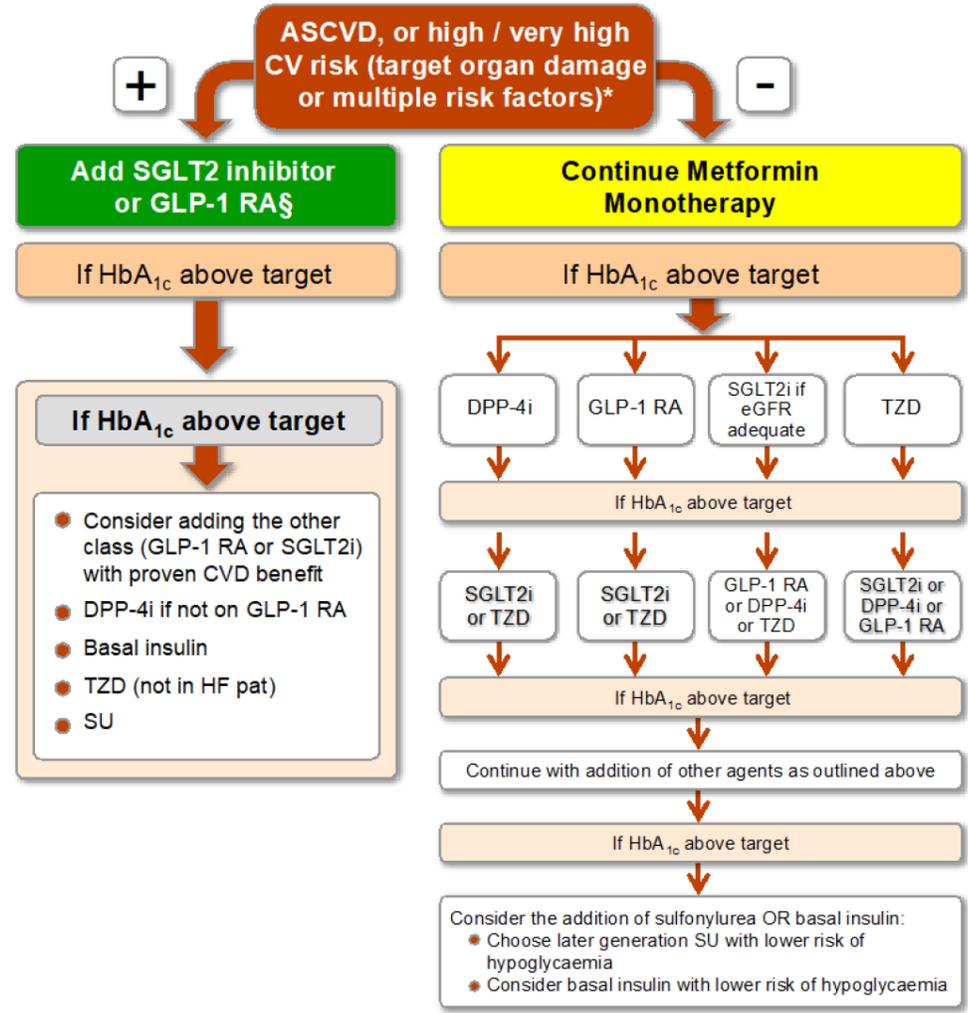




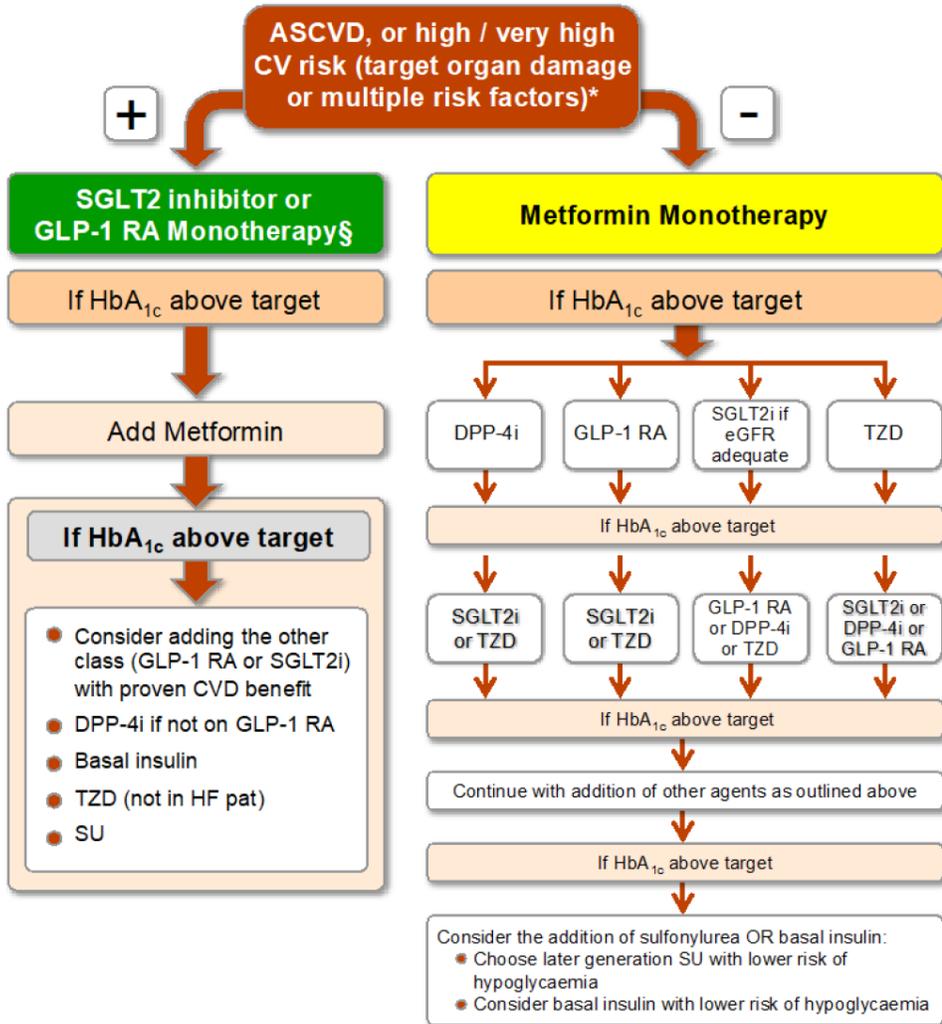
Type 2 DM - Drug naïve patients



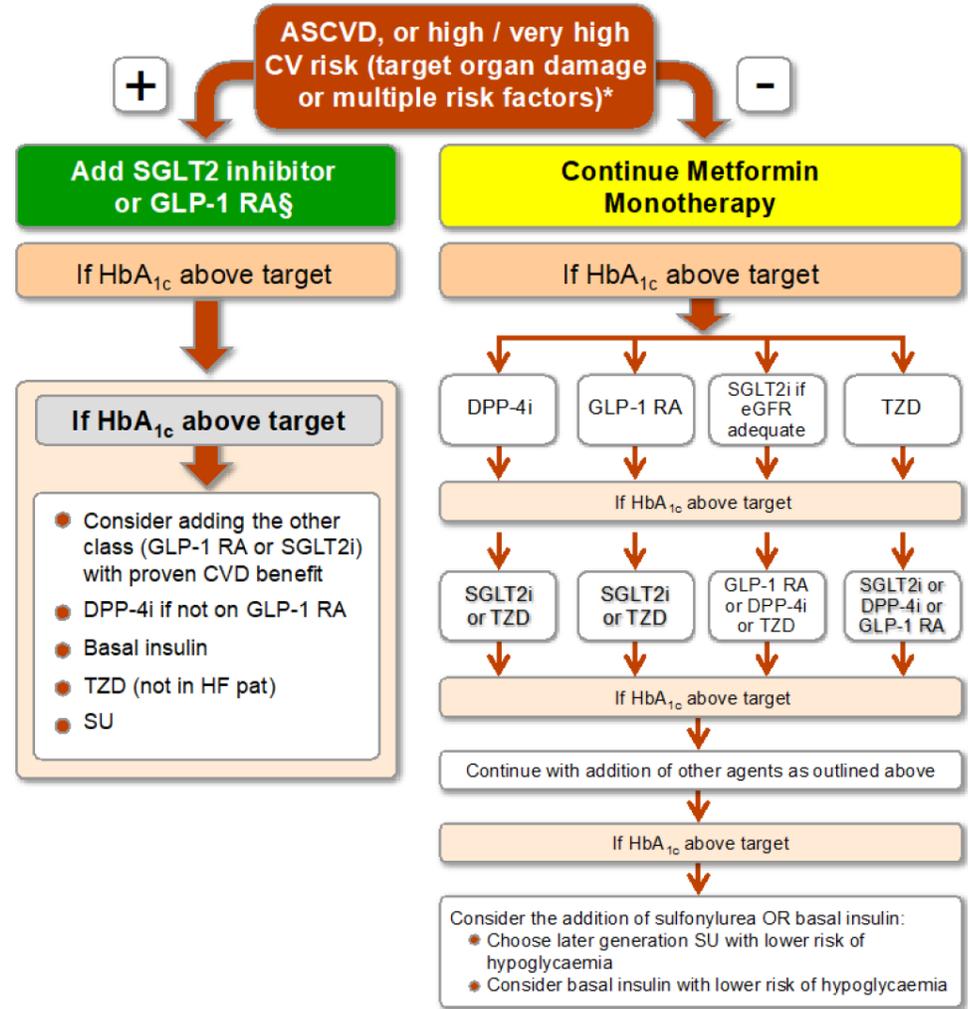
Type 2 DM – On metformin



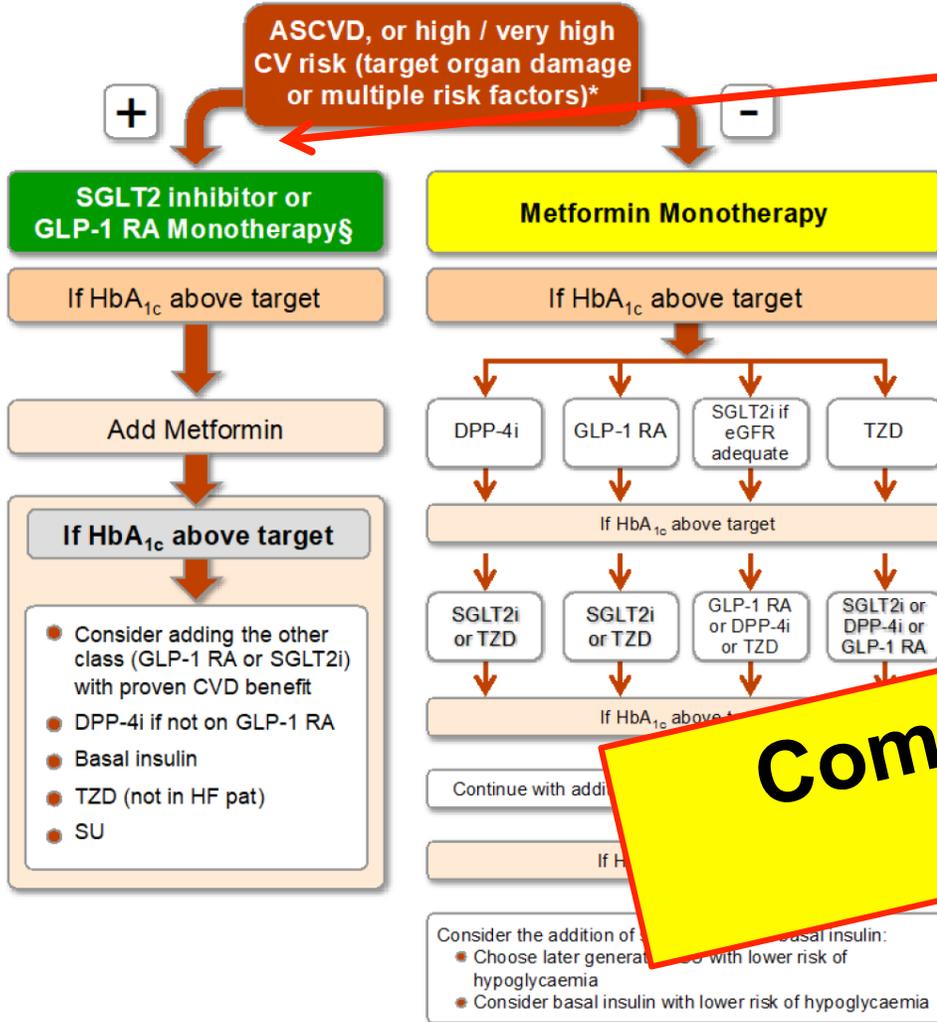
Type 2 DM - Drug naïve patients



Type 2 DM – On metformin



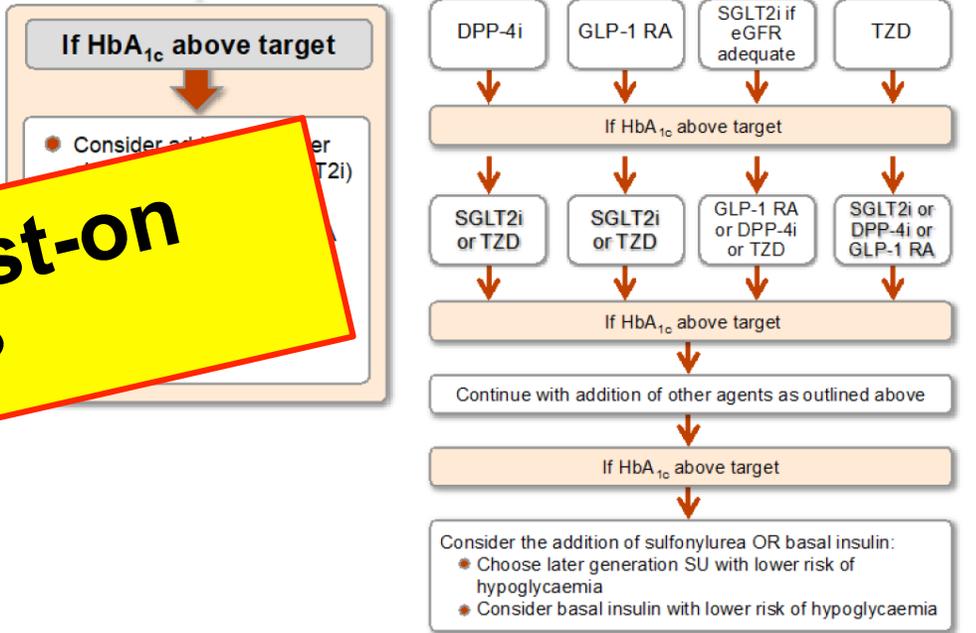
Type 2 DM - Drug naïve patients



Chez les diabétiques à haut risque non traités par métformine Il faut débiter le traitement par un AR-GLP1 ou une gliflozine Puis adapter le reste du traitement en fonction de l'HbA1c



Comment en est-on arrivé là ?



Actualité CV du traitement du diabète de type 2

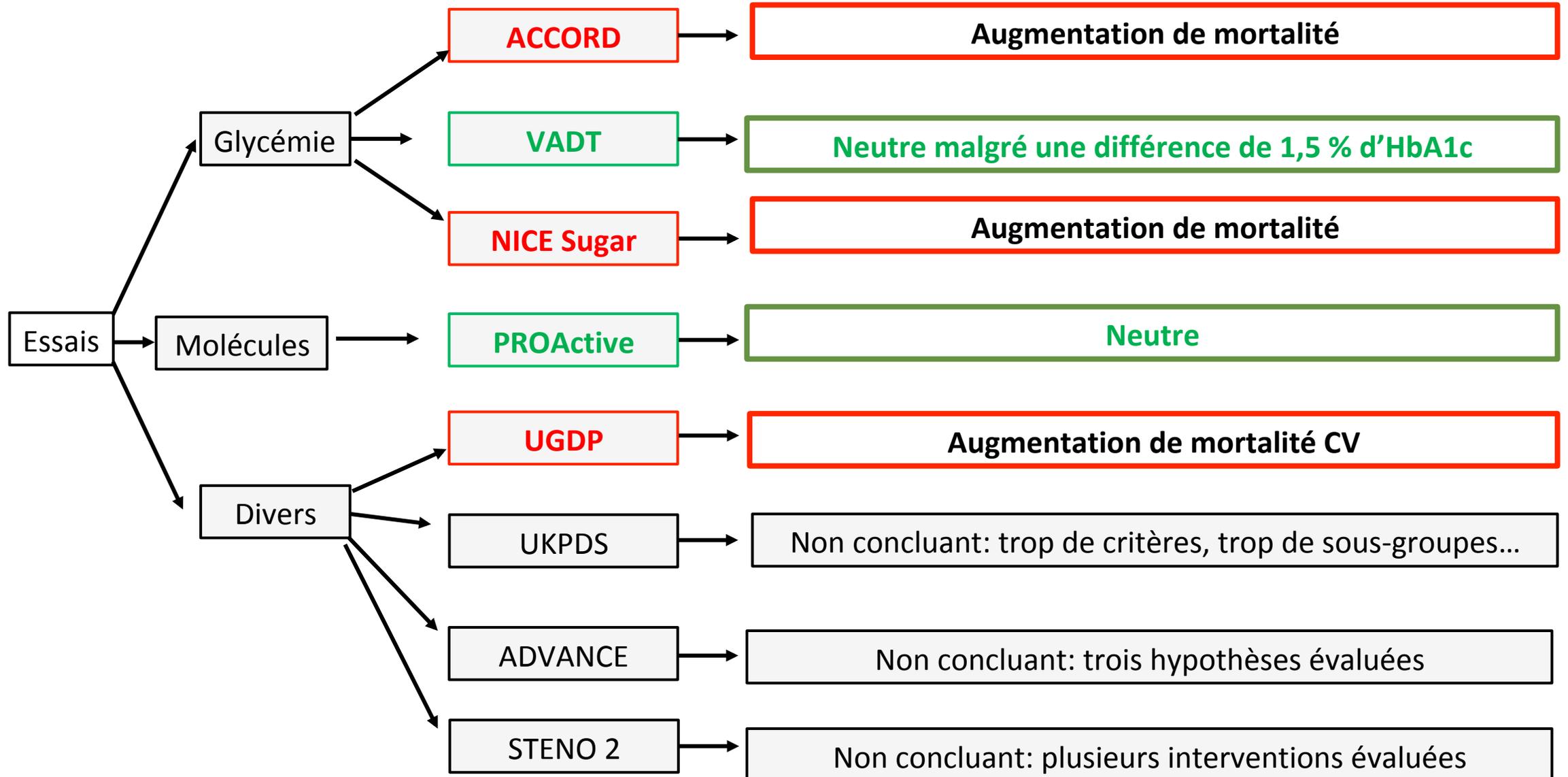
- Ce qui a changé
 - **Avant 2008**
 - Depuis 2008
 - Synthèse 2020

Avant 2008

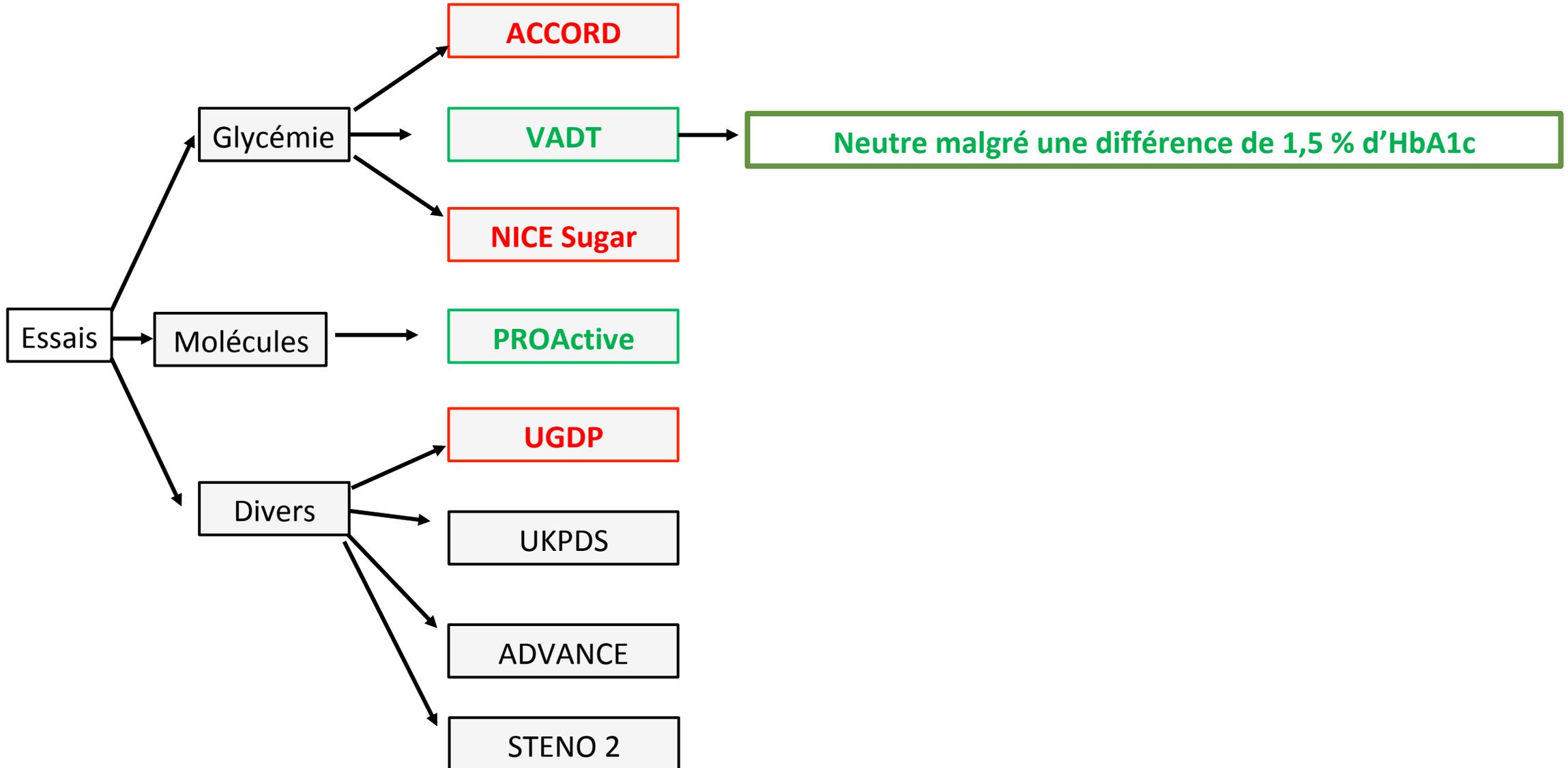
Médicaments du diabète ou baisse de la glycémie

