



Actualités du diabète

=

Savoir prescrire une gliflozine

2021

François Diévert
Elsan Clinique Villette,
Dunkerque

Liens d'intérêts – Dr François Diévert – 5 années précédentes

Rémunérations, défraiements ou subventions de recherche reçus de :

- Laboratoires pharmaceutiques : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, BMS, Bouchara-Recordati, Lily, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pfizer, Sanofi, Servier
- Agences de communication en santé: Axis, CCC, DDB Healthcare, IDEAS, LEN Médical, Nex et Com, Re-Imagine, TBWA, Vivactis

Liens autres:

- Membre du conseil d'administration de la Société française de cardiologie (SFC),
- Membre du conseil d'administration du Collège national des cardiologues français (CNCF), membre du Nucleus of the Council of cardiology practice de la Société européenne de cardiologie (ESC)
- Membre du cercle Coeur et métabolisme de la SFC, de la Société française d'hypertension artérielle, du GACI, de l'ESC, de l'EAPCI, de la HFA, secrétaire scientifique du CNCF
- Président du groupe Pharmacologie Clinique et thérapeutique de la SFC (2021-2018)
- Membre des comités de rédaction ou de lecture de Réalités Cardiologiques, Le Cardiologue, Le Quotidien du Médecin, theHeart.org

Actualités du diabète 2021: plan

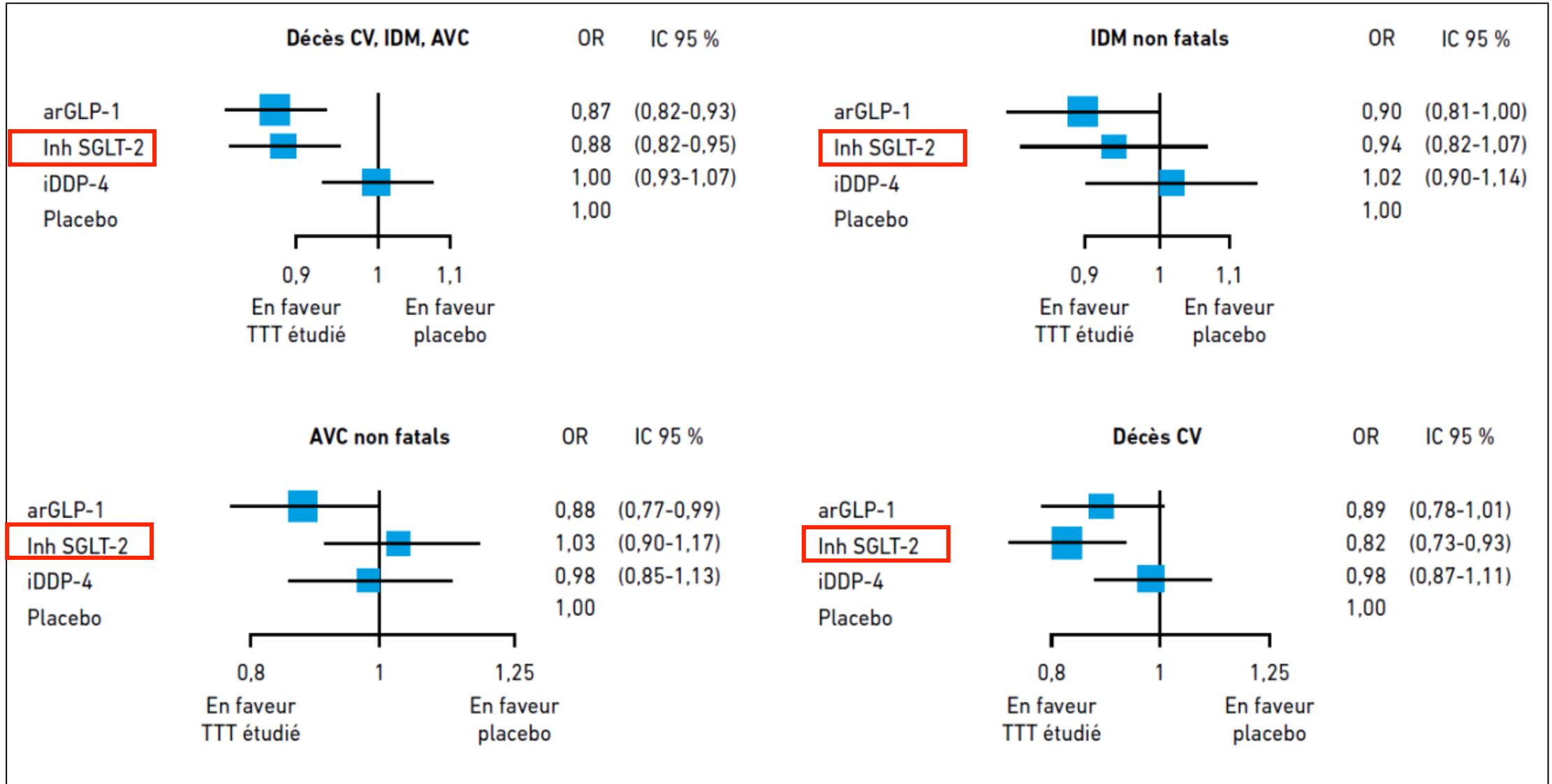
- Pourquoi une gliflozine?
- Comment une gliflozine?