- Aucune preuve d'une amélioration du pronostic vital ou cardiovasculaire
- Aucune preuve d'une amélioration du pronostic microvasculaire
- Aucune preuve du bénéfice à long terme
- Aucune preuve du bénéfice à traiter précocement

Jusqu'à 2008



Jusqu'à 2008



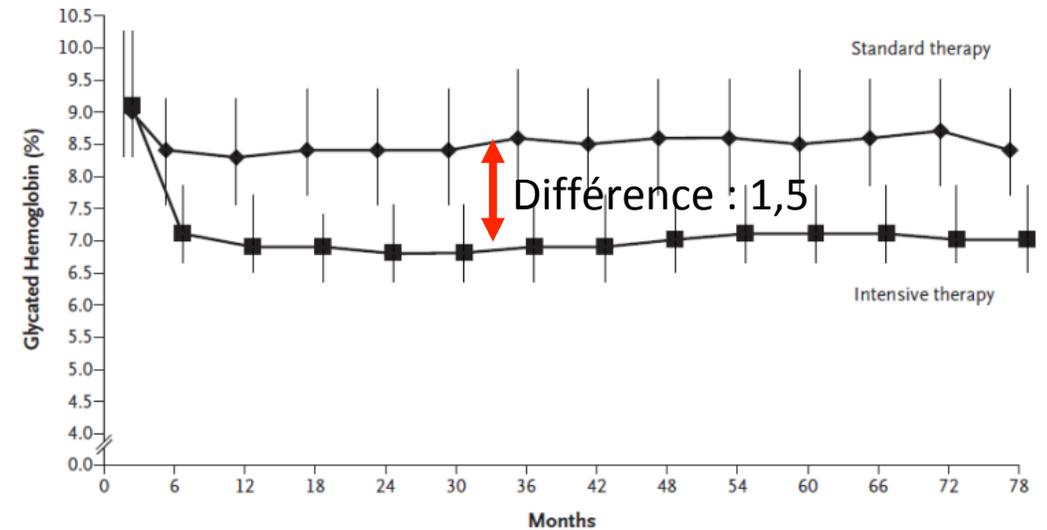
ORIGINAL ARTICLE

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*

RESULTS

The median follow-up was 5.6 years. Median glycated hemoglobin levels were 8.4% in the standard-therapy group and 6.9% in the intensive-therapy group. The primary

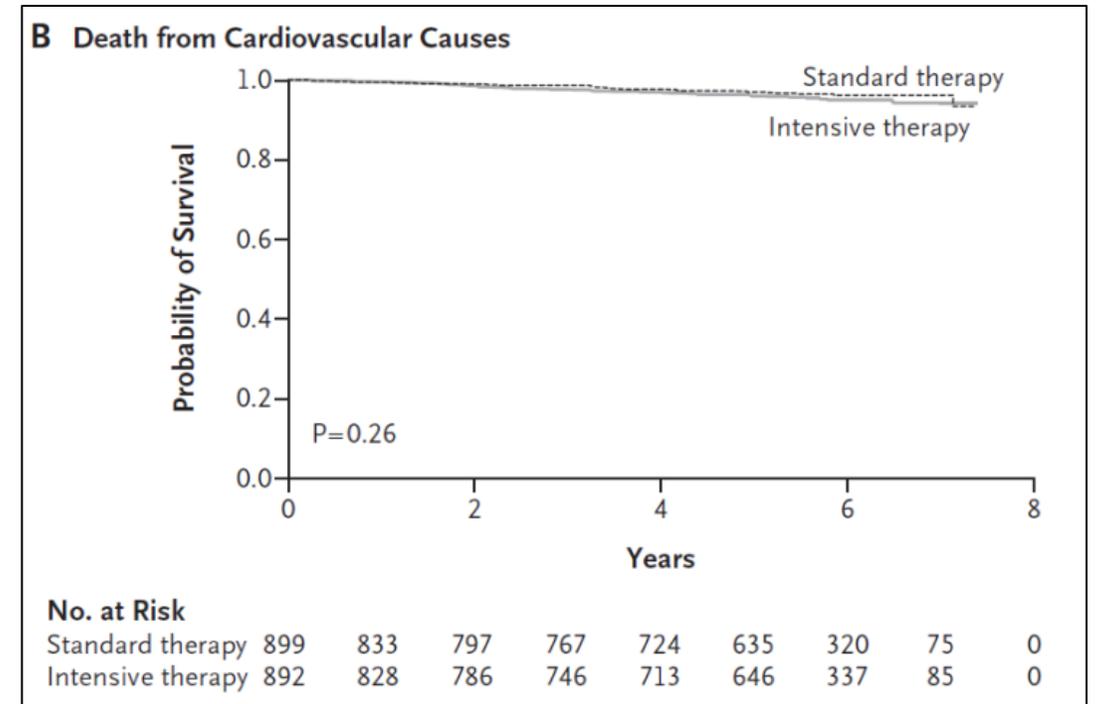
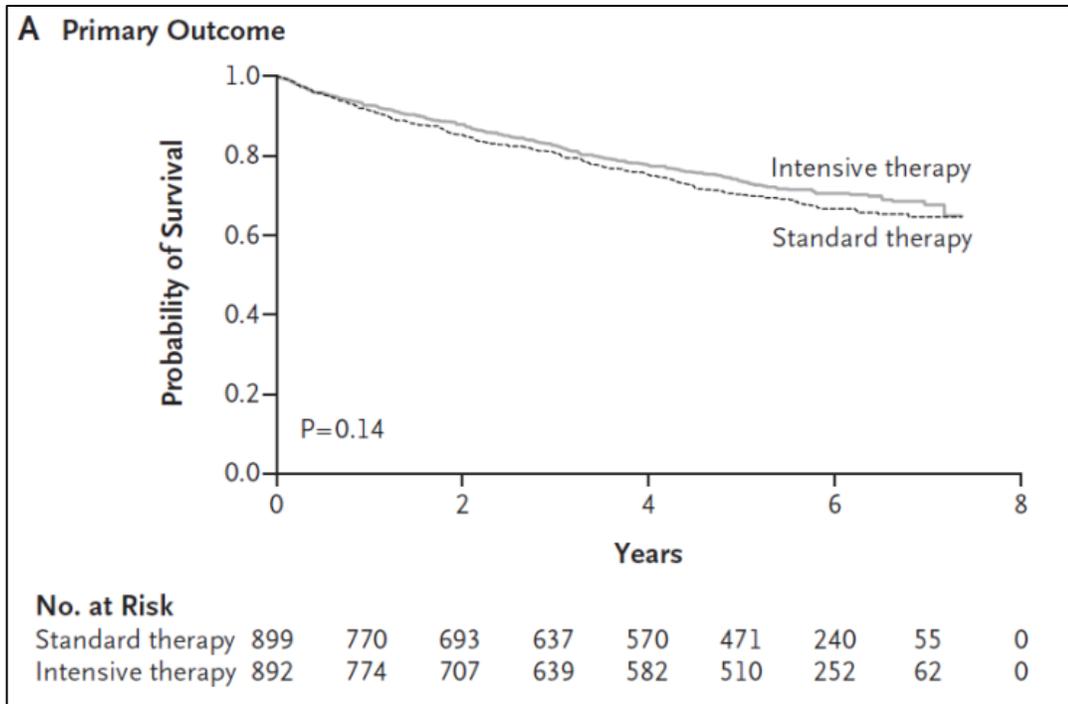


No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Standard therapy	899	811	812	759	760	727	727	707	688	667	644	472	329	225
Intensive therapy	892	801	805	763	754	729	706	692	668	661	639	489	340	223

Figure 2. Changes in Median Glycated Hemoglobin Levels from Baseline through 78 Months.

The vertical bars represent interquartile ranges.

VADT : résultats événements **macrovasculaires**



Critère primaire : IDM, AVC, décès CV,
insuffisance cardiaque,
chirurgie pour maladie vasculaire,
maladie coronaire inopérable,
amputation pour gangrène ischémique

VADT : résultats événements microvasculaires

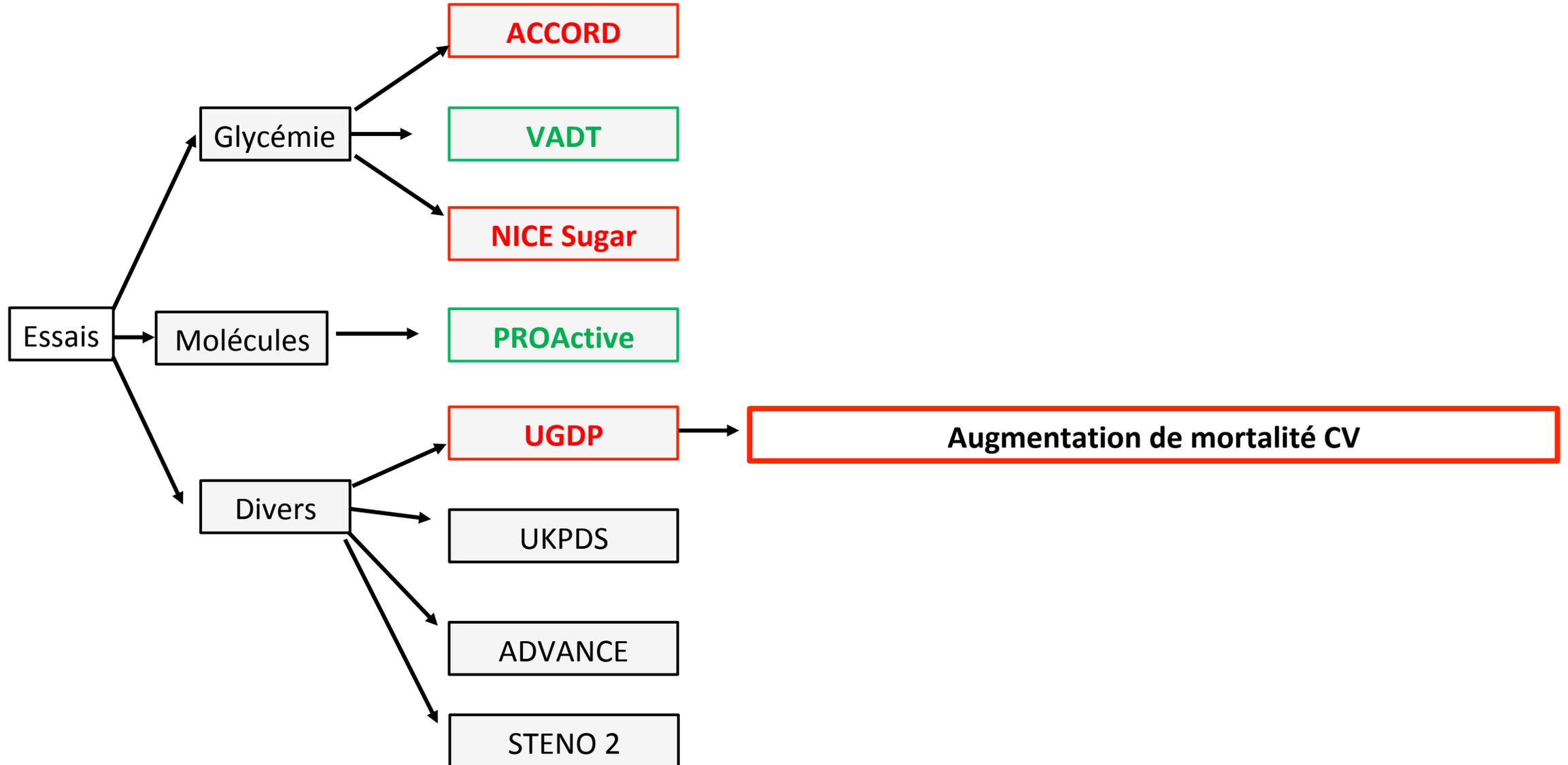
Table 3. Microvascular Outcomes.*

Outcome	Standard Therapy (N=899) no./total no. (%)	Intensive Therapy (N=892) no./total no. (%)	P Value†
Ophthalmologic disorder			
Cataract surgery			
Any	139/772 (18.0)	144/769 (18.7)	0.71
New	73/719 (10.2)	83/718 (11.6)	0.39
Photocoagulation			
Any	121/772 (15.7)	119/769 (15.5)	0.91
New	66/746 (8.8)	50/719 (7.0)	0.18
Vitrectomy			
Any	34/772 (4.4)	36/769 (4.7)	0.79
New	24/804 (3.0)	26/785 (3.3)	0.71
Retinopathy‡			
Progression to proliferative disease	16/399 (4.0)	23/406 (5.7)	0.27
Progression to clinically significant macular edema	17/361 (4.7)	12/371 (3.2)	0.31
Increase of 2 steps in severity of disease	88/399 (22.1)	69/406 (17.0)	0.07
New onset	66/135 (48.9)	54/128 (42.2)	0.27

Table 3. Microvascular Outcomes.*

Outcome	Standard Therapy (N=899) no./total no. (%)	Intensive Therapy (N=892) no./total no. (%)	P Value†
Nephropathy			
Serum creatinine			
Doubling of level	78/884 (8.8)	78/882 (8.8)	0.99
>3 mg/dl (265 µmol/liter)	16/884 (1.8)	18/882 (2.0)	0.72
Glomerular filtration rate <15 ml/min	11/884 (1.2)	7/882 (0.8)	0.35
Change in albumin level			
From normal to microalbuminuria	26/475 (5.5)	18/457 (3.9)	0.28
From normal to macroalbuminuria	4/475 (0.8)	0/457 (0)	0.12
From microalbuminuria to macroalbuminuria	18/256 (7.0)	12/271 (4.4)	0.26
From normal to microalbuminuria or macroalbuminuria	30/475 (6.3)	18/457 (3.9)	0.11
From normal to microalbuminuria to macroalbuminuria	22/731 (3.0)	12/728 (1.6)	0.12
Any increase in albuminuria	48/731 (6.6)	30/728 (4.1)	0.05
New neuropathy			
Any	218/498 (43.8)	202/464 (43.5)	0.94
Mononeuropathy			
Peripheral	199/498 (40.0)	178/464 (38.4)	0.61
Autonomic	26/498 (5.2)	38/464 (8.2)	0.07

Jusqu'à 2008



L'étude UGDP

- UGDP: 1961 – 1971
- 5 groupes comparés
 - Groupe contrôle
 - Groupe sulfamide (tolbutamide)
 - Groupe biguanide (phenformine)
 - Groupe insuline à dose fixe
 - Groupe insuline à dose adaptée à la glycémie
- Étude arrêtée avant son terme

L'étude UGDP: 1961-1971

Mortalité CV augmentée

844

S.-A. MEDIESE TYDSKRIF

31 Julie 1971

Use of Tolbutamide and other Sulphonylureas in Diabetes Mellitus in Light of the UGDP Report

The unwonted publicity and subsequent acrimonious controversy attendant upon a report of the University Group Diabetes Program (UGDP) has prompted us to make a careful study of the available data and the criticisms that have been levelled at their interpretation. Briefly, in 1960 twelve clinical centres in the USA joined the study in which some 800 maturity-onset diabetics participated. Four different treatment regimens were initially chosen—these were diet plus:

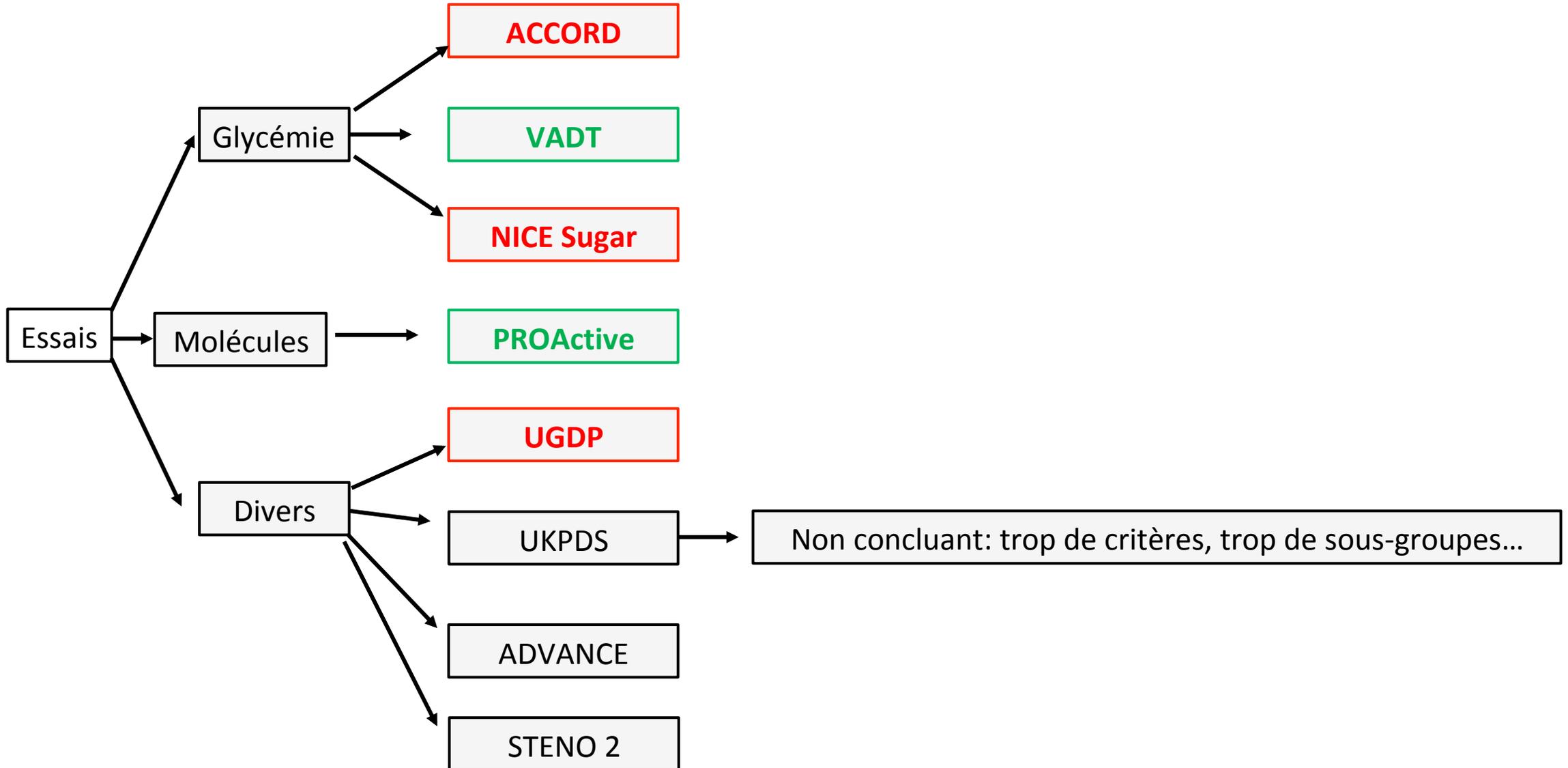
- (a) variable insulin dosage,
- (b) standard (fixed-dose) insulin,
- (c) fixed-dose tolbutamide,
- (d) placebo.

Analysis after some 8½ years revealed that 89 deaths had occurred among the 823 patients. The mortality was higher in the tolbutamide-treated group than in the other groups but not by any significant number. However, in the tolbutamide group the mortality from all forms of *cardio-vascular disease* was 12.7% (26 cases), against 4.9, 6.2 and 5.9% in the other treatment groups. On this evidence, the United States Food and Drug Administration (FDA) have recommended against the general use of oral agents in the treatment of diabetes.

Table III. Relative risk versus hazard rates.

Comparison of death risks: Tolbutamide versus placebo		
	Point estimate	1/8 SI
<i>Cardiovascular causes</i>		
Relative risk	2.62	1.31–5.76
Hazard rate	2.66	1.29–5.94
<i>All causes</i>		
Relative risk	1.43	0.84–2.51
Hazard rate	1.47	0.87–2.60

Jusqu'à 2008

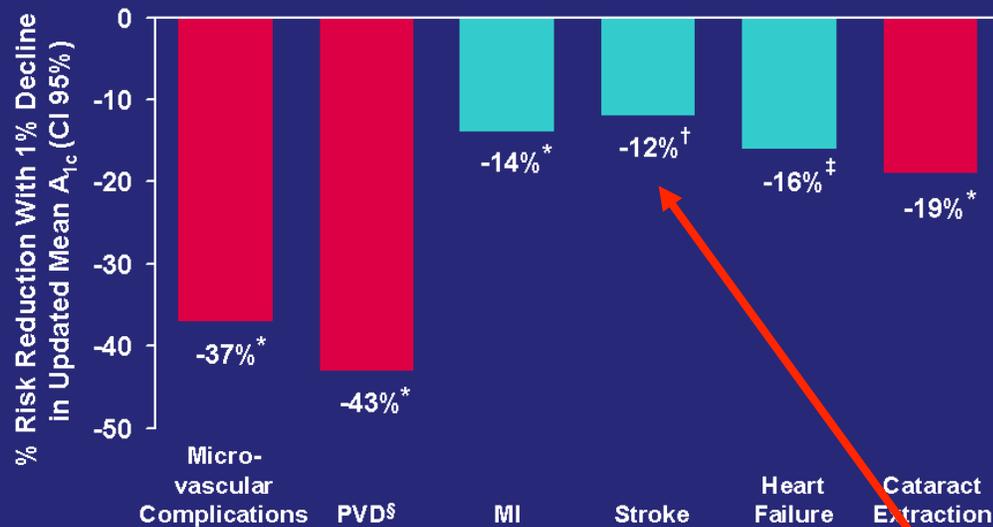


Les limites et paradoxes d'UKPDS

- Début en 1977 (étude pilote)
- Etude métformine ajoutée en 1982 (342 patients sous métformine)
- Protocole publié en 1991 (4 209 patients inclus en 14 ans...)
- Résultats publiés en 1998
- Résultats avec 10 ans de suivi publiés en 2008

La comparaison avec les vrais résultats

UKPDS: Risk Reduction in Diabetes-Related Complications (A_{1c})

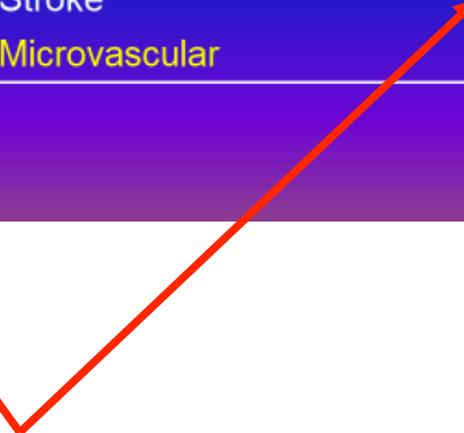
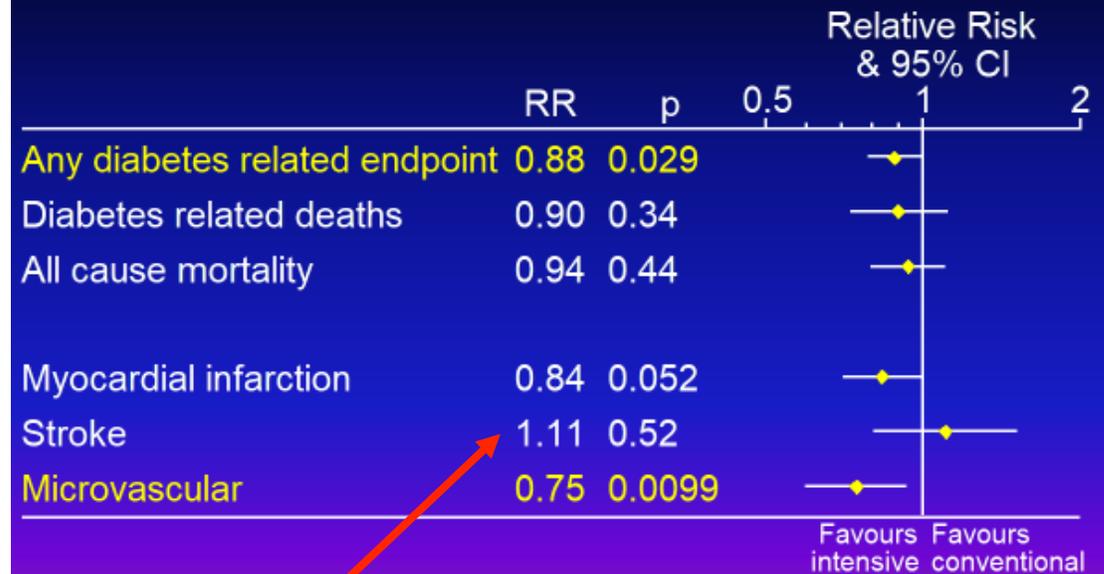


* $P < 0.0001$; † $P = 0.035$; ‡ $P = 0.016$

§ Lower extremity amputation or fatal peripheral vascular disease.

Stratton IM, et al. *BMJ*. 2000;321:405-112.

Aggregate Clinical Endpoints



Le protocole d'UKPDS

Diabetologia (1991) 34: 877–890

Diabetologia

© Springer-Verlag 1991

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)

VIII. Study design, progress and performance

UK Prospective Diabetes Study Group

Radcliffe Infirmary, Oxford; Royal Infirmary, Aberdeen; General Hospital, Birmingham; St George's Hospital and Hammersmith Hospital, London; City Hospital, Belfast; North Staffordshire Royal Infirmary, Stoke-on-Trent; Royal Victoria Hospital, Belfast; St. Helier Hospital, Carshalton; Whittington Hospital, London; Norfolk and Norwich Hospital; Lister Hospital, Stevenage; Ipswich Hospital; Ninewells Hospital, Dundee; Northampton Hospital; Torbay Hospital, Peterborough General Hospital; Scarborough Hospital; Derbyshire Royal Infirmary; Manchester Royal Infirmary; Hope Hospital, Salford; Leicester General Hospital; Royal Devon and Exeter Hospital, Exeter, UK
This manuscript was prepared by R. C. Turner, R. R. Holman, D. R. Matthews, S. F. Oakes, P. A. Bassett, I. M. Stratton, C. A. Cull, S. E. Manley and V. Frighi

UKPDS randomisation

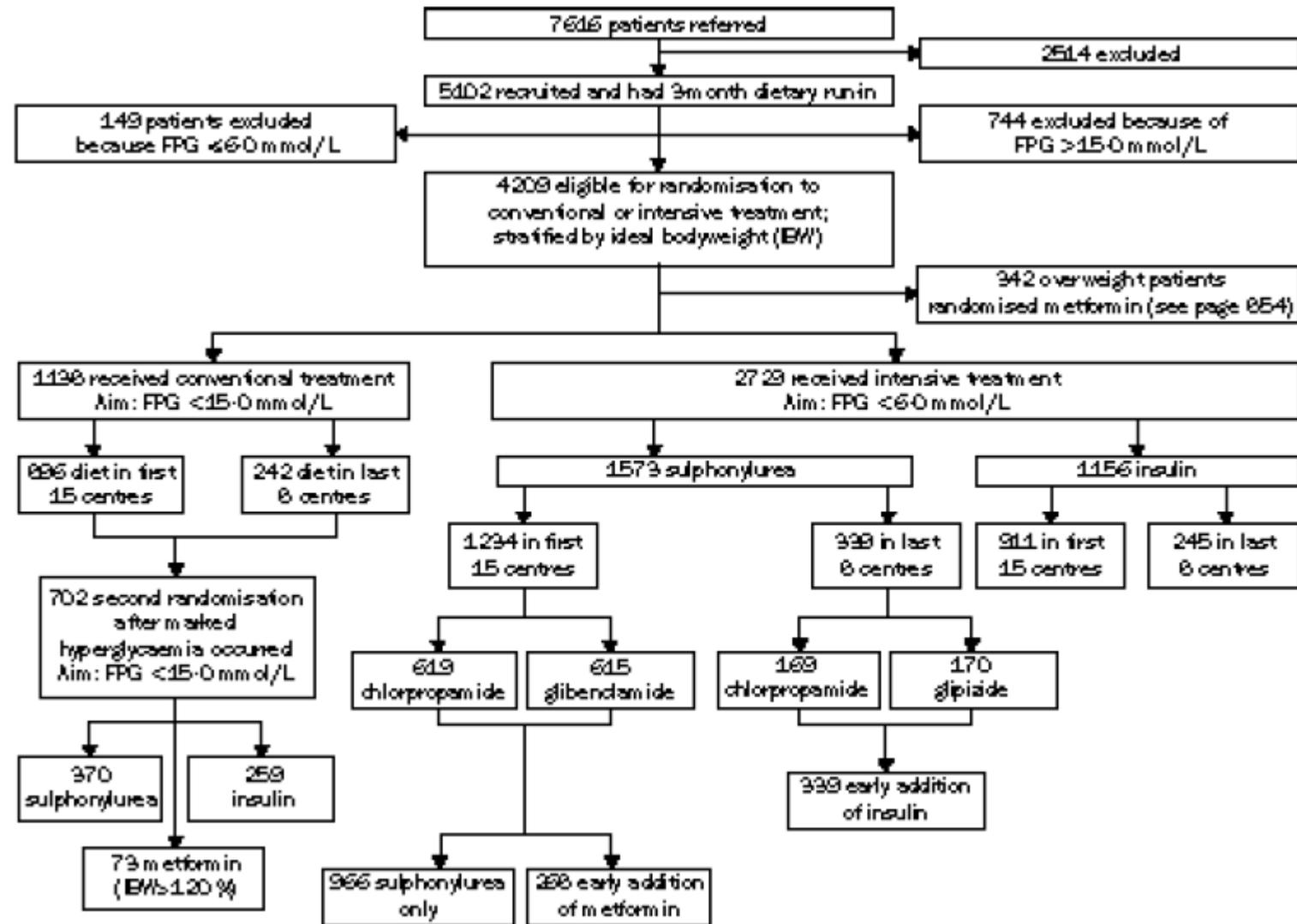


Figure 1: Trial profile

UKPDS

United Kingdom Prospective Diabetes Study

	VADT	ACCORD	ADVANCE	UKPDS
Number	1,791	10,251	11,140	4,209
Age (Yrs)	60	62	66	53
Gender (% M/F)	97/3	62/38	58/42	61/39
DM Duration (Yrs)	11.5	10	8	0
HbA1c	9.4	8.1	7.5	7.1
CV Events (%)	~40	~35	~32	-
Insulin Use (%)	~50	~35	~1.5	0
Follow-Up (Yrs)	5.6	3.4	5	~10

Table 3. Diabetic tissue damage at diagnosis of diabetes in patients recruited to UK Prospective Diabetes Study [64]

	Prevalence
Retinopathy (> 1 microaneurysm)	21 %
Abnormal ECG	18 %
Myocardial infarct	2 %
Angina pectoris	3 %
Intermittent claudication	3 %
Stroke/transient ischaemic attack	1 %
Absent foot pulses (2 or more) and/or ischaemic feet	14 %
Impaired reflexes and/or decreased vibration sense	7 %

trial. Thus it should be feasible to determine whether complications can be prevented in patients without any sign of complications, e.g. no microalbuminuria or retinopathy, and whether progression can be inhibited in those who already have microalbuminuria or retinopathy. Microal-

Essai de prévention primaire
et secondaire

Table 3. Diabetic tissue damage at diagnosis of diabetes in patients recruited to UK Prospective Diabetes Study [64]

	Prevalence
Retinopathy (> 1 microaneurysm)	21 %
Abnormal ECG	18 %
Myocardial infarct	2 %
Angina pectoris	3 %
Intermittent claudication	3 %
Stroke/transient ischaemic attack	1 %
Absent foot pulses (2 or more) and/or ischaemic feet	14 %
Impaired reflexes and/or decreased vibration sense	7 %

**23 %
en prévention
secondaire**

trial. Thus it should be feasible to determine whether complications can be prevented in patients without any sign of complications, e.g. no microalbuminuria or retinopathy, and whether progression can be inhibited in those who already have microalbuminuria or retinopathy. Microal-

Essai de prévention primaire
et secondaire

Les limites et paradoxes d'UKPDS

immunoturbidimetric method (reference range 1.4–36.5 mg/L).¹⁸ Microalbuminuria has been defined for this study as a urinary albumin concentration greater than 50 mg/L due to initial storage of urine samples at –20°C between 1979 and 1988, and clinical-grade proteinuria as urinary albumin concentrations greater than 300 mg/L.¹⁹ Insulin was measured

Clinical endpoints

21 clinical endpoints were predefined in the study protocol in 1981¹³ and are listed later. Particular disorders were defined:

Dosage de la microalbuminurie à partir de 1988 sur urines conservées depuis 1979
Quid des patients inclus entre 1977 et 1979?

« Que » 21 critères

Définis 4 ans après le début de l'étude

Les limites et paradoxes d'UKPDS

The blood glucose and the blood pressure study are examined separately and independently. The Data Monitoring and Ethics Committee has examined endpoints annually and will determine when the totality of currently available evidence indicates either a study should be terminated or the balance of advantage and disadvantage of certain treatments is such that the management of some category of patients in the study should be altered

Table 5. Stopping criteria for UK Prospective Diabetes Study and the Hypertension in Diabetes Study

The guidelines determined by the Data Monitoring and Ethics Committee are that consideration should be given to halting or modifying the study, at any one of the scheduled analysis times, if there is a clearly significant (i. e. 3 SD) difference by the log rank test in the rate of:

either diabetes-related deaths, i. e. vascular, renal, hyper- or hypoglycaemia or sudden death

or diabetes-related death and major morbidity

comparing for the UK Prospective Diabetes Study

Diet policy group vs active therapy group
(Does improved glucose control prevent complications?)

Insulin group vs sulphonylurea group
(Does either have a specific risk or advantage?)

L'étude sera arrêtée
lorsqu'il sera mis en évidence
un bénéfice ou un risque du traitement

En utilisant le Logrank test

Avec comme critères:

- les décès en rapport avec le diabète
- **ou**, le même + la morbidité majeure

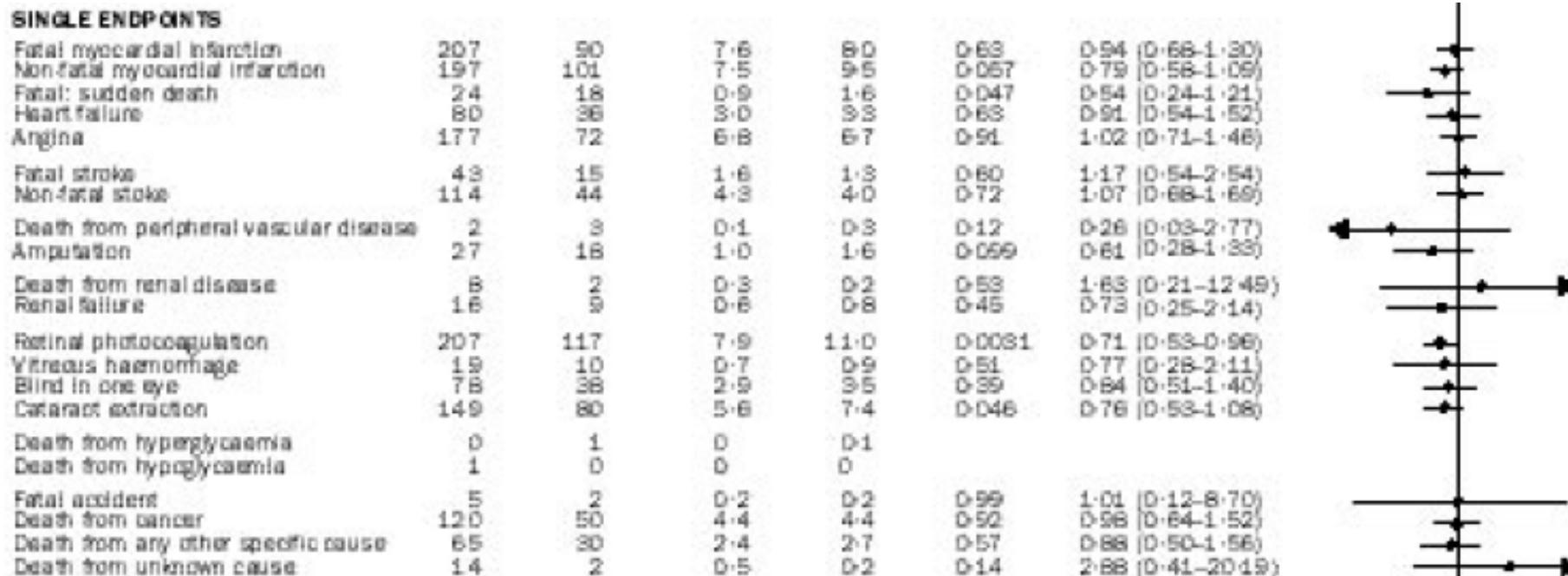
Dans **deux groupes**:

- Diététique contre ttt actif
- Insuline contre sulfamides

**4 analyses
principales prévues :
deux critères
et deux groupes**

**Donc
significativité :
P < 0,0125
(si pas d'analyses
Intermédiaires)**

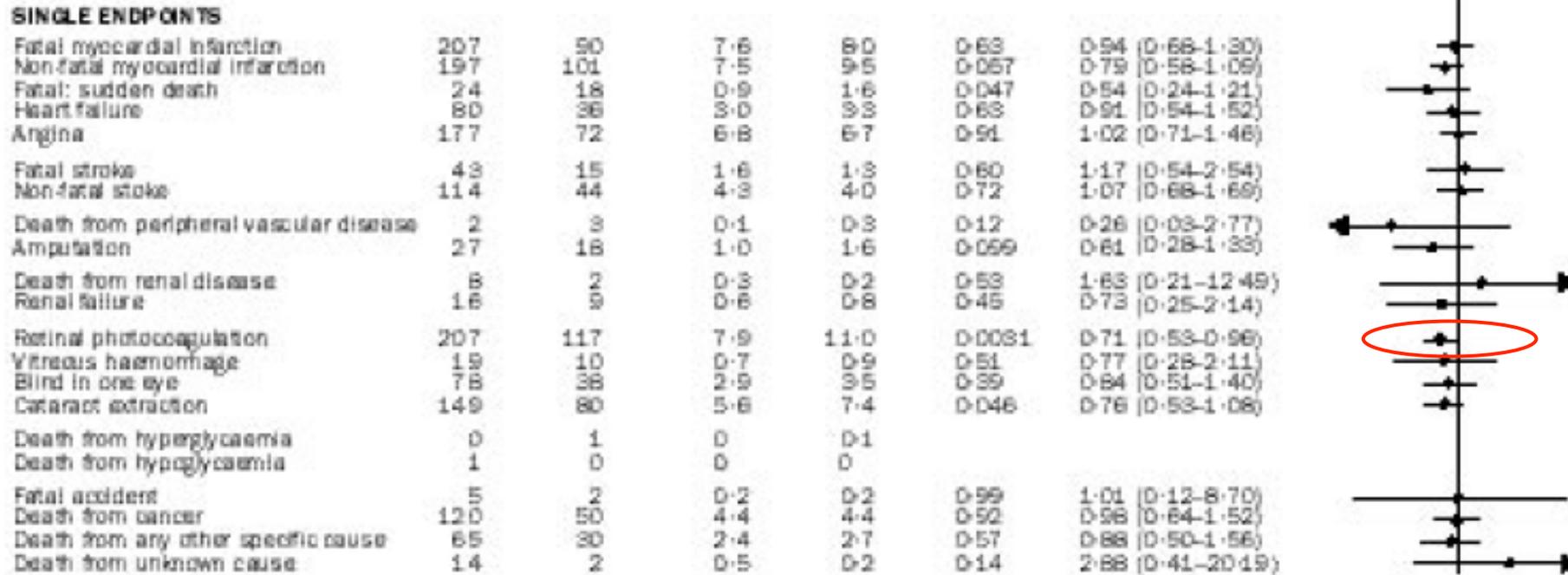
UKPDS 33: les résultats sur les 21 critères



RR=relative risk. 95% CI for aggregate and 95% CI for single endpoints. PVD=peripheral vascular disease.

Figure 4: Proportion of patients with aggregate and single endpoints by intensive and conventional treatment and relative risks

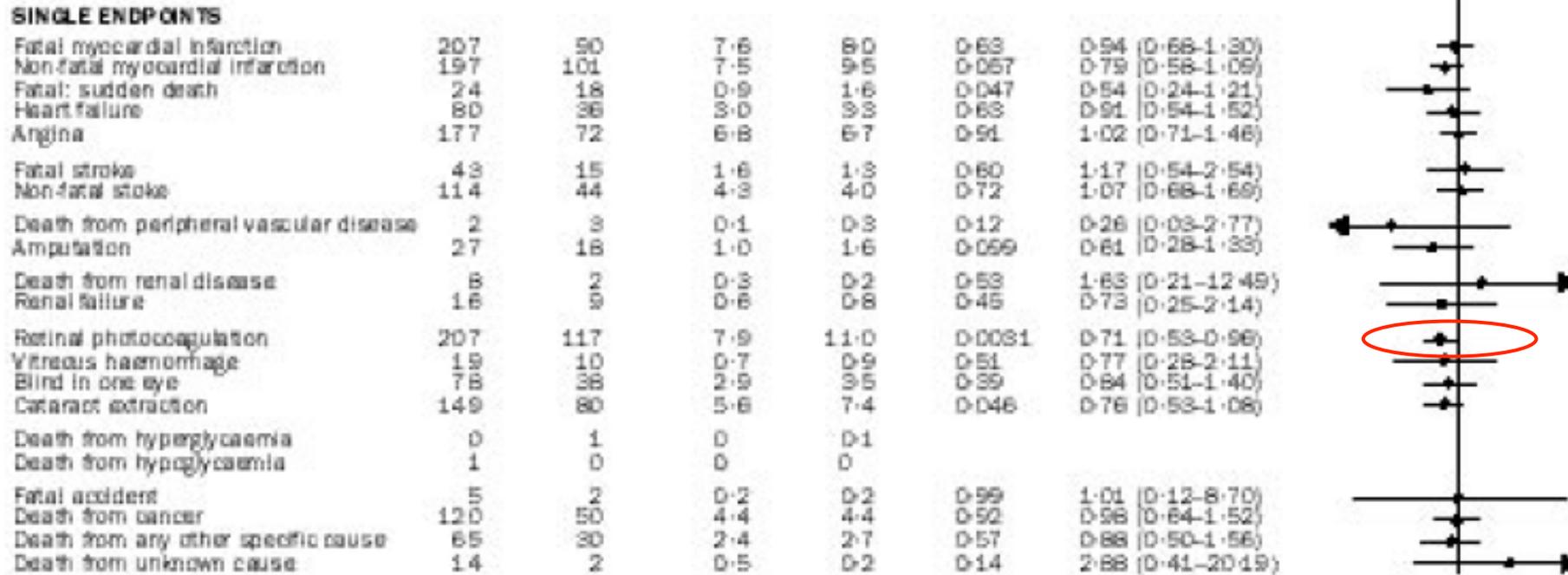
UKPDS 33: les résultats sur les 21 critères



RR=relative risk. 95% CI for aggregate and 95% CI for single endpoints. PVD=peripheral vascular disease.

Figure 4: Proportion of patients with aggregate and single endpoints by intensive and conventional treatment and relative risks

UKPDS 33: les résultats sur les 21 critères



RR=relative risk. 95% CI for aggregate and 95% CI for single endpoints. PVD=peripheral vascular disease.