Actualités du diabète 2021: plan

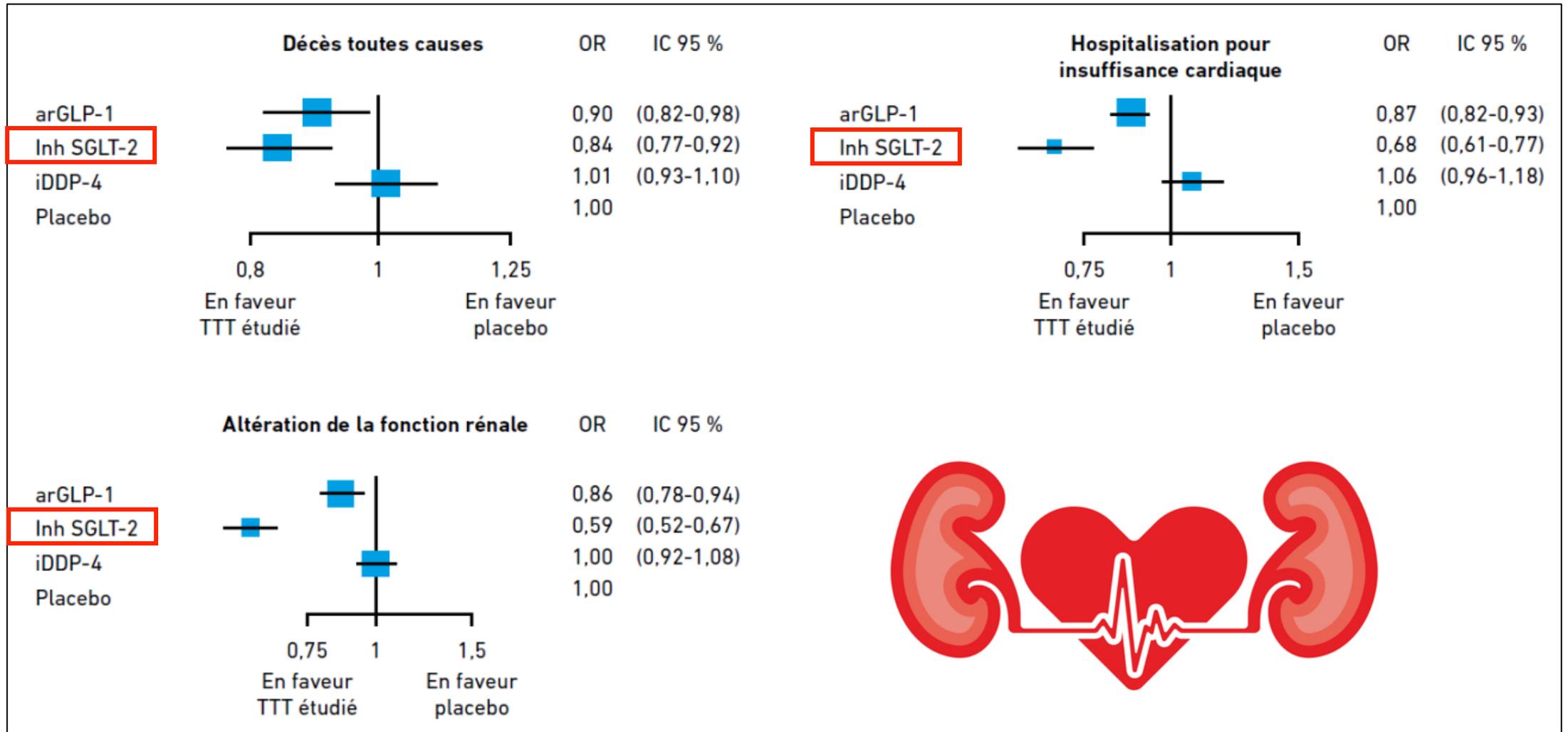
- **Pourquoi une gliflozine ?**
- Comment une gliflozine?