Figure 4: Proportion of patients with aggregate and single endpoints by intensive and conventional treatment and relative risks

Number of patients	Endpoint	Relative risk (95% CI)
290	Clinical events not included in stopping criteria (290)	
96	Cataract excision	5.144 to 5.146
11	Vitreous haemorrhage	369.6 and 379.7
51	Heart failure	411 to 428.1
132	Photocoagulation	8.622

UKPDS 33: les résultats

Tableau 1. Analyse post hoc des données d'UKPDS avec et sans le critère de jugement « photocoagulation rétinienne »

Critère de jugement	Traitement intensif n = 2 729	Traitement conventionnel n = 1 138	Test unilatéral Chi ²	p
<i>Any diabetes related endpoint</i>	963	438	3,42	0,03
Sans le critère photocoagulation rétinienne	756	321	0,08	0,39
<i>Microvascular</i>	225	121	5,33	0,01
Sans le critère photocoagulation rétinienne	18	4	0,86	0,18

UKPDS 33: les résultats

Tableau 1. Analyse post hoc des données d'UKPDS avec et sans le critère de jugement « photocoagulation rétinienne »

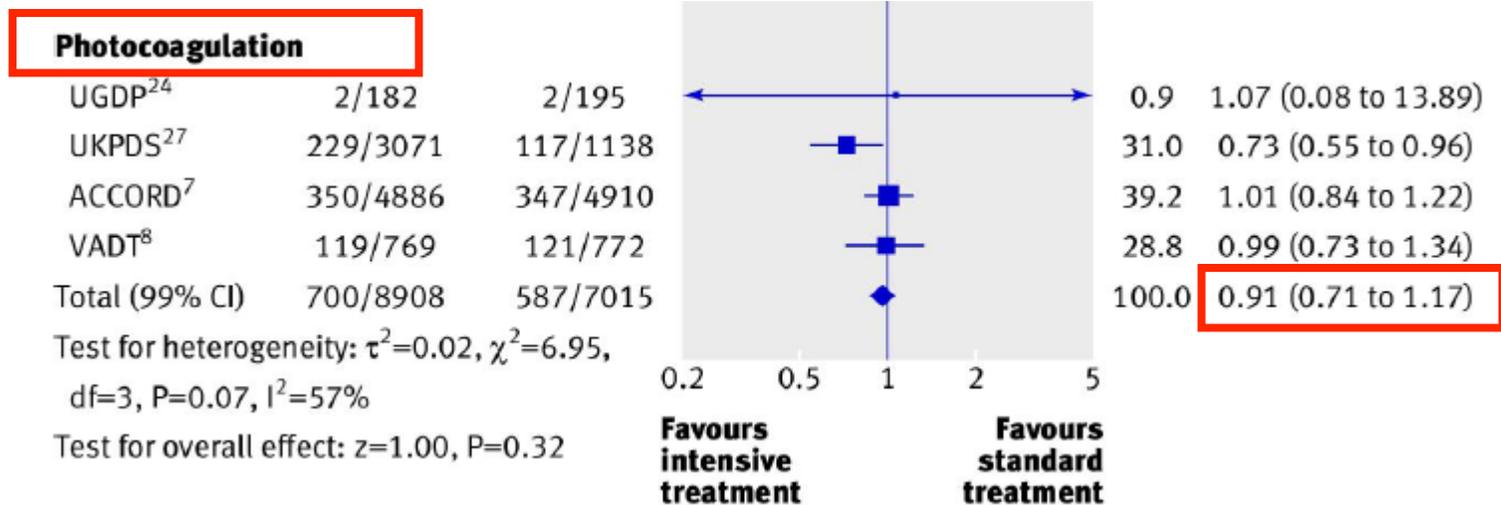
Critère de jugement	Traitement intensif n = 2 729	Traitement conventionnel n = 1 138	Test unilatéral Chi ²	p
<i>Any diabetes related endpoint</i>	963	438	3,42	0,03
Sans le critère photocoagulation rétinienne	756	321	0,08	0,39
<i>Microvascular</i>	225	121	5,33	0,01
Sans le critère photocoagulation rétinienne	18	4	0,86	0,18

% événements microvasculaires : 92 %

97 %

RESEARCH

Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials

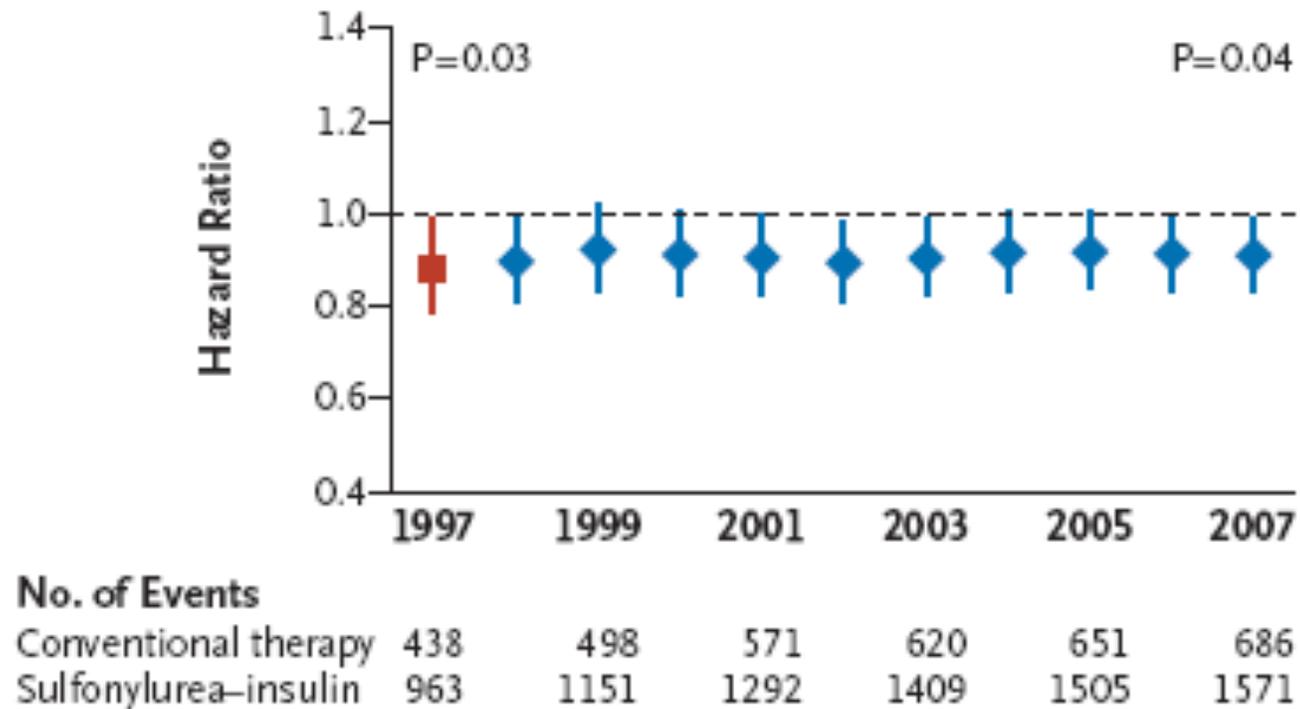


UKPDS 33: les résultats 10 ans plus tard

La mémoire glycémique

Groupe dit intensif

A Any Diabetes-Related End Point

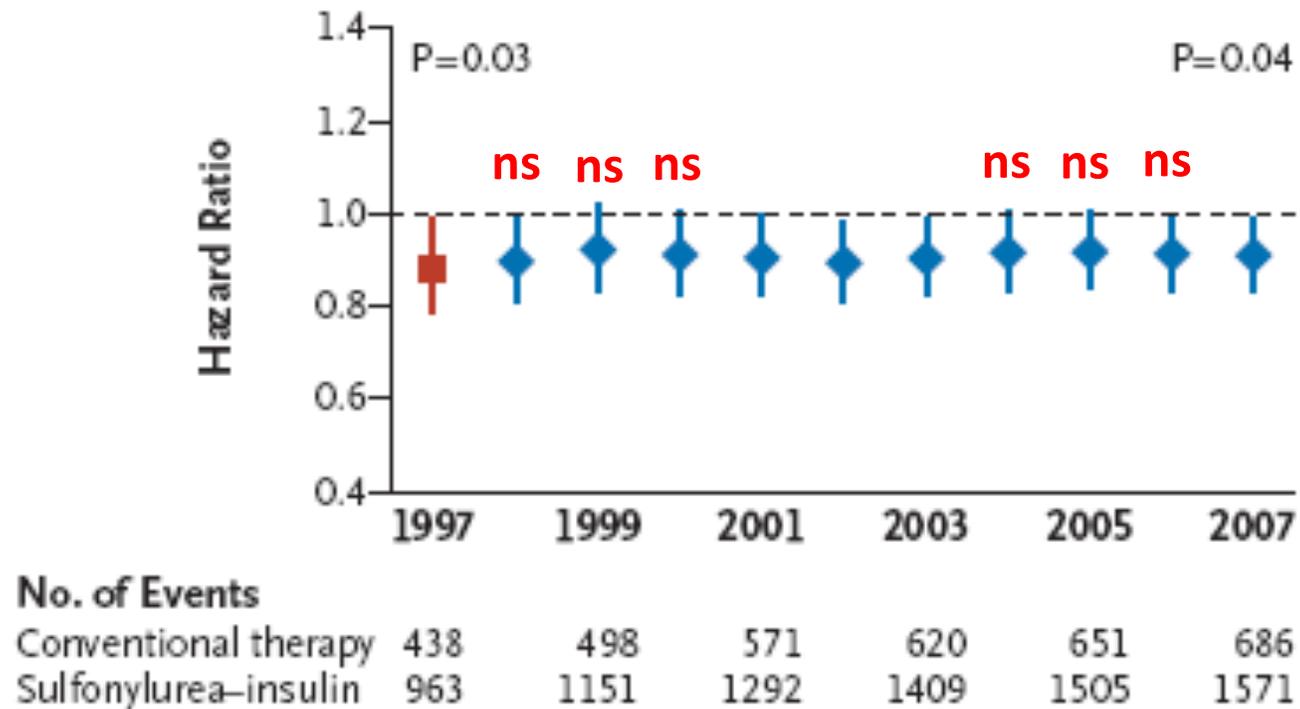


UKPDS 33: les résultats 10 ans plus tard

Peut-on parler de « mémoire glycémique »?

Groupe dit intensif

A Any Diabetes-Related End Point



Les limites et paradoxes d'UKPDS

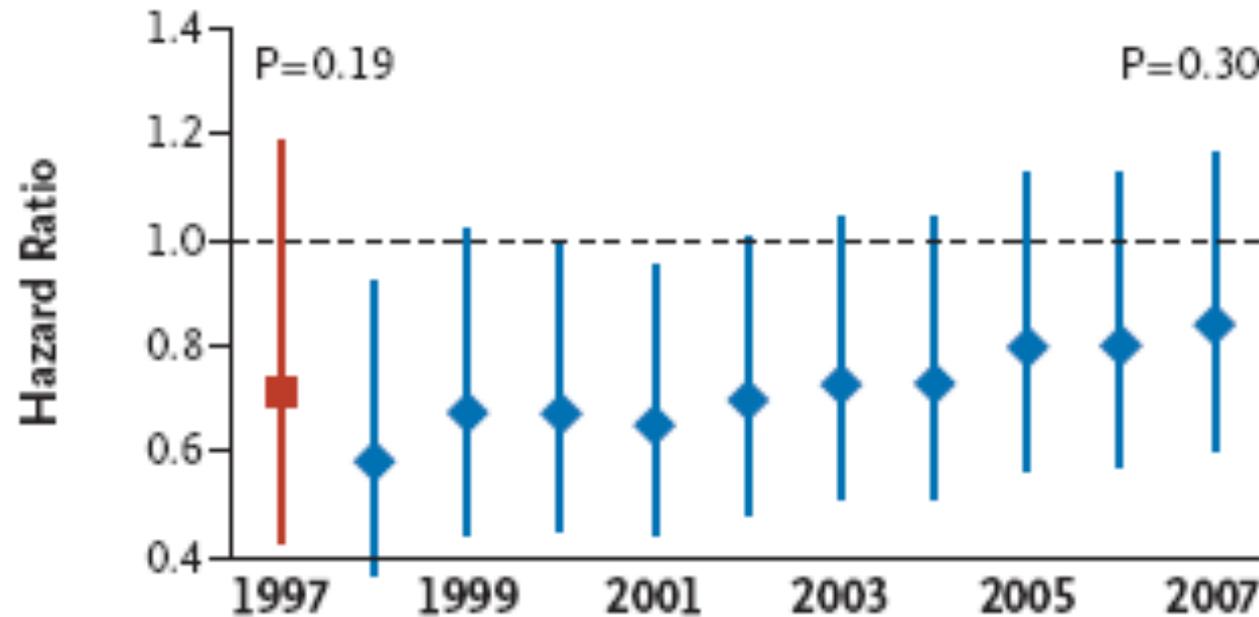
- Si UKPDS a été effectuée c'est qu'avant 1998, il n'y avait pas de preuve que diminuer la glycémie est bénéfique
 - sauf pour les valeurs élevées (coma hyperosmolaire)
 - ou traduisant une carence en insuline (acidocétose)
- UKPDS 33 : Il faut baisser la glycémie pour diminuer les complications microvasculaires
- Il faut utiliser la métformine en première intention

UKPDS 34: les résultats + 10 ans

Métformine et événements microvasculaires

F Microvascular Disease

Groupe métformine



No. of Events

Conventional therapy	38	58	70	73	74	78
Metformin	24	37	44	52	58	66

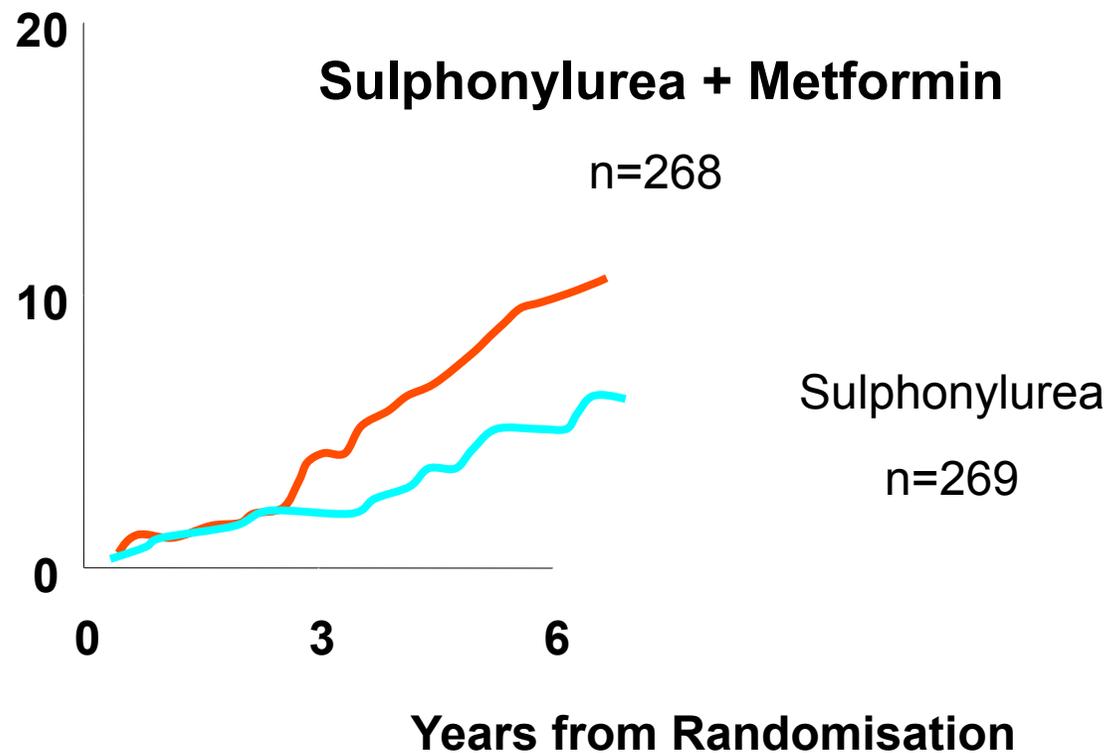
Les limites et paradoxes d'UKPDS

Recommandations avant 2016

- **Il faut utiliser la métformine en première intention (en prenant comme support UKPDS)**
- **Il faut utiliser un sulfamide en deuxième intention**

UKPDS : Diabetes Related Deaths

RR 1.96 (1.02 to 3.75); Log rank p=0.039



2005-2008 :diminuer la glycémie pourrait augmenter le risque d'événements CV



ORIGINAL CONTRIBUTION JAMA-EXPRESS

Effect of Muraglitazar on Death and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus 2005

Steven E. Nissen, MD
Kathy Wolski, MPH
Eric J. Topol, MD

DEROXISOME PROLIFERATOR-activated receptors (PPARs) are nuclear transcription factors that modulate gene expression. Therapeutic agents targeting 2 distinct families of PPARs (α and γ) have been introduced in the United States. The first dual-PPAR agonist, muraglitazar, was reviewed by a US Food and Drug Administration (FDA) advisory committee on September 9, 2005, resulting in a vote of 8:1 recommending approval for its use in controlling blood glucose levels in patients with type 2 diabetes.

Context Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are nuclear transcription factors that modulate gene expression. Therapeutic agents targeting 2 distinct families of PPARs (α and γ) have been introduced in the United States. The first dual-PPAR agonist, muraglitazar, was reviewed by a US Food and Drug Administration (FDA) advisory committee on September 9, 2005, resulting in a vote of 8:1 recommending approval for its use in controlling blood glucose levels in patients with type 2 diabetes.

Objective To evaluate the incidence of death, myocardial infarction (MI), stroke,



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

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

CONCLUSIONS

Rosiglitazone was associated with a significant increase in the risk of myocardial infarction and with an increase in the risk of death...that had borderline significance.



2007-2008 un cardiologue face aux diabétologues

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

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

CONCLUSIONS

Rosiglitazone was associated with a significant increase in the risk of myocardial infarction and with an increase in the risk of death... that had borderline significance.

Guidance for Industry
Diabetes Mellitus — Evaluating
Cardiovascular Risk in New
Antidiabetic Therapies to
Treat Type 2 Diabetes



U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

December 2008
Clinical Medical



Actualité CV du traitement du diabète de type 2

- Ce qui a changé
 - Avant 2008
 - **Depuis 2008**
 - Synthèse 2020

CVOT



- « **Contre placebo** » :
 - HbA1c cible : traitements additionnés dans groupe contrôle
- **Non infériorité** :
 - 2 marges de non infériorité possibles : 1,30 ou 1,80

CVOT



- **Sécurité CV :**

- 2 critères primaires possibles
 - M3P (DC CV, IDM, AVC)
 - ou M4P (M3P + revasc. ou hosp. pour SCA ou hosp pour insuffisance cardiaque)

- **Efficacité/Sécurité CV :**

- quid microangiopathie, rein, rétine, nerf: efficacité ou sécurité ?