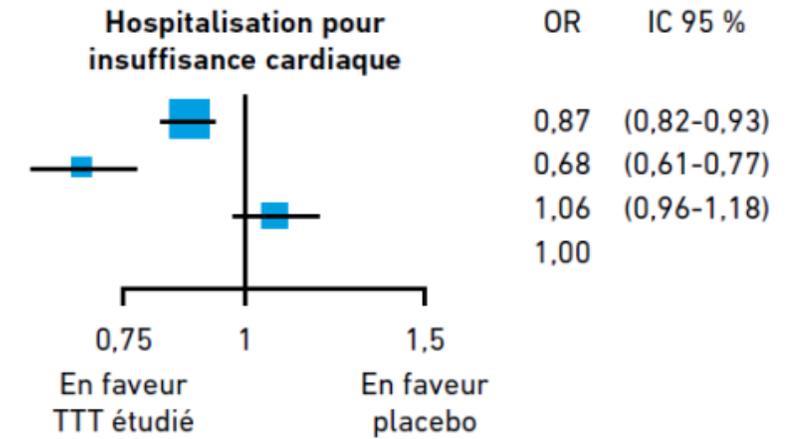
Résultats globaux des CVOT en 2020



Résultats globaux des CVOT en 2020



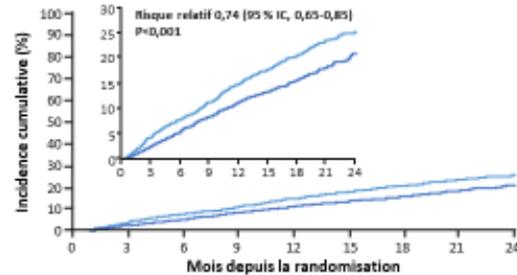
Résultats globaux des CVOT en 2020



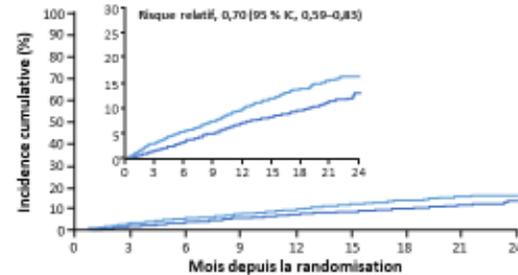
Résultats globaux des CVOT en 2020

DAPA-HF : principaux résultats

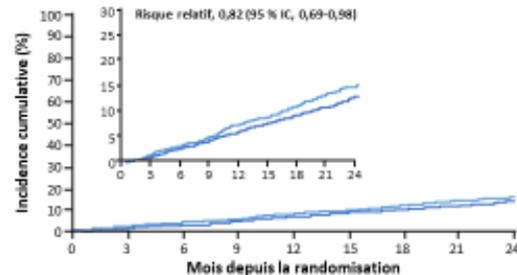
Critère primaire



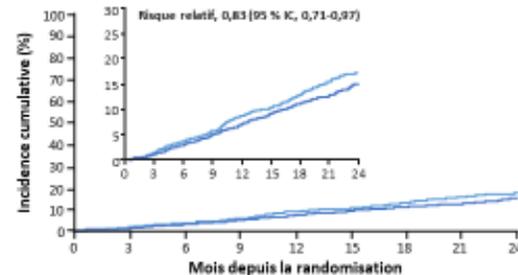
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



Mortalité CV



Mortalité toutes causes

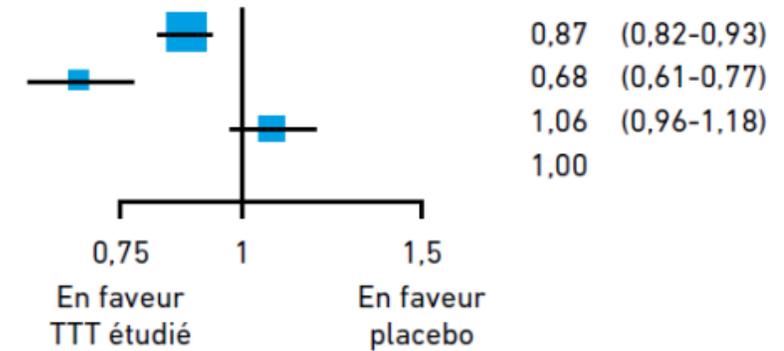


— Placebo — Dapagliflozine

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)

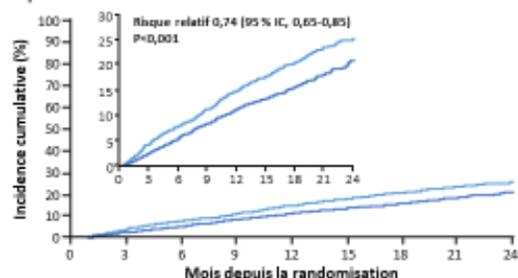
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



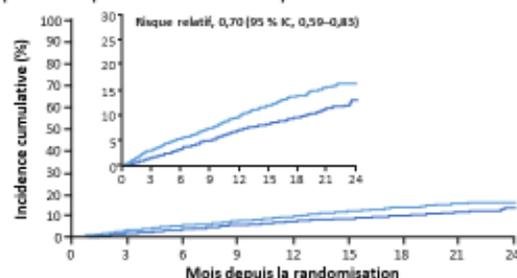
Résultats globaux des CVOT en 2020

DAPA-HF : principaux résultats

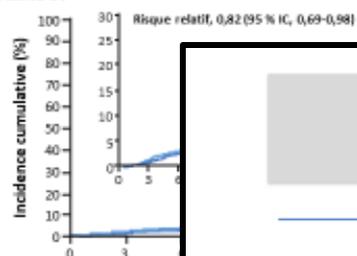
Critère primaire



Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



Mortalité CV

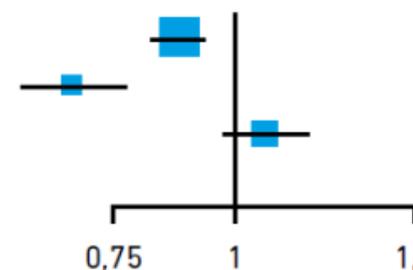


Mortalité toutes causes



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

Etude EMPEROR-Preserved : schéma

Critères d'inclusion : insuffisance cardiaque (classe II à IV de la NYHA), élévation du NT-proBNP (>300 pg/mL si pas de FA, >900 pg/mL si FA), **FEVG > 40%**, preuve d'une modification structurelle cardiaque (dilatation oreillette ou HVG) ou hospitalisation pour IC dans les 12 mois, dose stable de diurétiques depuis 1 semaine, avec ou sans diabète