Toutes les études par classe et date

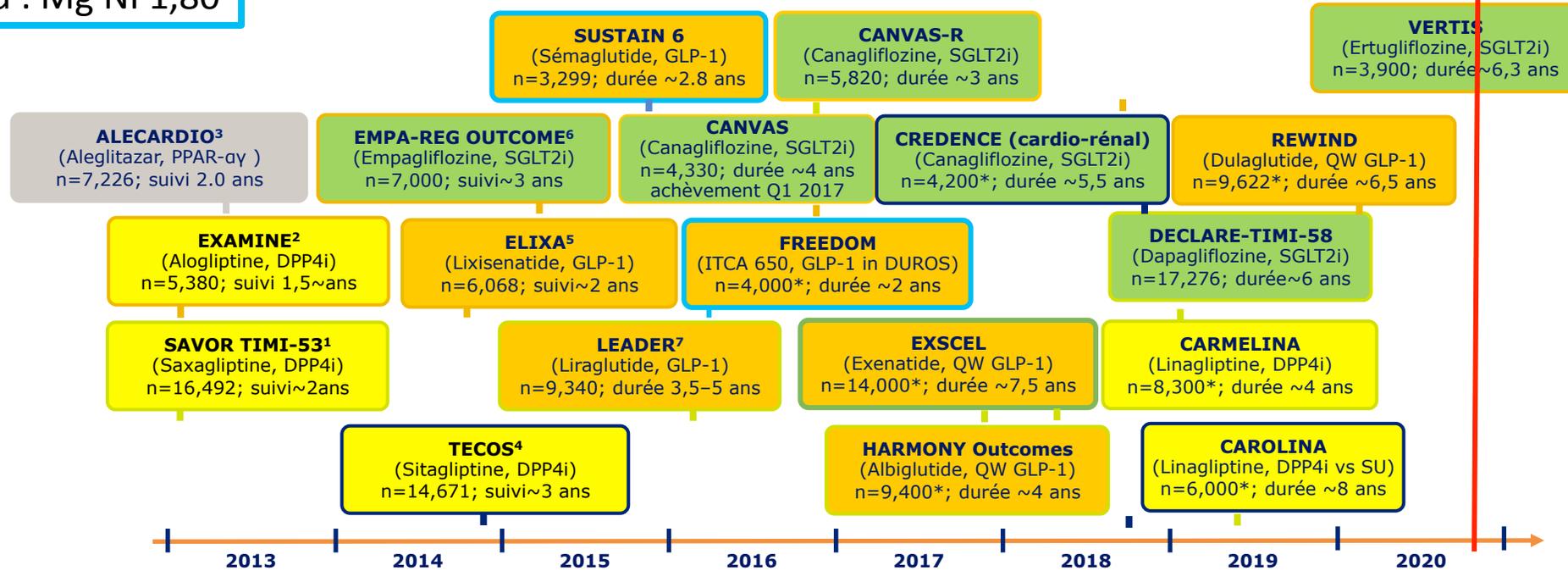
Contour bleu : Mg NI 1,80

DPP4-i

GLP1 RA

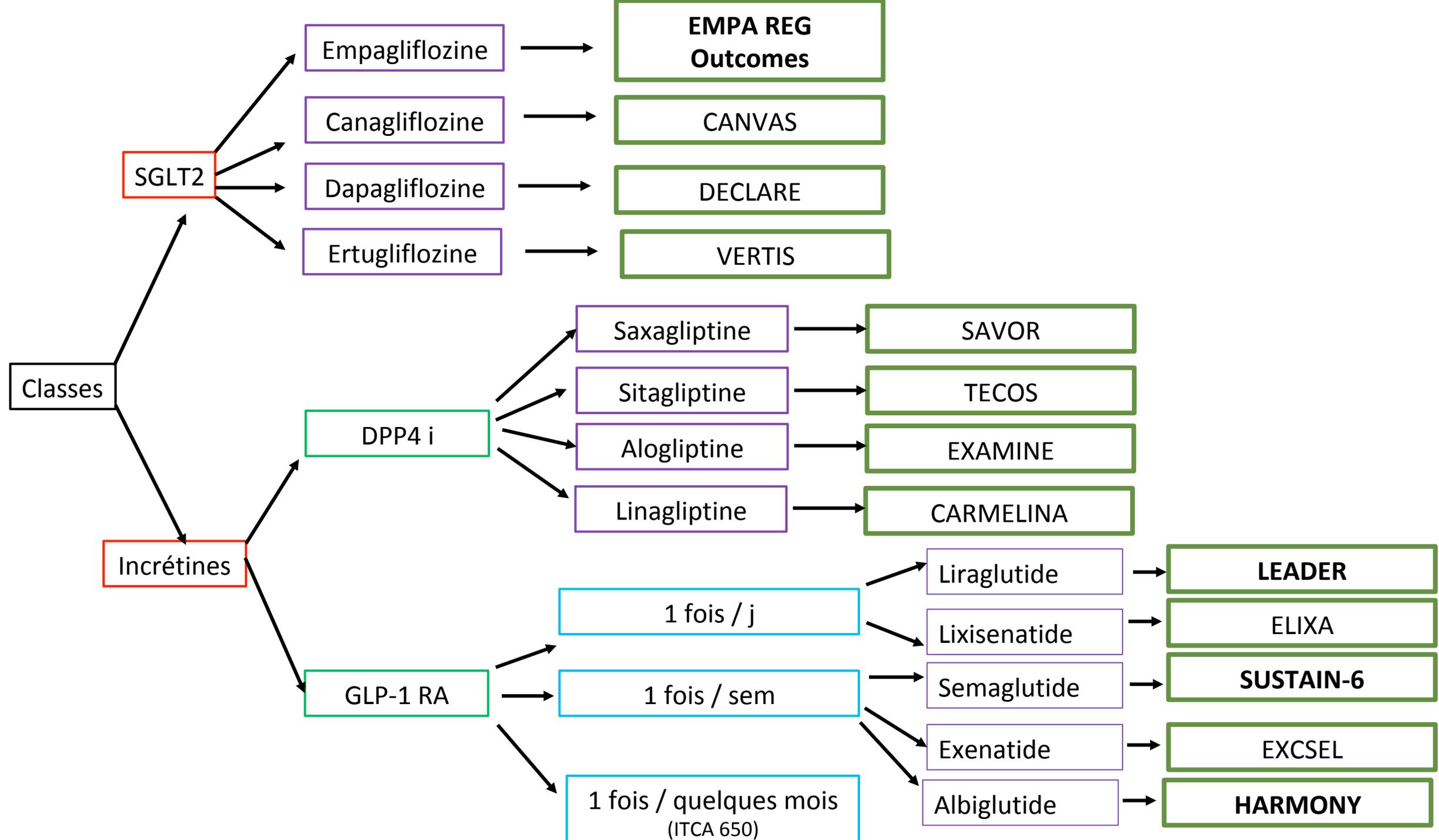
Gliflozine

PPAR A



19 essais double aveugle, 18 molécules évaluées contre placebo, 200 000 patients inclus

1. Sciria et al. N Engl J Med 2013 Oct 3;369(14):1317-26; 2. White et al. N Engl J Med 2013;369(14):1327-35; 3. Lincoff AM et al. JAMA 2014;311(15):1515-25; 4. Green et al. N Engl J Med 2015;16;373(3):232-42; 5. Pfeffer MA et al. N Engl J Med 2015;373:2247-2257; 6. Zinman B et al. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-287; 7. Marso SP et al. N Engl J Med 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1603827



Classes

SGLT2

Empagliflozine

EMPA REG Outcomes

Canagliflozine

CANVAS

Dapagliflozine

DECLARE

Ertugliflozine

VERTIS

DPP4 i

Saxagliptine

SAVOR

Sitagliptine

TECOS

Alogliptine

EXAMINE

Linagliptine

CARMELINA

Incrétines

GLP-1 RA

1 fois / j

Liraglutide

LEADER

Lixisenatide

ELIXA

1 fois / sem

Semaglutide

SUSTAIN-6

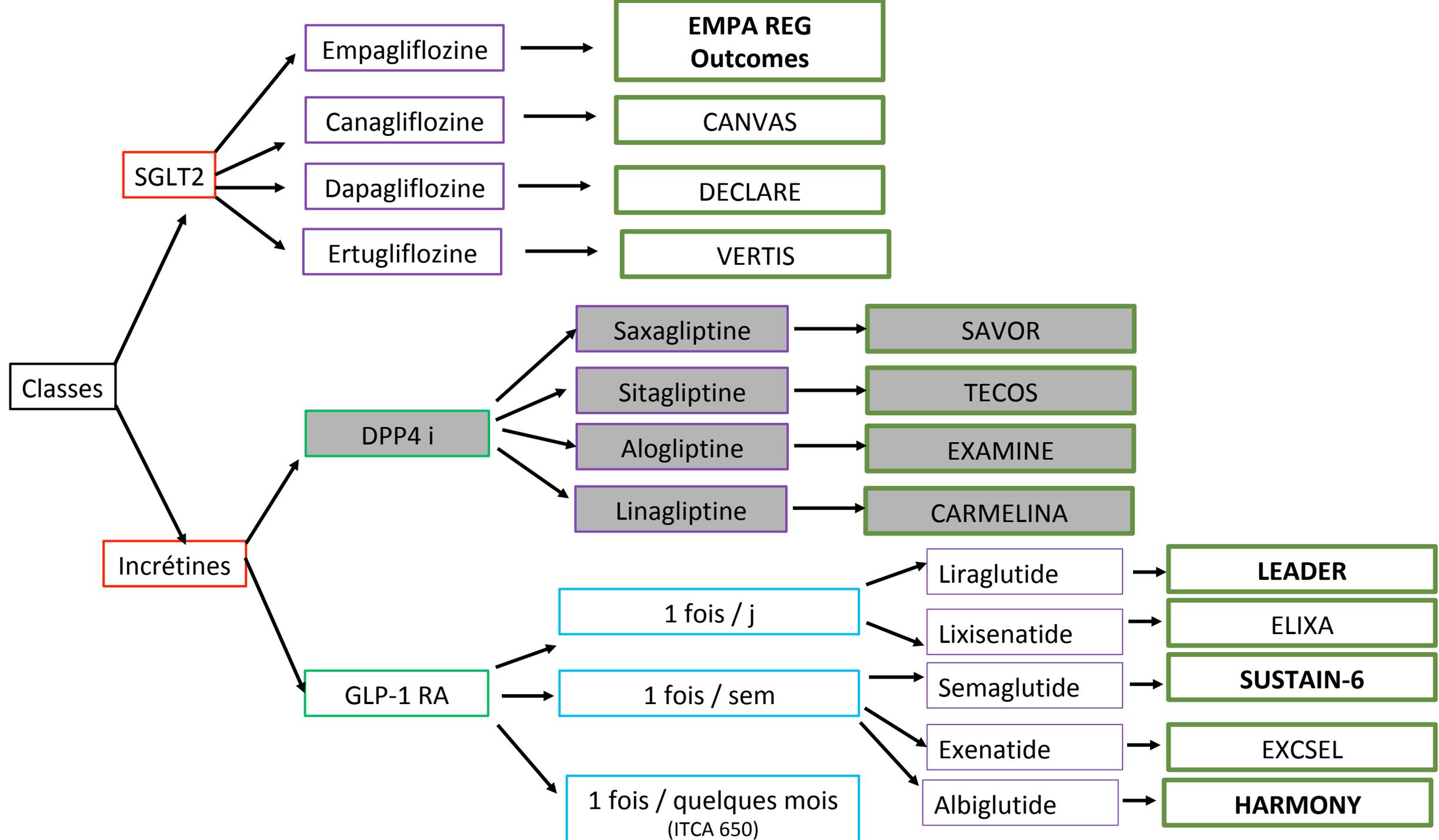
Exenatide

EXCSEL

1 fois / quelques mois (ITCA 650)

Albiglutide

HARMONY



Classes

SGLT2

Empagliflozine

EMPA REG Outcomes

Canagliflozine

CANVAS

Dapagliflozine

DECLARE

Ertugliflozine

VERTIS

DPP4 i

Saxagliptine

SAVOR

Sitagliptine

TECOS

Alogliptine

EXAMINE

Linagliptine

CARMELINA

Incrétines

GLP-1 RA

1 fois / j

Liraglutide

LEADER

Lixisenatide

ELIXA

1 fois / sem

Semaglutide

SUSTAIN-6

Exenatide

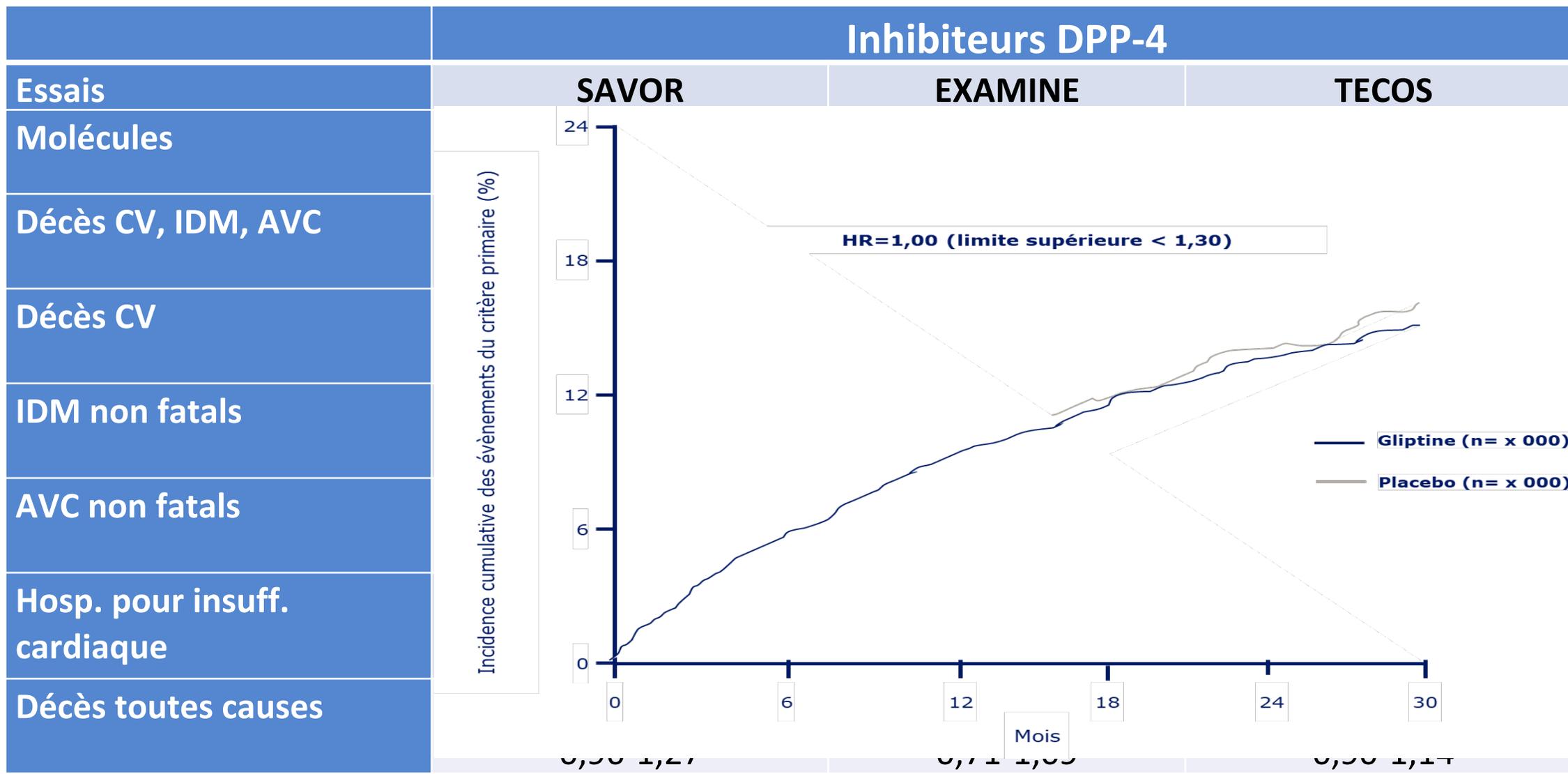
EXCSEL

1 fois / quelques mois (ITCA 650)

Albiglutide

HARMONY

Résultats des essais thérapeutiques évaluant la sécurité CV des hypoglycémiant



Résultats des essais thérapeutiques évaluant la sécurité CV des hypoglycémiants

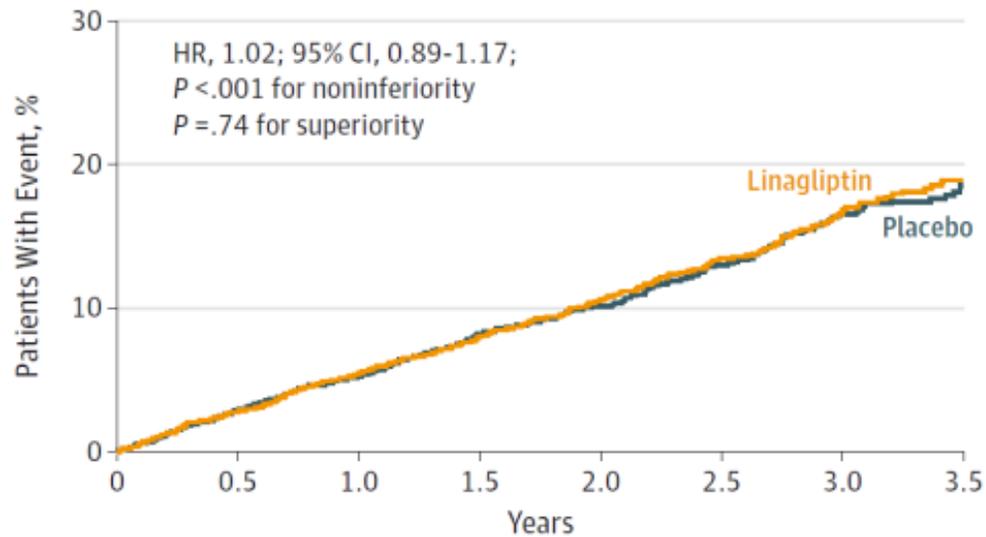
	Inhibiteurs DPP-4		
Essais	SAVOR	EXAMINE	TECOS
Molécules	Saxagliptine	Alogliptine	Sitagliptine
Décès CV, IDM, AVC	1,0 0,89-1,08	0,96 ≤ 1,16	0,98 0,89-1,08
Décès CV	1,03 0,87-1,22	0,79 0,60-1,04	1,03 0,89-1,19
IDM non fatals	1,95 0,80-1,12	1,08 0,88-1,33	0,95 0,81-1,11
AVC non fatals	1,11 0,88-1,39	0,91 0,55-1,50	0,97 0,89-1,08
Hosp. pour insuff. cardiaque	1,27 1,07-1,51	1,07 0,78-1,15	1,00 0,83-1,20
Décès toutes causes	1,11 0,96-1,27	0,88 0,71-1,09	1,01 0,90-1,14

Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk

The CARMELINA Randomized Clinical Trial

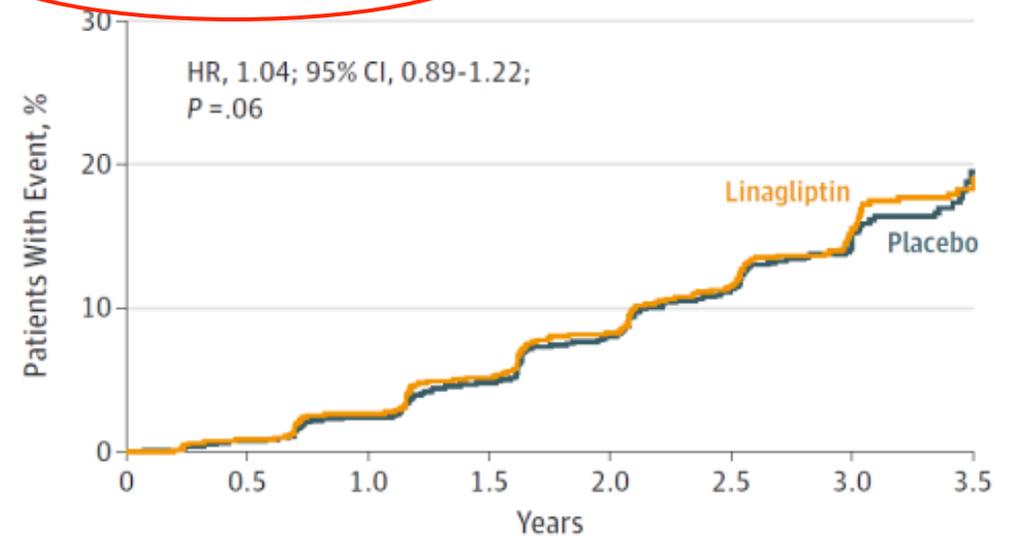
Figure 2. Time to Primary and Secondary Outcomes

A Time to primary 3-point MACE outcome

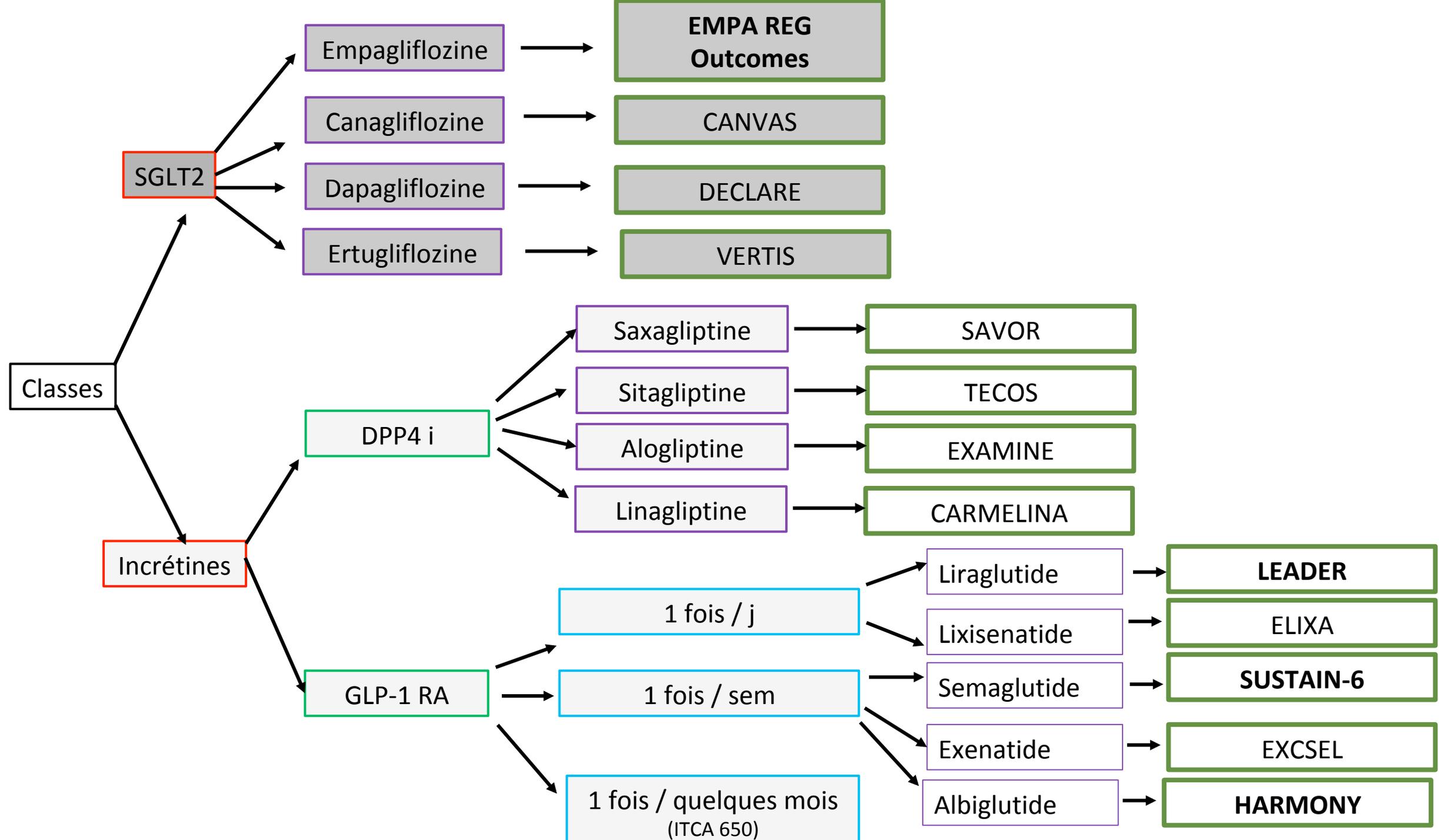


No. of patients								
Placebo	3485	3353	3243	2625	1931	1285	758	251
Linagliptin	3494	3373	3254	2634	1972	1306	778	269

B Time to secondary kidney outcome

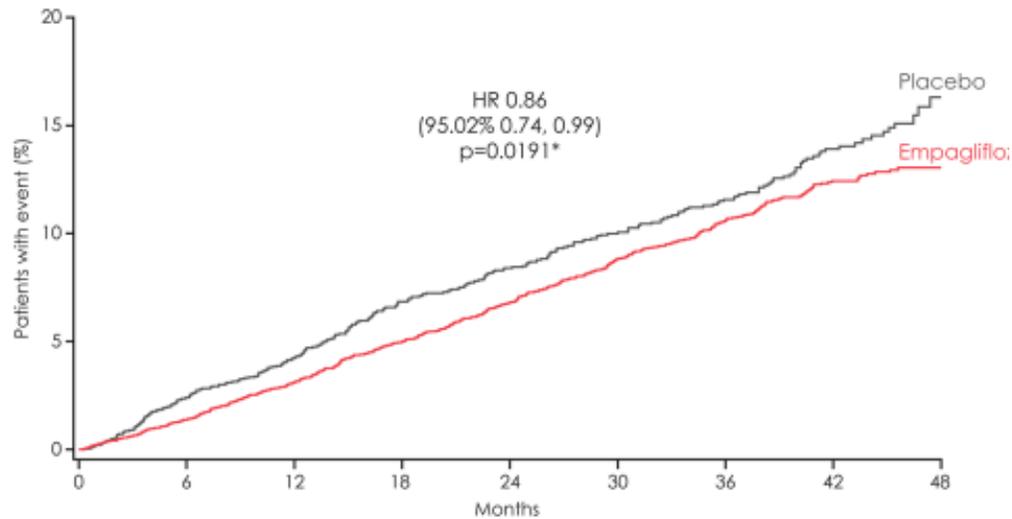


No. of patients								
Placebo	3485	3213	2995	2298	1608	1005	496	103
Linagliptin	3494	3227	3018	2345	1675	1040	518	109



Résultats des essais thérapeutiques évaluant la sécurité CV des hypoglycémiants : gliflozines

Etude EMPA REG : résultat (critère primaire: décès CV, IDM, AVC)



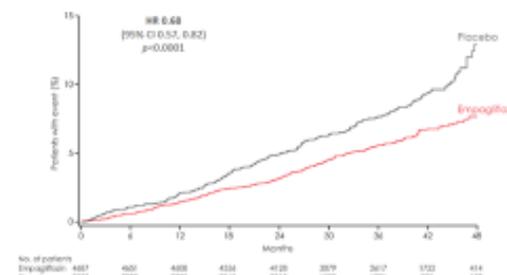
No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.

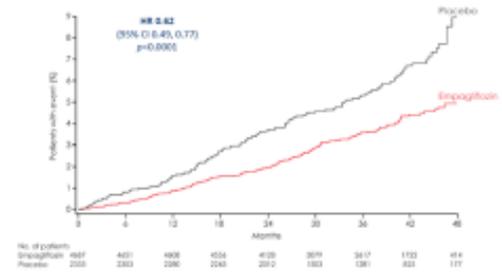
* Two-sided tests for superiority were conducted (statistical significance was indicated if $p \leq 0.0498$)

Etude EMPA REG: réduction significative de

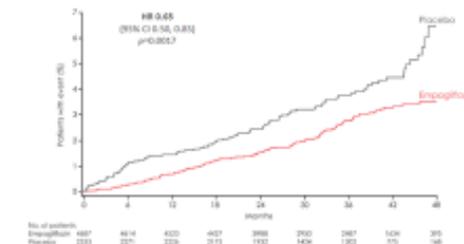
Mortalité toute cause



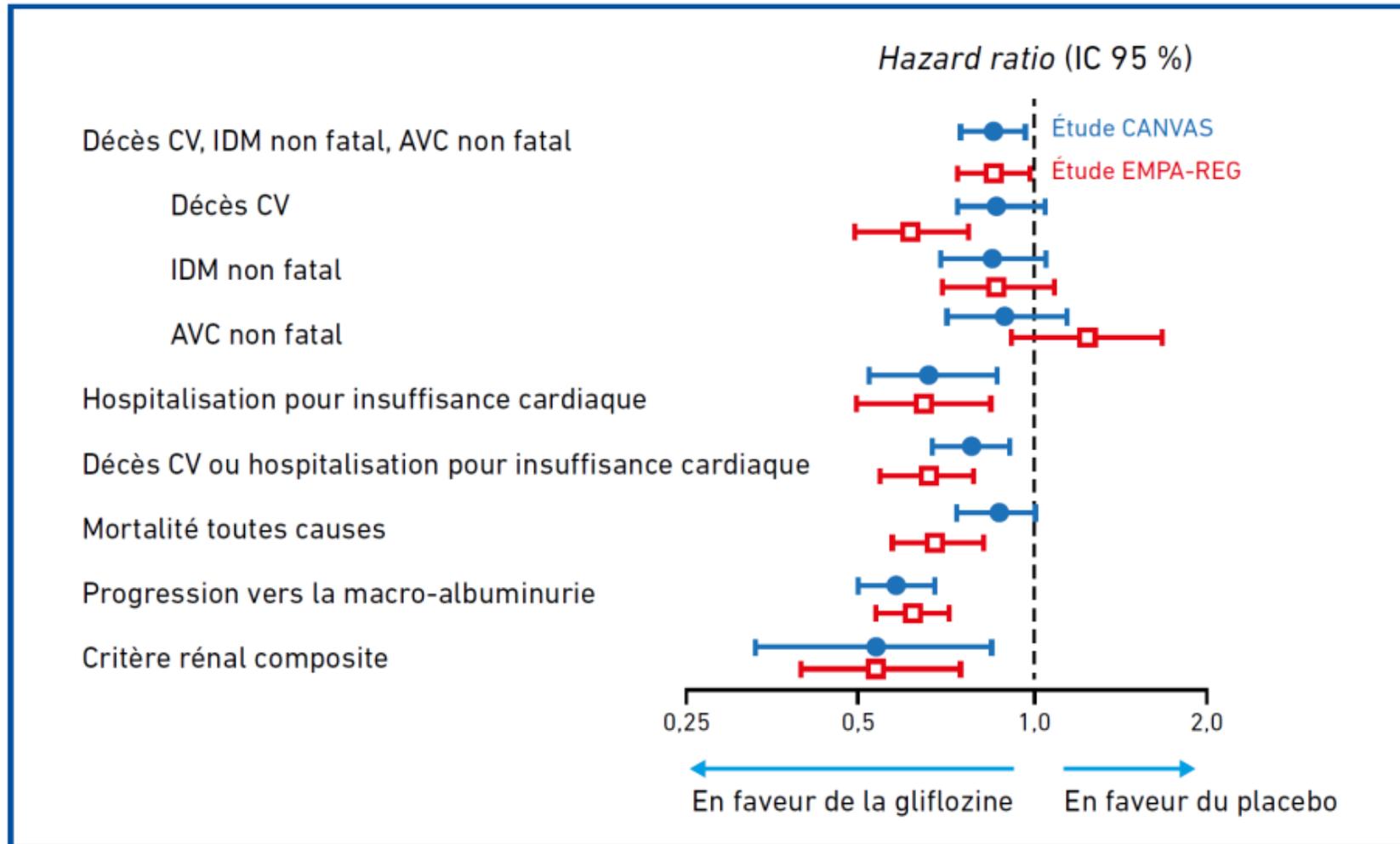
Décès CV



Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



Comparaison des résultats principaux, en termes d'efficacité d'EMPA REG et CANVAS



D'après : Zinman B et al.
N Engl J Med 2015; 373:
2117–28 et Neal B et al.
N Engl J Med 2017; 377:
644–57.

2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes

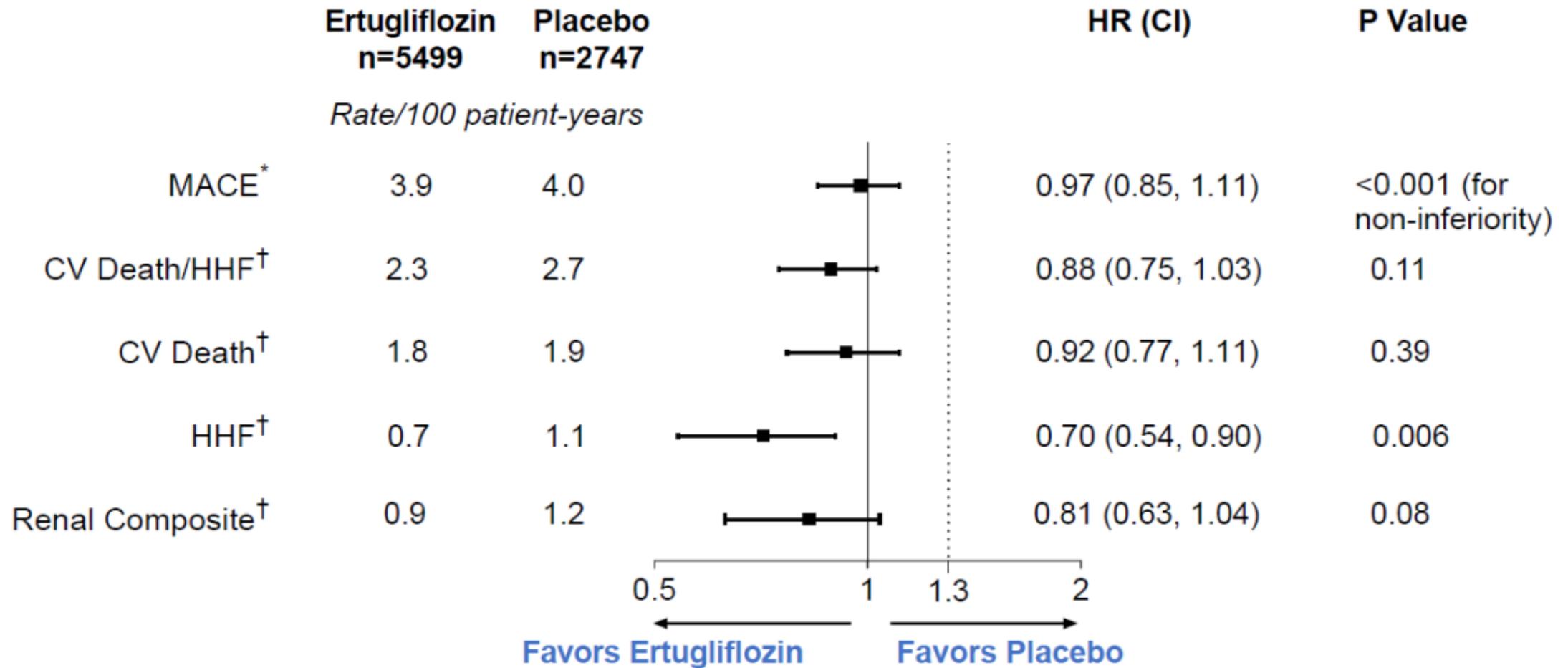
A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee

Endorsed by the American Diabetes Association

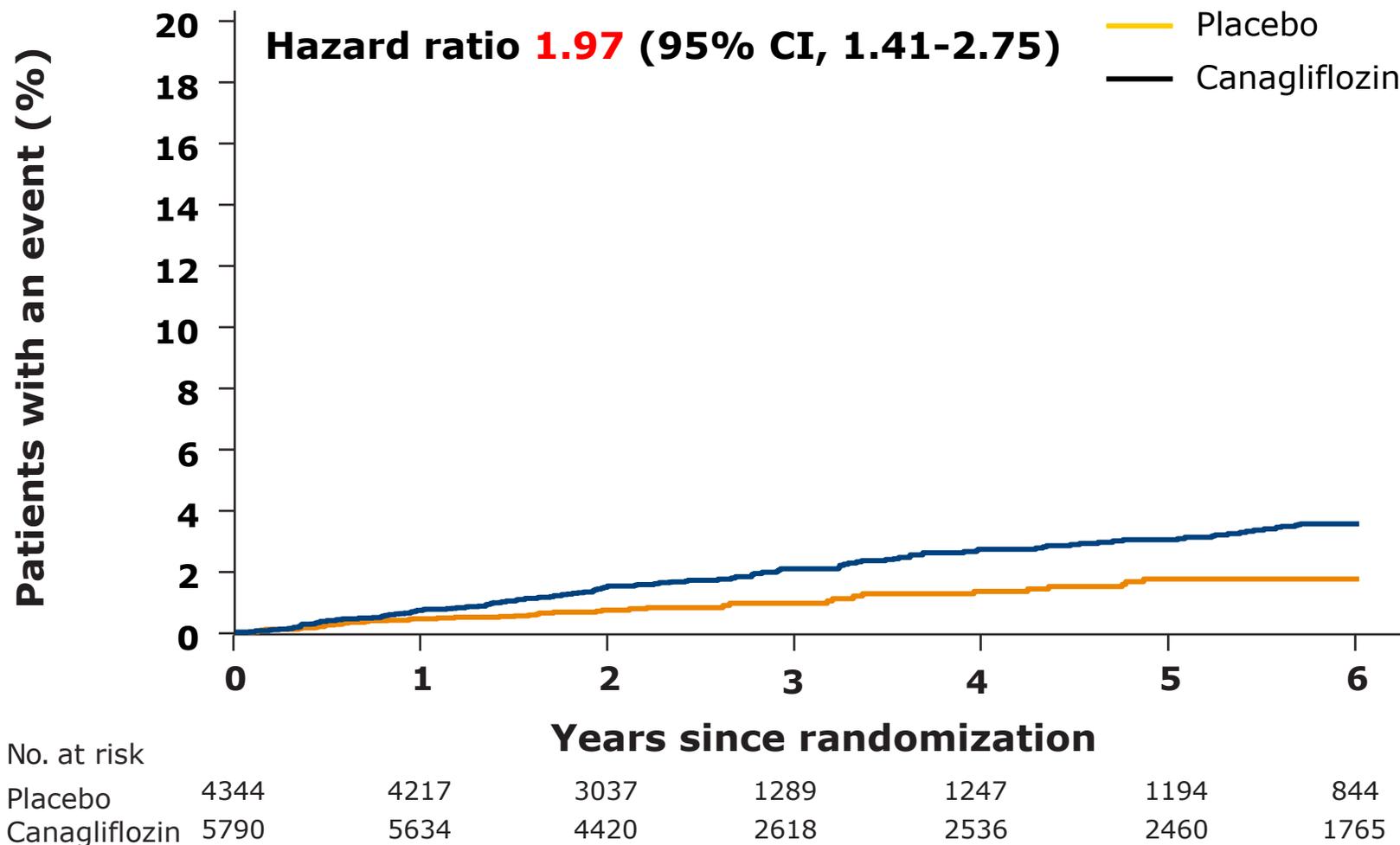
TABLE 1 Summary of the Published SGLT2 Inhibitor CV and Renal Outcomes Trials

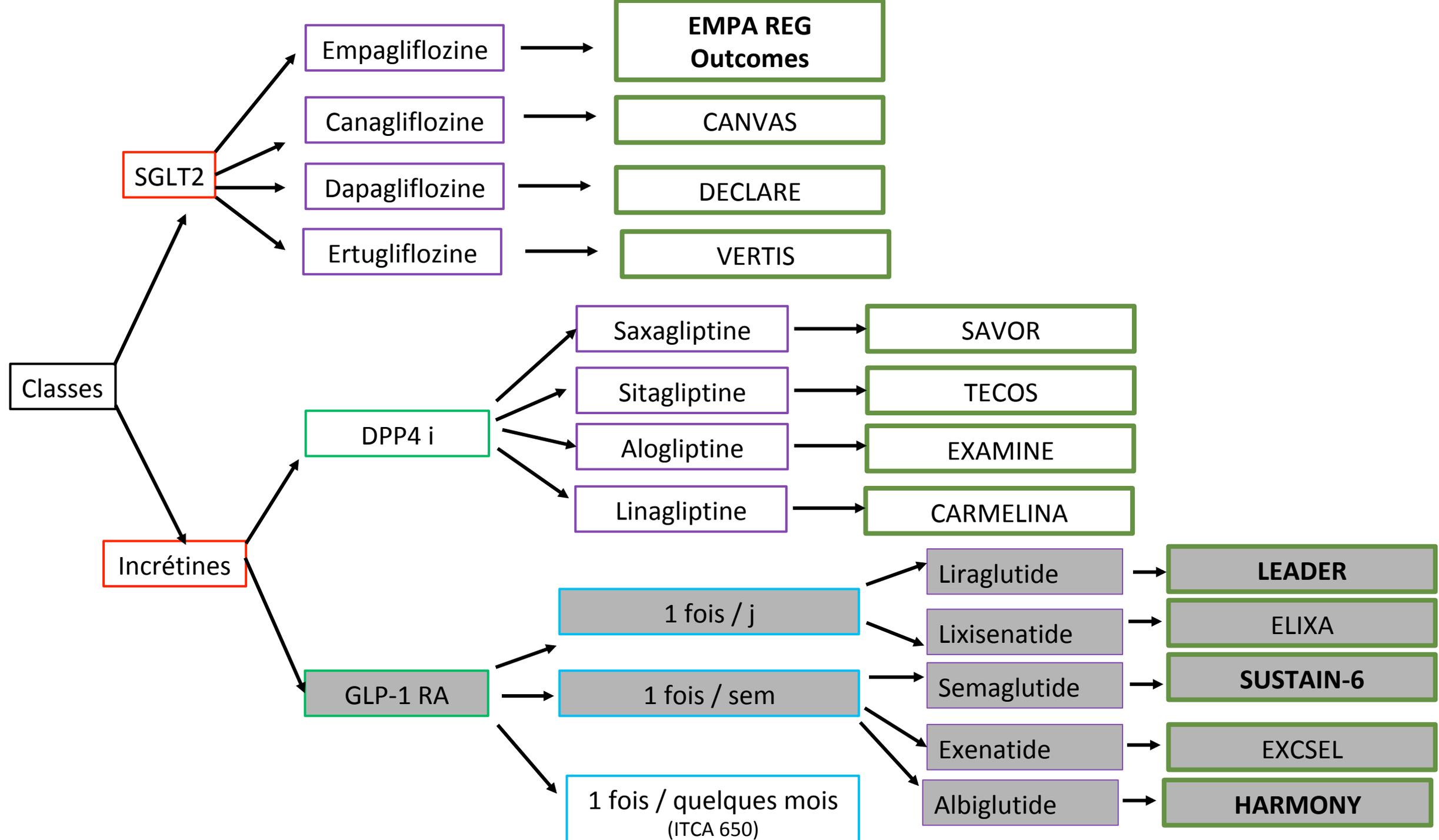
	EMPA-REG OUTCOME (12)	CANVAS/CANVAS-R (16)	DECLARE-TIMI 58 (17)	CREDESCENCE (19)
Patients enrolled, n	7,020	10,142	17,160	4,401
Drug	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin
Dose	10 or 25 mg PO daily	100 or 300 mg PO daily	10 mg PO daily	100 mg PO daily
Median duration of follow-up (years)	3.1	2.4	4.2	2.6
Mean baseline HbA1c (%)	8.1	8.2	8.3	8.3
Mean duration of diabetes (years)	N/A†	13.5	11.0	15.8
All-cause mortality, HR (95% CI)	0.68 (0.57–0.82)	0.87 (0.74–1.01)	0.93 (0.82–1.04)	0.83 (0.68–1.02)
HF hospitalization, HR (95% CI)	0.65 (0.50–0.85)	0.67 (0.52–0.87)	0.73 (0.61–0.88)	0.61 (0.47–0.80)
Renal composite endpoint, HR (95% CI)	0.54 (0.40–0.75)	0.60 (0.47–0.77)	0.53 (0.43–0.66)	0.70 (0.59–0.82)

Primary and secondary endpoints



CANVAS : lower-extremity amputations





Résultats des essais thérapeutiques évaluant la sécurité CV des ar-GLP1

	ELIXA (77)	LEADER (14)	SUSTAIN-6* (15)	EXSCCEL (78)	REWIND (16)	PIONEER-6 (79)
Patients enrolled	6,068	9,340	3,297	14,752	9,901	3183
Drug	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide SQ	Exenatide QW	Dulaglutide	Semaglutide oral
Dose	10 mcg or 20 mcg per day	1.8 mg or max tolerated dose per day	0.5 mg or 1 mg per week	2 mg per week	1.5 mg per week	14 mg or max tolerated dose per day
Median follow-up (years)	2.1	3.8	2.1	3.2	5.4	1.3
Baseline HbA1c	7.7	8.7	8.7	8.0	7.2	8.2
Mean duration of diabetes (years)	9.3	12.8	13.9	12.0	9.5	14.9
Baseline statin use (%)	93	72	73	74	66	85
Baseline prevalence of ASCVD†/HF (%)	100	81	72	73	31	85
Baseline prevalence of HF (%)	22	18	24	16	9	NR
Primary outcome, HR (95% CI)‡	4-point MACE 1.02 (0.89-1.17)	3-point MACE 0.87 (0.78-0.97)	3-point MACE 0.74 (0.58-0.95)	3-point MACE 0.91 (0.83-1.00)	3-point MACE 0.88 (0.79-0.99)	3-point MACE 0.79 (0.57-1.11)
CV death, HR (95% CI)	0.98 (0.78-1.22)	0.78 (0.66-0.93)	0.98 (0.65-1.48)	0.88 (0.76-1.02)	0.91 (0.78-1.06)	0.49 (0.27-0.92)
Fatal or nonfatal MI, HR (95% CI)§	1.03 (0.87-1.22)	0.86 (0.73-1.00)	0.74 (0.51-1.08)	0.97 (0.85-1.10)	0.96 (0.79-1.15)	1.18 (0.73-1.90)
Fatal or nonfatal stroke, HR (95% CI)§	1.12 (0.79-1.58)	0.86 (0.71-1.06)	0.61 (0.38-0.99)	0.85 (0.70-1.03)	0.76 (0.62-0.94)	0.74 (0.35-1.57)
All-cause mortality, HR (95% CI)	0.94 (0.78-1.13)	0.85 (0.74-0.97)	1.05 (0.74-1.50)	0.86 (0.77-0.97)	0.90 (0.80-1.01)	0.51 (0.31-0.84)
HF hospitalization, HR (95% CI)	0.96 (0.75-1.23)	0.87 (0.73-1.05)	0.86 (0.48-1.55)	0.94 (0.78-1.13)	0.93 (0.77-1.12)	1.11 (0.77-1.61)
Renal composite outcome¶	0.84 (0.68-1.02)	0.78 (0.67-0.92)	0.64 (0.46-0.88)	0.88 (0.76-1.01)	0.85 (0.77-0.93)	0.64 (0.46-0.88)