N = 5 988



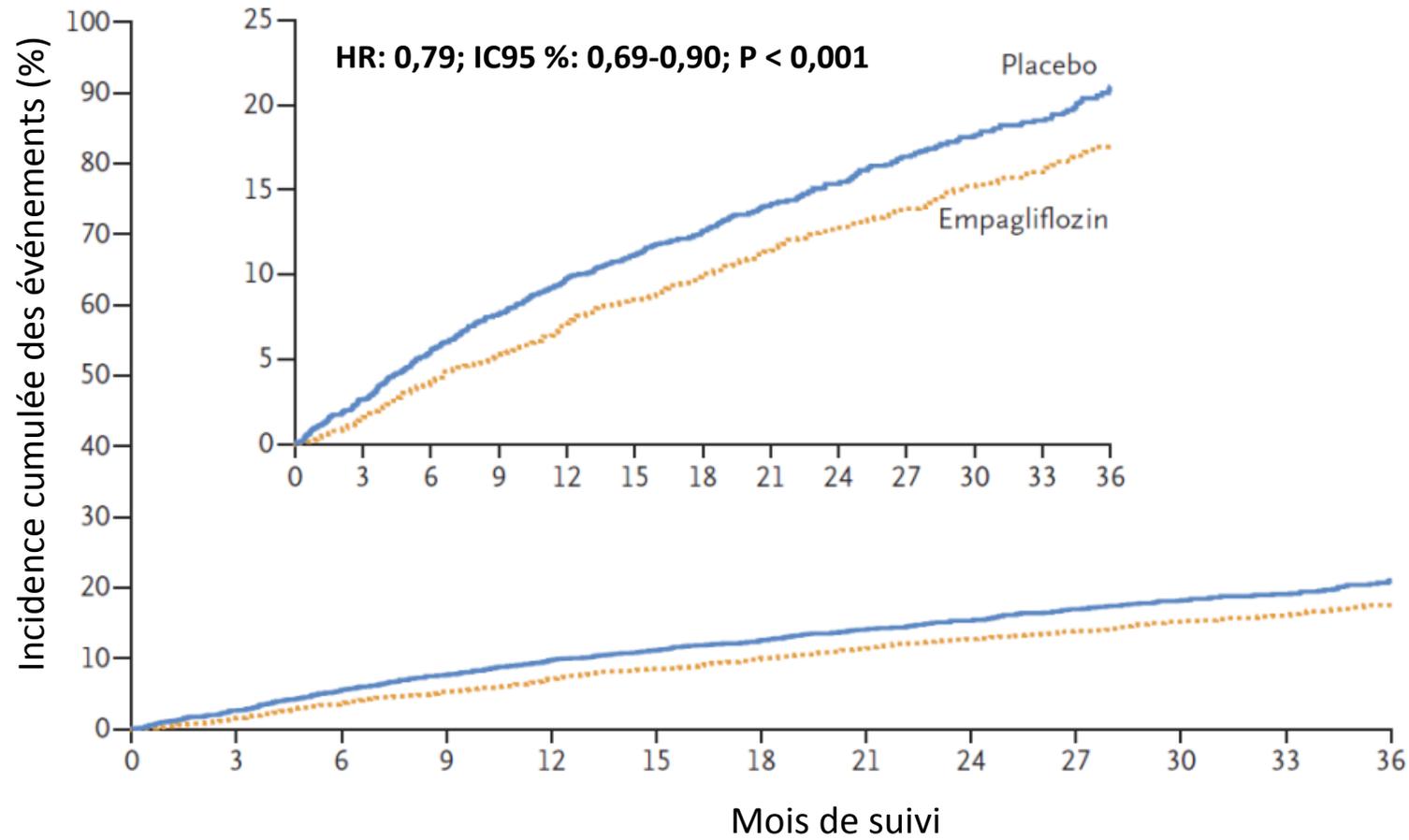
Intervention
Empagliflozine 10 mg/j

Contrôle
Placebo

Critère primaire: décès CV et 1^{ère} hospitalisation pour insuffisance cardiaque
Critères secondaires en analyse hiérarchisée: toutes hospitalisations pour IC, décès CV, pente de changement du DFG,

Hypothèse: réduction de 20 % des événements du CP (puissance 90 %): 6 000 patients; conduite par les événements: 841

Étude EMPEROR-Preserved: résultat sur le critère primaire (décès CV et hospitalisation pour insuffisance cardiaque)



Nombre à risque

Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozine	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

Étude **EMPEROR-Preserved**: résultats sur le critère primaire et les 2 critères secondaires en analyse hiérarchisée