Actualité CV du traitement du diabète de type 2

- Ce qui a changé

- Avant 2008
- Depuis 2008
- **Synthèse 2020**



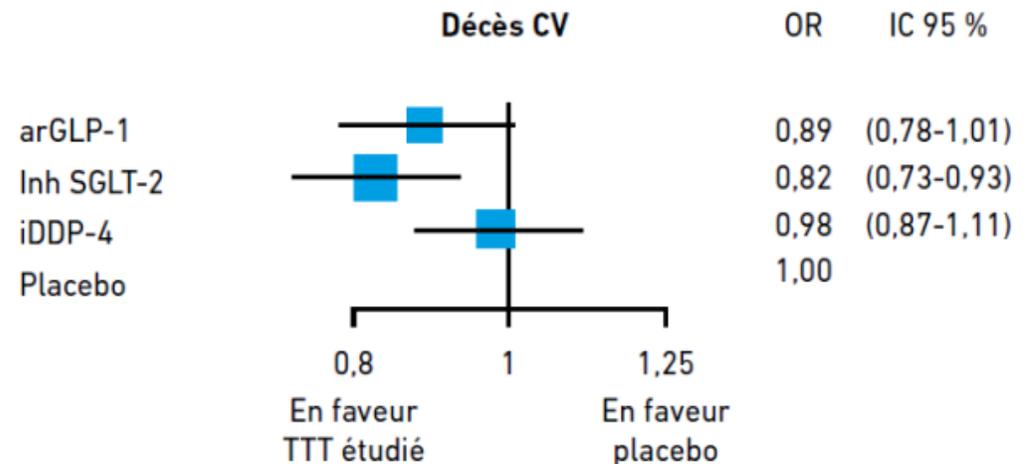
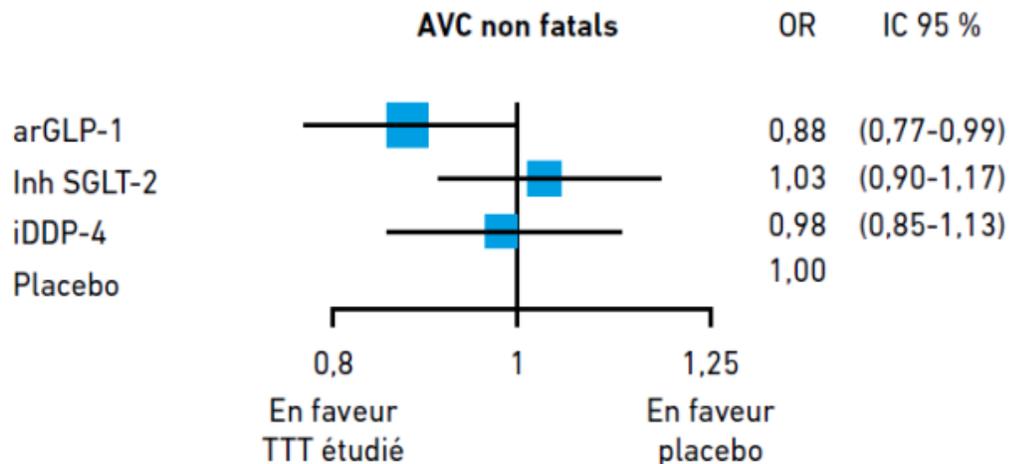
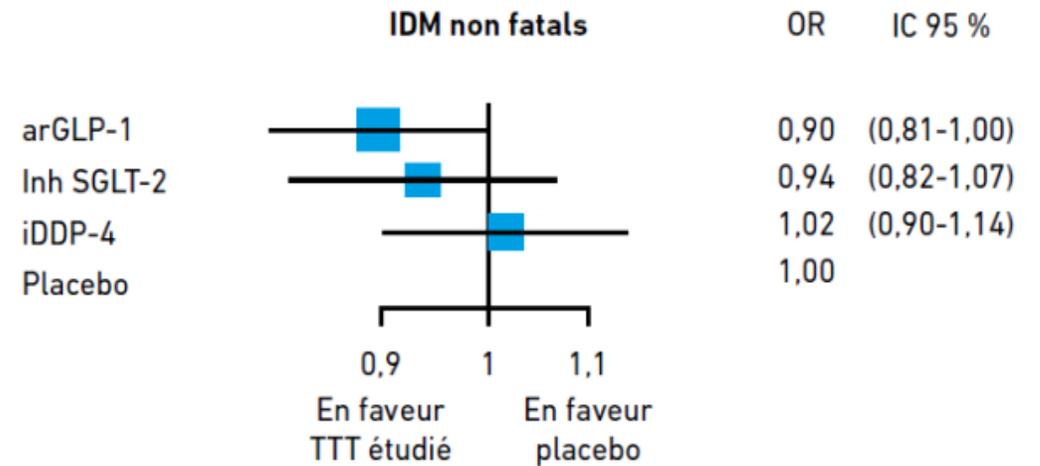
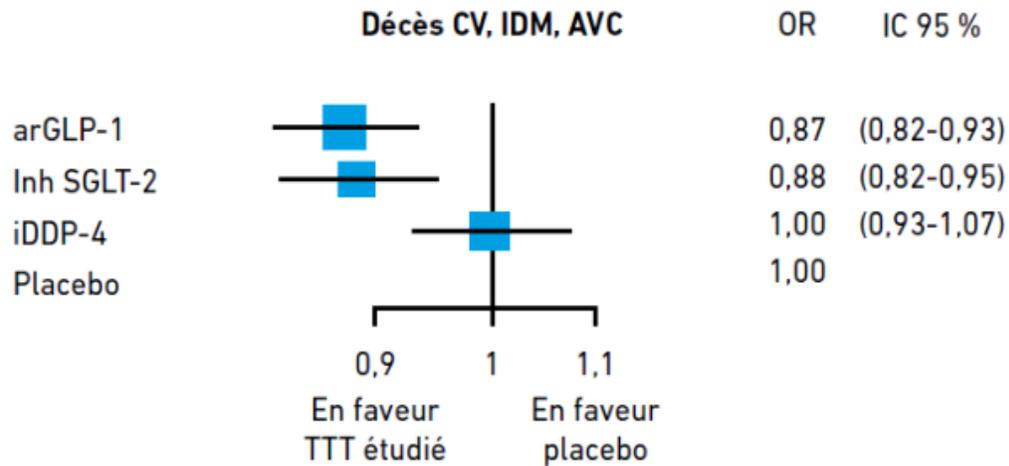
En 2020

- Synthèse
- Pratique
- Recommandations

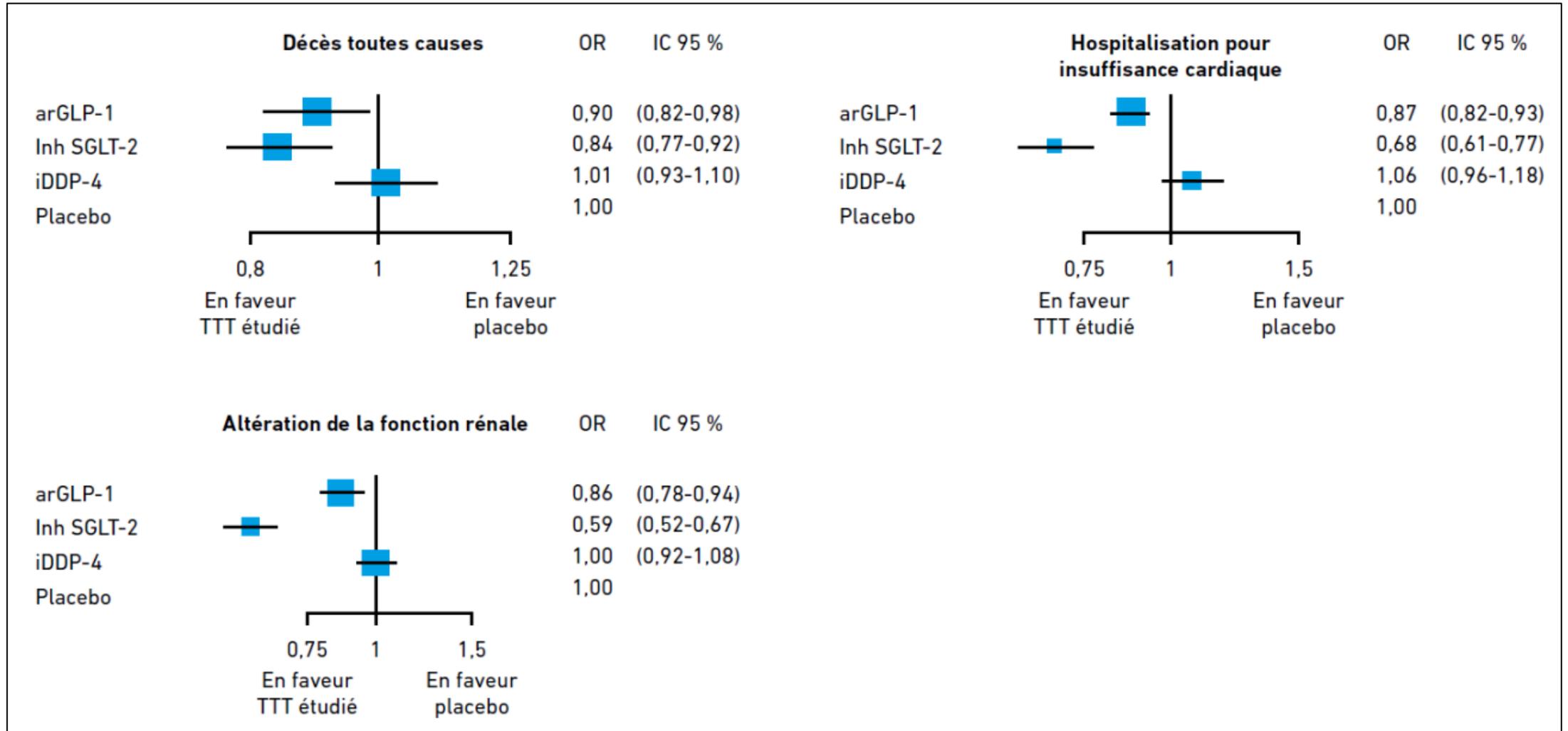
En 2020

- **Synthèse**
- Pratique
- Recommandations

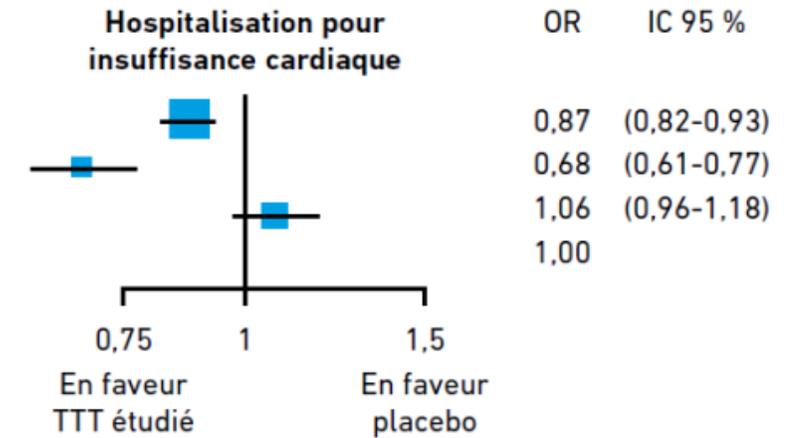
Résultats globaux des CVOT en 2020



Résultats globaux des CVOT en 2020



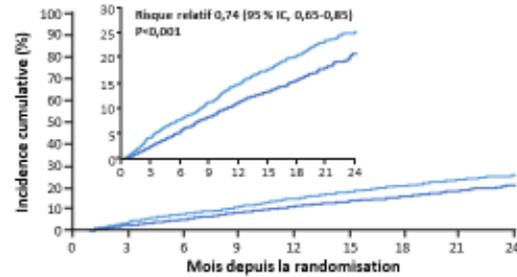
Résultats globaux des CVOT en 2020



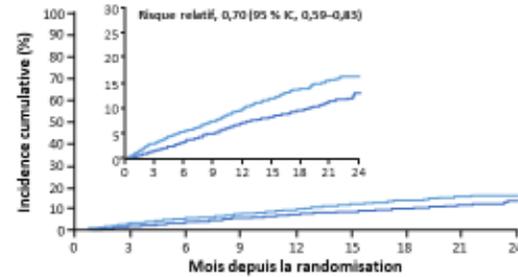
Résultats globaux des CVOT en 2020

DAPA-HF : principaux résultats

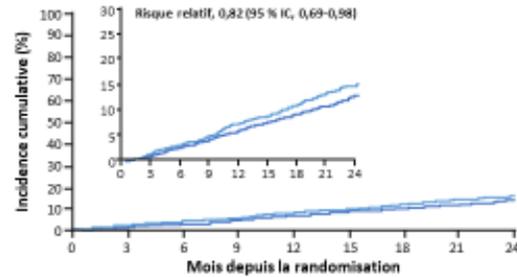
Critère primaire



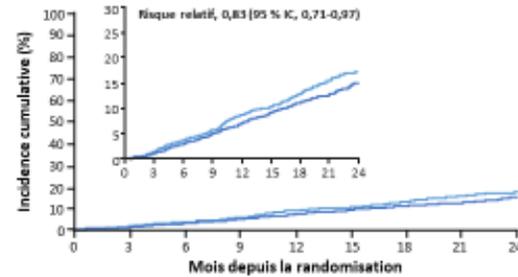
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



Mortalité CV



Mortalité toutes causes

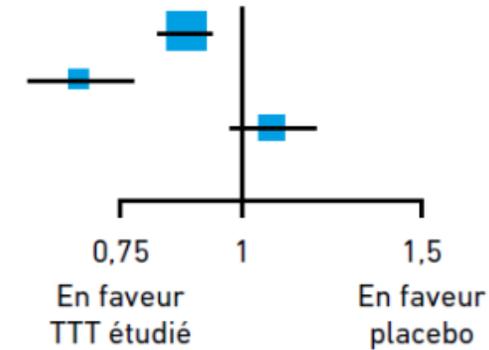


— Placebo — Dapagliflozine

Type 2 diabetes at baseline

Yes	215/1075	271/1064		0,75 (0,63-0,90)
No	171/1298	231/1307		0,73 (0,60-0,88)

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque

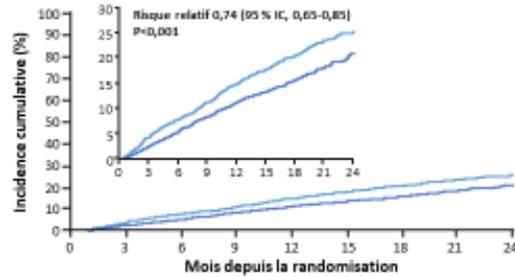


OR	IC 95 %
0,87	(0,82-0,93)
0,68	(0,61-0,77)
1,06	(0,96-1,18)
1,00	

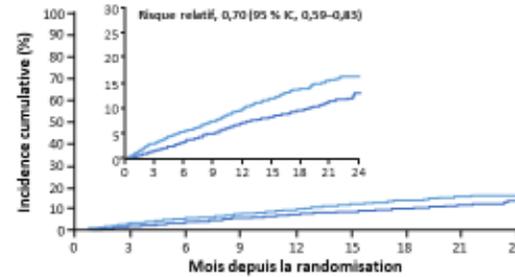
Résultats globaux des CVOT en 2020

DAPA-HF : principaux résultats

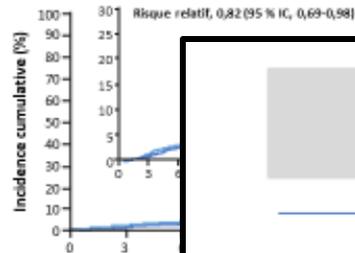
Critère primaire



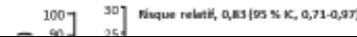
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



Mortalité CV

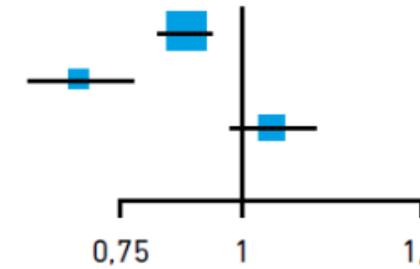


Mortalité toutes causes



Type 2 diabetes
Yes
No

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



OR	IC 95 %
0,87	(0,82-0,93)
0,68	(0,61-0,77)
1,06	(0,96-1,18)
1,00	

En faveur placebo

EMPEROR Reduced



Critère primaire

Décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque

↓ 25% du risque
P < 0,001



Premier critère secondaire

Toutes hospitalisations pour insuffisance cardiaque (premières et récidives)

↓ 30% du risque
P < 0,001

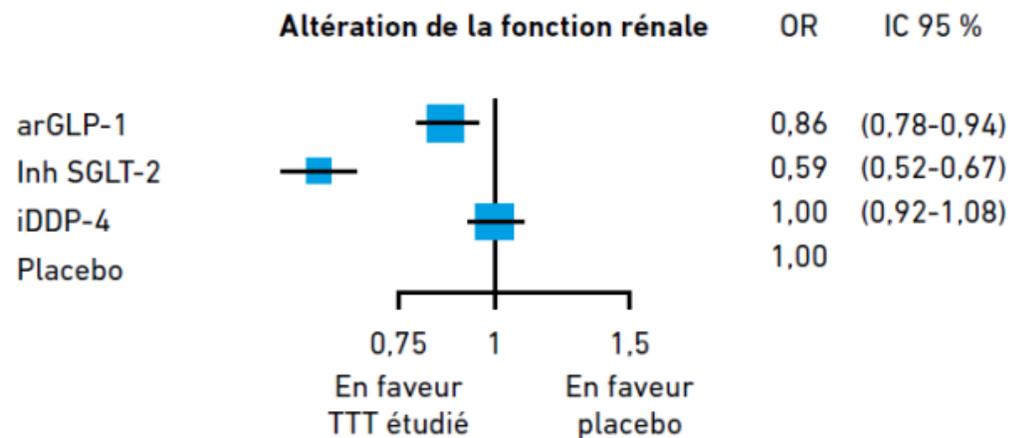


Deuxième critère secondaire

Pente de diminution du DFG dans le temps

P < 0,001
↓ 50% des événements rénaux

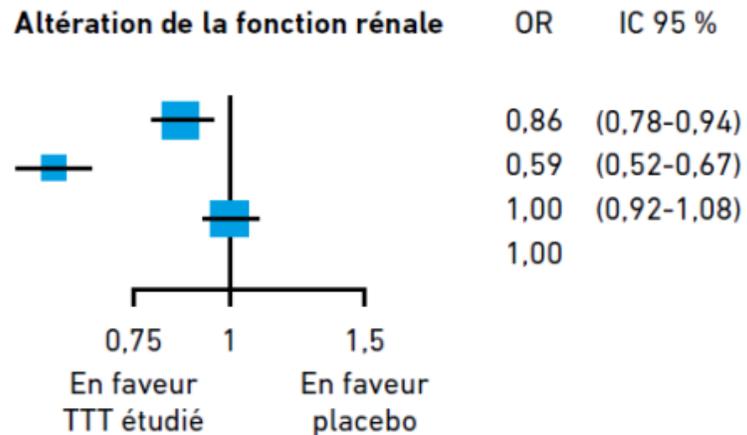
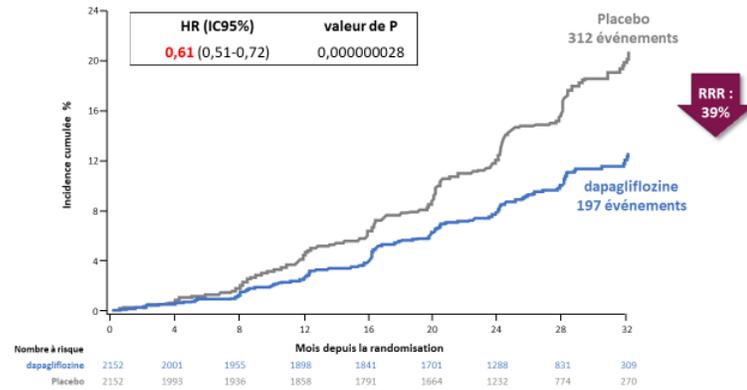
Résultats globaux des CVOT en 2020



Résultats globaux des CVOT en 2020

Etude DAPC CKD : résultat sur le critère primaire

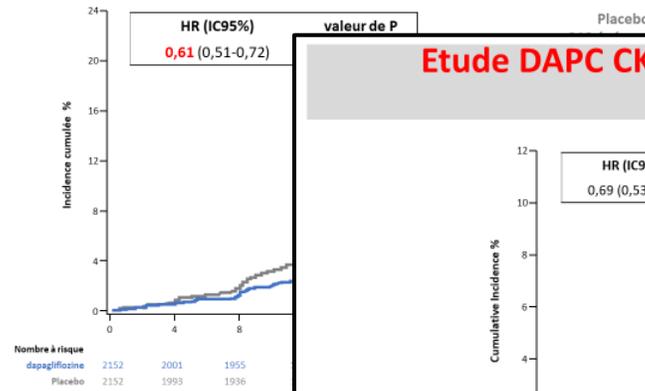
diminution d'au moins 50 % du DFG, insuffisance rénale terminale (justifiant une dialyse ou une transplantation) ou mort de cause rénale ou de cause CV



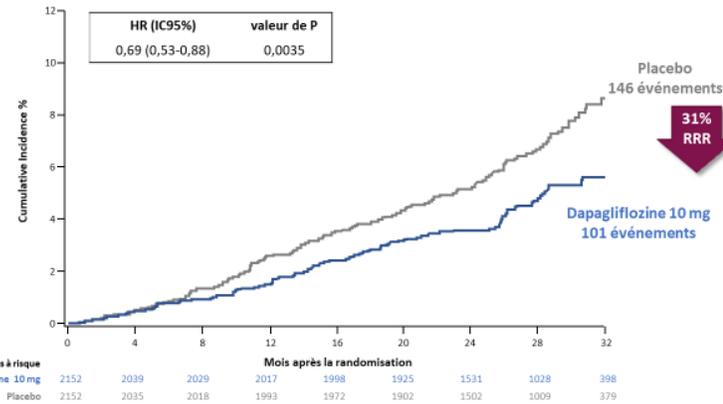
Résultats globaux des CVOT en 2020

Etude DAPC CKD : résultat sur le critère primaire

diminution d'au moins 50 % du DFG, insuffisance rénale terminale (justifiant une dialyse ou une transplantation) ou mort de cause rénale ou de cause CV

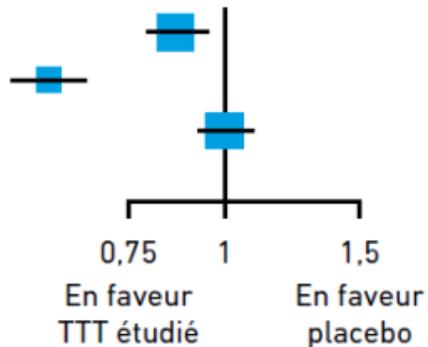


Etude DAPC CKD : résultat sur la mortalité totale (critère secondaire)



Altération de la fonction rénale

arGLP-1
Inh SGLT-2
iDDP-4
Placebo



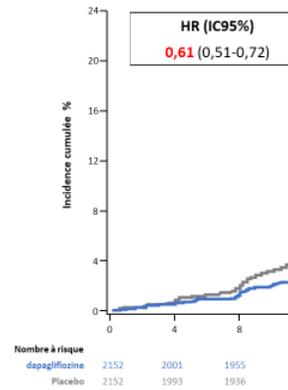
0,68 (0,58-0,79)
0,59 (0,52-0,67)
1,00 (0,92-1,08)
1,00

HR = hazard ratio; RRR = relative risk reduction.
Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress - The Digital Experience; August 29 - September 1, 2020.

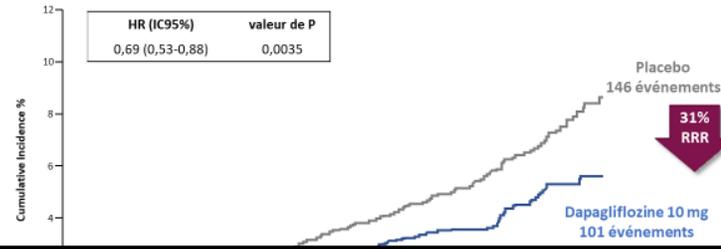
Résultats globaux des CVOT en 2020

Etude DAPC CKD : résultat sur le critère primaire

diminution d'au moins 50 % du DFG, insuffisance rénale terminale (justifiant une dialyse ou une transplantation) ou mort de cause rénale ou de cause CV

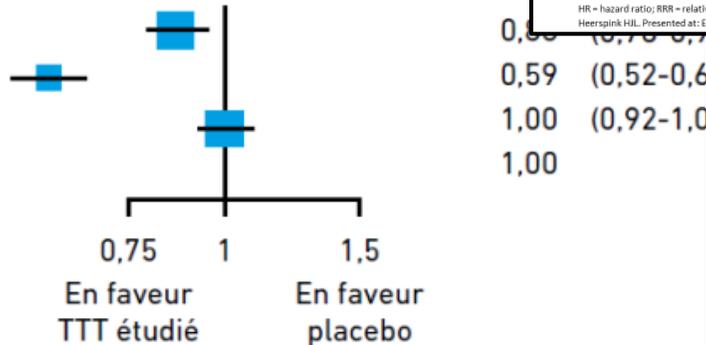


Etude DAPC CKD : résultat sur la mortalité totale (critère secondaire)

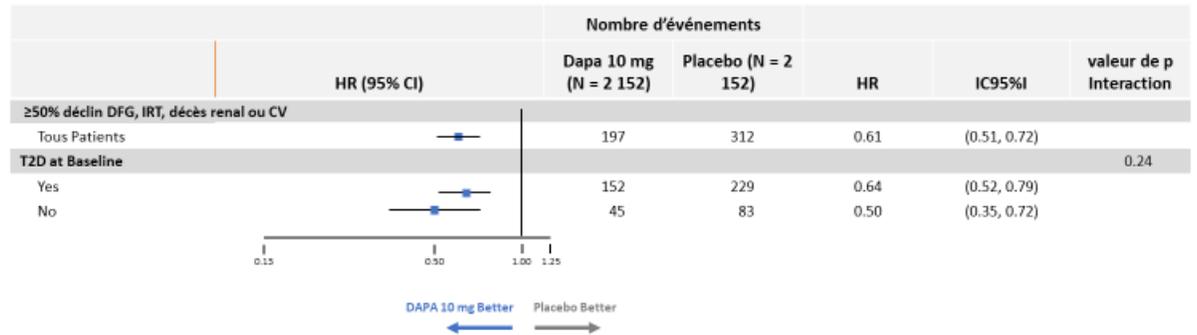


Altération de la fonction rénale

arGLP-1
Inh SGLT-2
iDDP-4
Placebo



Etude DAPC CKD : résultat sur le critère primaire Diabétiques vs non diabétiques



En synthèse

Les hypoglycémiants évalués contre placebo

Pas d'effet groupe thérapeutique

à diminution glycémique équivalente (0,3 à 0,5 point d'HbA1c), certains hypoglycémiants

- sont **bénéfiques** : mais pas sur les mêmes événements, gliflozines principalement sur l'insuffisance cardiaque, certains GLP1 AR principalement sur les événements CV
- sont **neutres**: DPP4-i
- sont **néfastes** : augmentent le risque d'insuffisance cardiaque (saxagliptine) alors que d'autres diminuent ce risque (empagliflozine, canagliflozine), augmentent le risque d'amputation (canagliflozine)

Y a-t-il un effet glycémique?

La glycémie est-elle un critère substitutif ?

En synthèse

Les hypoglycémiants évalués contre placebo

Pas d'effet classe

- **En matière d'effets secondaires :**
 - augmentation des amputations sous canagliflozine
 - augmentation de l'insuffisance cardiaque sous saxagliptine
- **En matière de bénéfice clinique:**
 - bénéfique sous liraglutide, sémaglutide et albiglutide



N'utiliser que les molécules à la fois évaluées et bénéfiques

En synthèse

Les hypoglycémifiants évalués contre placebo

Mécanismes du bénéfice incompris

Incrétines : iDDP4 neutres, certains ar GLP-1 bénéfiques

Effets métaboliques spécifiques (inflammation, métabolisme cellulaire...) ?

Effets ancillaires (pression artérielle, poids...) ?

En 2020

- Synthèse
- **Pratique**
- **Recommandations**

Clinical practice recommendations have changed in response to new CVOTs

2016

2017

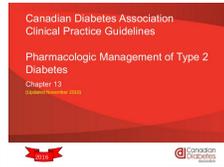
2018

Italy



POSITION STATEMENT
Farmaci ipoglicemizzanti, malattie cardiovascolari e renali

Canada



Switzerland



Norway

Nasjonalt faglig retningslinje for diabetes
Blodsukkersenkende behandling og behandlingsmål ved diabetes type 2

Slovakia



Latvia



Bulgaria



Germany



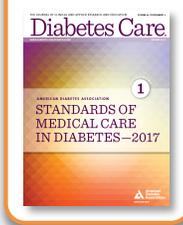
Brazil



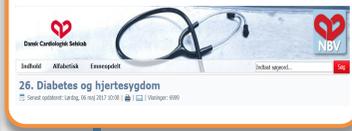
Bosnia and Herzegovina



USA



Denmark – Cardio



Turkey



Hungary



Slovenia



Czech Republic



Sweden



Spain
Catalonia,
Andalucia



France



Korea



Greece



ESC



Position paper

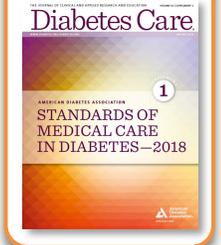
Poland



Scotland



USA



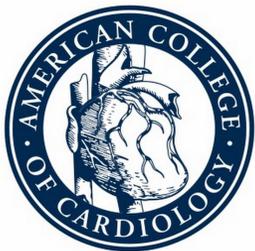
Finland



Recommandations diabète de type 2

- **Pas toujours concordantes**

- sur la **population cible** des nouveaux traitements (prévention secondaire uniquement, rénale ou CV, prévention primaire à haut risque...),
- sur les **schémas de première intention** (métformine ou pas)
- et ceux de **deuxième intention**, en fonction du niveau de risque CV et des comorbidités



JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2018 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways

Endorsed by the American Diabetes Association



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2018) 0, 1–13
doi:10.1093/eurheartj/ehy677

CURRENT OPINION

Obesity and metabolic syndrome

Addressing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Roundtable

Francesco Cosentino^{1*}, Antonio Ceriello^{2,3}, Florian M.M. Baeres⁴, Paola Fioretto⁵, Alan Garber⁶, Wendy Gattis Stough⁷, Jyothis T. George⁸, Peter J. Grant⁹, Kamlesh Khunti¹⁰, Anna Maria Langkilde¹¹, Jorge Plutzky¹², Lars Rydén¹³, André Scheen¹⁴, Eberhard Standl¹⁵, Jaakko Tuomilehto^{16–18}, and Faiez Zannad^{19–21}

ACC et ESC : deux approches convergentes



Consensus d'experts de l'ACC pour la réduction du risque CV chez le diabétique de type 2 ayant une maladie CV athérosclérotique

- L'arrivée de nouvelles molécules ayant prouvé qu'elles améliorent le pronostic CV dans le diabète de type 2 a fait émerger un **nouveau paradigme** qui conduit à **aller au-delà du contrôle glycémique vers une stratégie adaptée de réduction du risque CV**

JACC 2018 : <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.020>



Prendre en charge le risque CV du diabète de type 2 : compte rendu de la table ronde CV de la Société européenne de cardiologie

- En conséquence, **l'objectif doit s'éloigner d'un contrôle glycémique exclusif**, au moins pour la prévention CV, quoi que le contrôle glycémique reste important pour réduire les complications microvasculaires

Eur Heart J 2018 doi:10.1093/eurheartj/ehy677

Prendre en charge le risque CV du diabète de type 2 : compte rendu de la table ronde CV de la Société européenne de cardiologie

Cardiologues

Diagnostiquer le diabète

Proposer un traitement au bénéfice validé

Débuter un traitement au bénéfice validé

Collaborer avec l'équipe multidisciplinaire

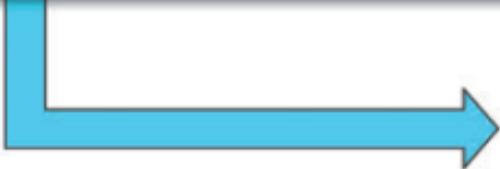
Endocrinologues

Evaluer le risque CV

Adresser au cardiologue

Débuter un traitement au bénéfice validé

Collaborer avec l'équipe multidisciplinaire



Praticien de
soins primaires



Consensus d'experts de l'ACC pour la réduction du risque CV chez le diabétique de type 2 ayant une maladie CV athérosclérotique

Les données démontrant qu'il est maintenant possible d'avoir une stratégie adaptée de réduction du risque CV chez les diabétiques de type 2 **doivent conduire les spécialistes des maladies CV à devenir des champions de la promotion du changement et des avocats essentiels pour les patients,**...

Il est reconnu que **certains spécialistes des maladies CV ne sont pas favorables à utiliser eux-mêmes les traitements du diabète** (manque de connaissance, manque d'habitude, manque d'encouragements à cette pratique...)

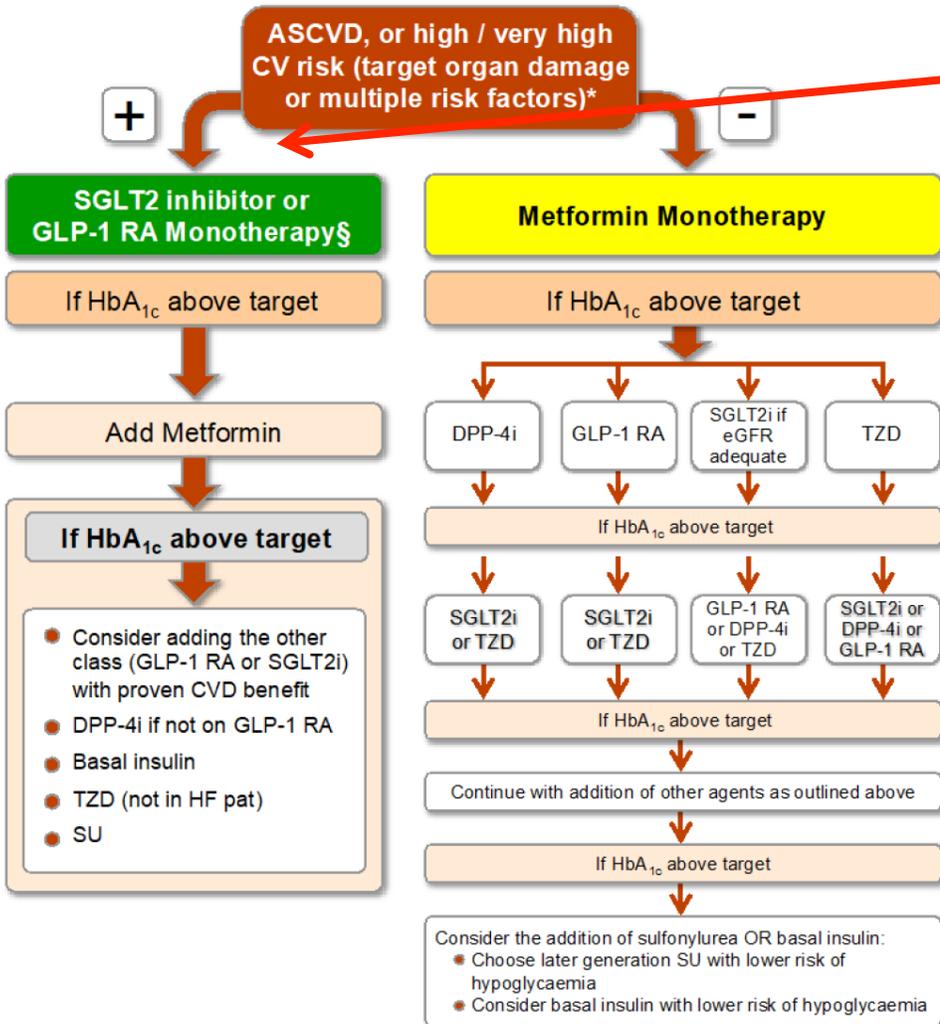
Une première option consiste à **adopter le rôle du consultant** : discuter avec et encourager les médecins prenant en charge le diabète et le patient à utiliser les traitements au bénéfice CV démontré

Une autre option consiste à **s'intégrer dans une équipe multidisciplinaire spécifique** à la prise en charge du diabète, comme un réseau par exemple

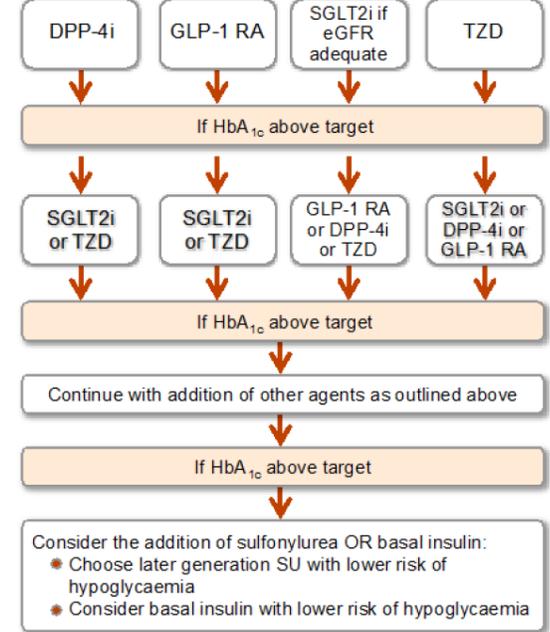
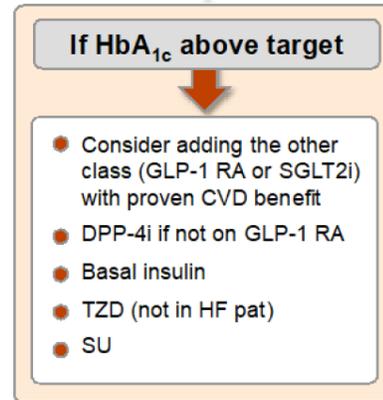
New treatment algorithms



Type 2 DM - Drug naïve patients



Chez les diabétiques à haut risque non traités par métformine Il faut débiter le traitement par un AR-GLP1 ou une gliflozine Puis adapter le reste du traitement en fonction de l'HbA1c



Are you open
to change?



2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes

A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee

Endorsed by the American Diabetes Association

JACC VOL. 76, NO. 9, 2020

SEPTEMBER 1, 2020:1117-45

FIGURE 3 Using a GLP-1RA to Manage ASCVD Risk

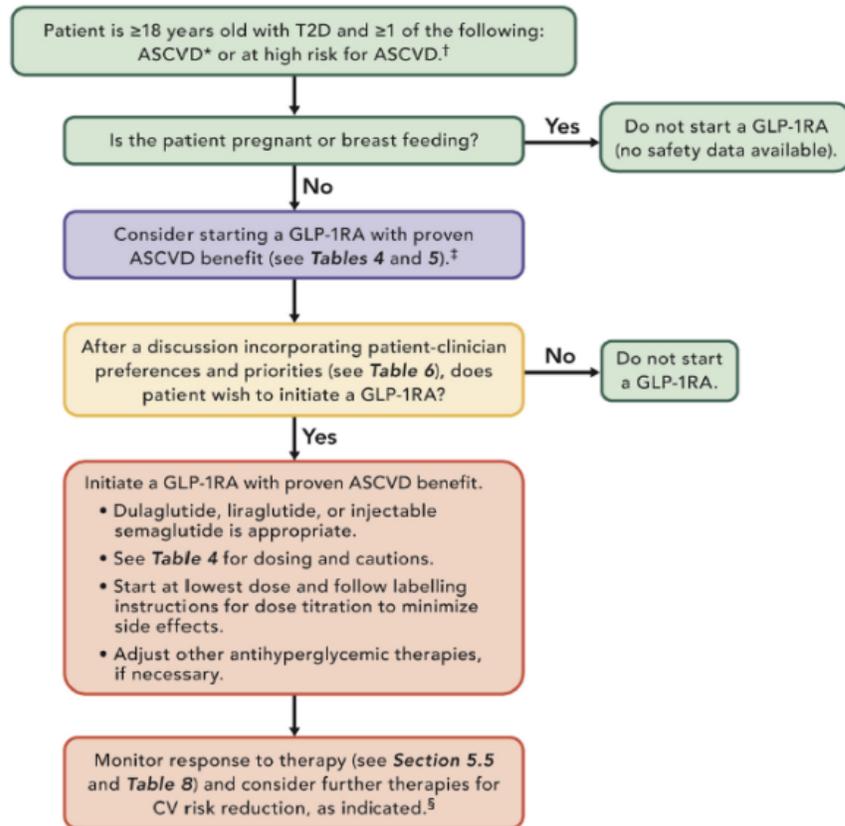
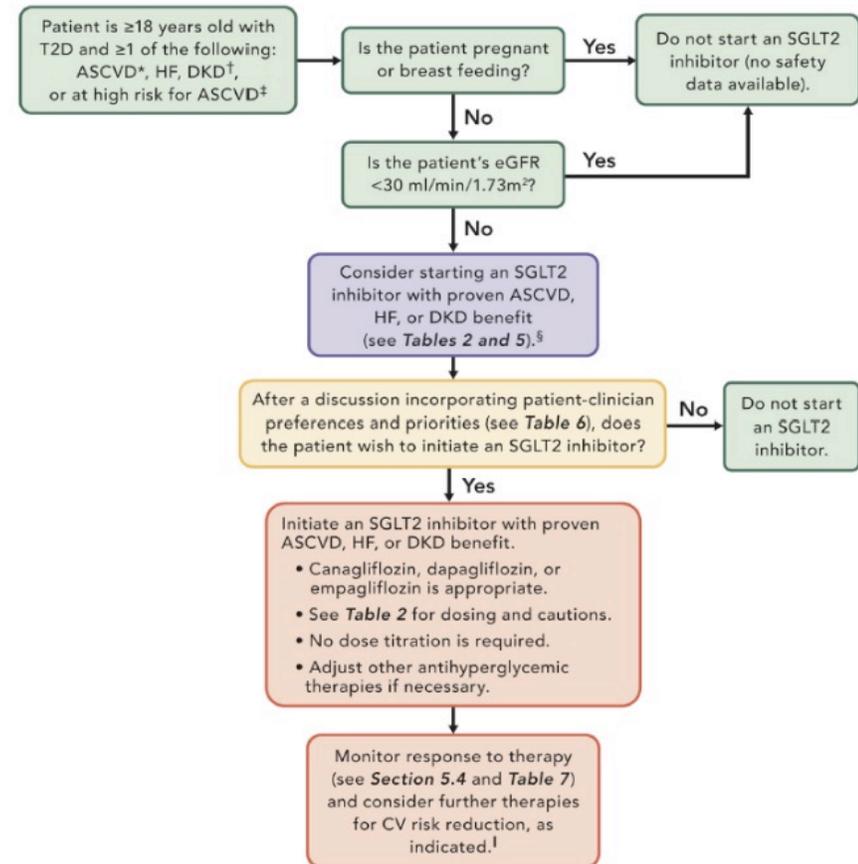


FIGURE 2 Using an SGLT2 Inhibitor to Manage ASCVD, HF, and DKD Risk



Messages principaux

Pas d'effet groupe thérapeutique : l'effet sur la glycémie n'est pas prédictif de l'effet clinique

Mécanisme de l'effet incompris: donc non prévisible

Pas d'effet classe

**N'utiliser que les molécules
à la fois évaluées et bénéfiques**



Merci de votre attention