Critère primaire

Décès cardiovasculaire et 1^{ère} hospitalisation pour insuffisance cardiaque

Diminution du risque de 21%
p = 0.0003



Premier critère secondaire

Toutes hospitalisations (première et récurrences) pour insuffisance cardiaque

Diminution du risque de 27 %
p = 0.0009



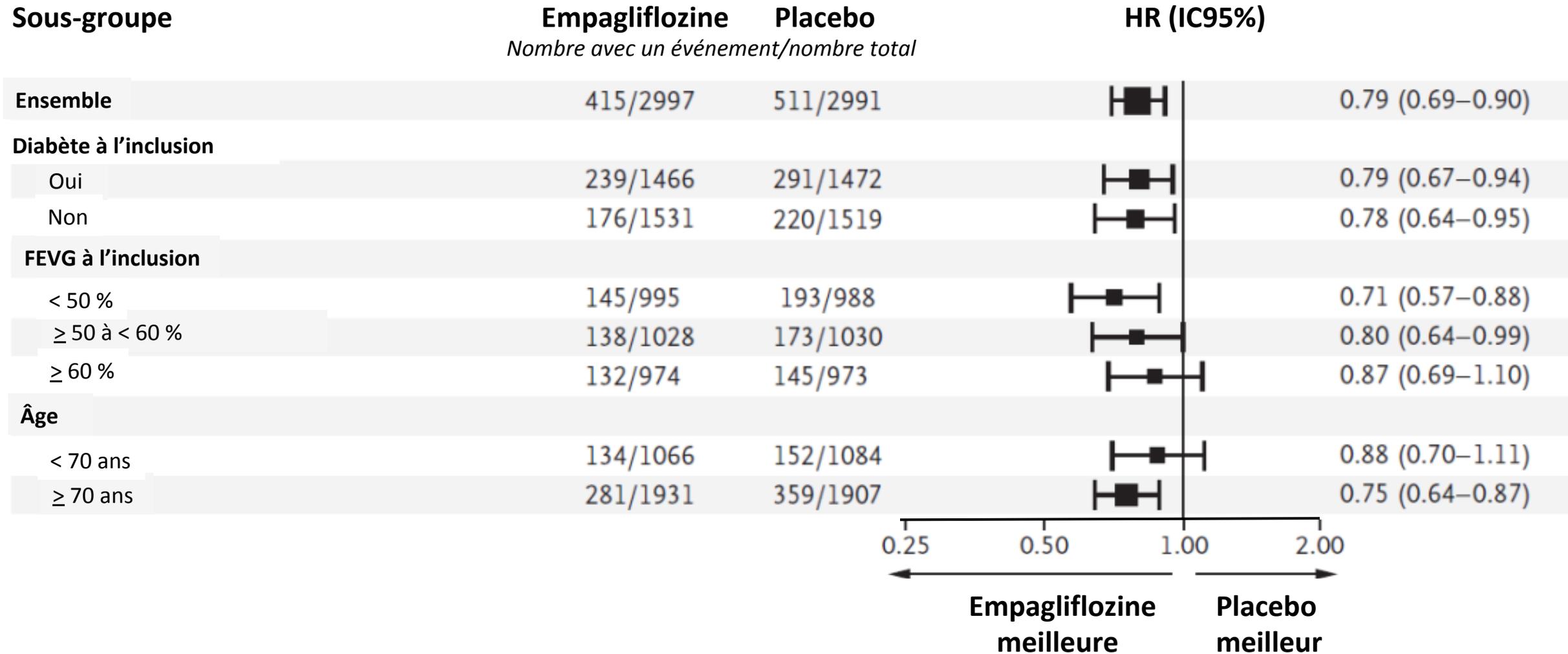
Deuxième critère secondaire

Pente de diminution du débit de filtration glomérulaire

P < 0,0001

Différence :
1,36 mL/min/1,73 m² par an

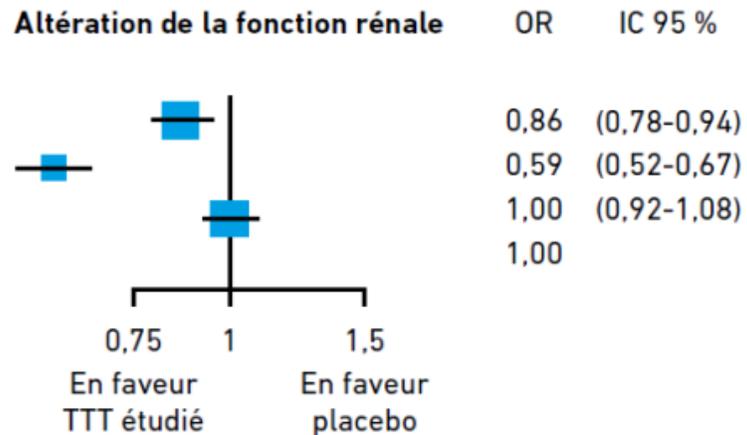
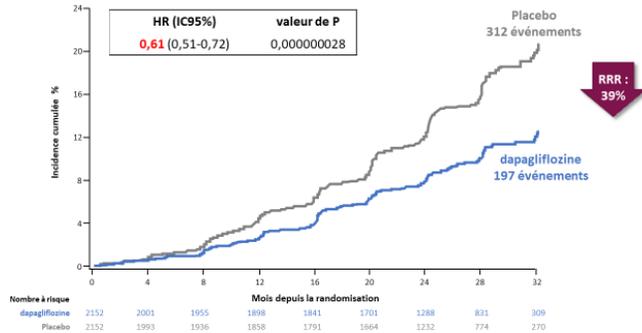
Etude EMPEROR-Preserved : résultat sur le critère primaire dans 3 sous-groupes présélectionnés



Résultats globaux des CVOT en 2020

Etude DAPA CKD : résultat sur le critère primaire

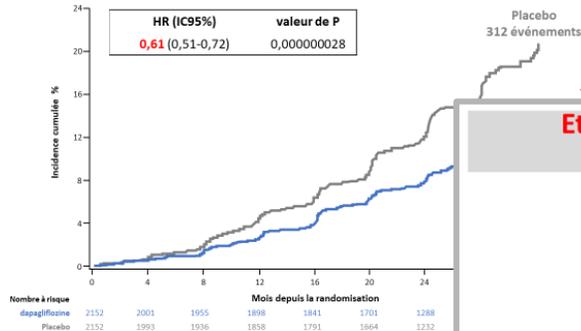
diminution d'au moins 50 % du DFG, insuffisance rénale terminale (justifiant une dialyse ou une transplantation) ou mort de cause rénale ou de cause CV



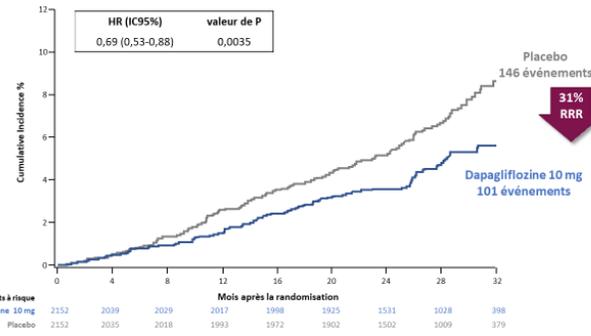
Résultats globaux des CVOT en 2020

Etude DAPA CKD : résultat sur le critère primaire

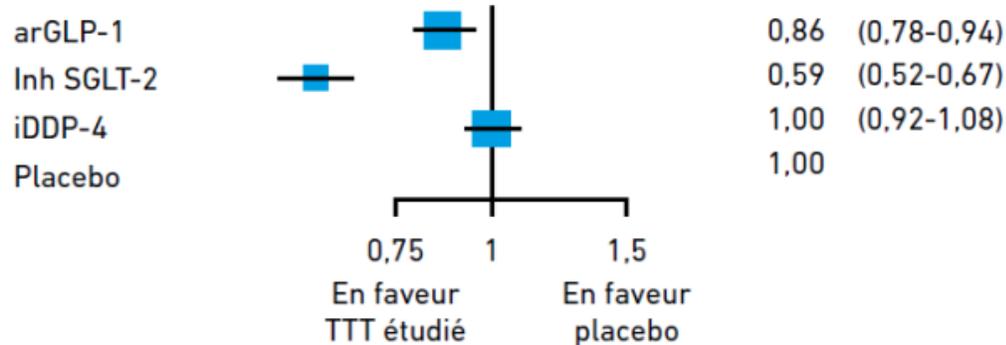
diminution d'au moins 50 % du DFG, insuffisance rénale terminale (justifiant une dialyse ou une transplantation) ou mort de cause rénale ou de cause CV



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



Altération de la fonction rénale

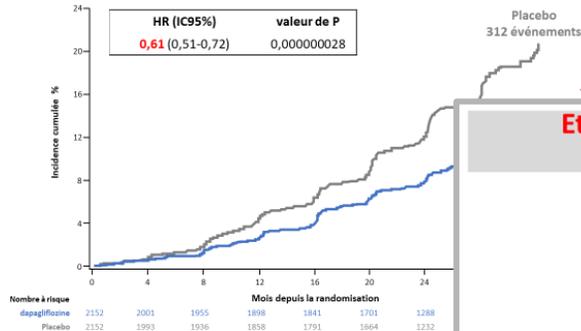


HR = hazard ratio; RRR = relative risk reduction.
Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress - The Digital Experience; August 29 - September 1, 2020.

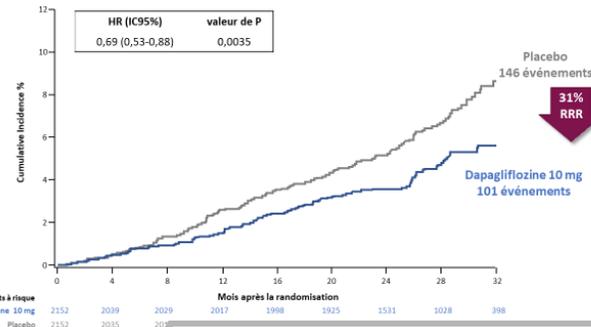
Résultats globaux des CVOT en 2020

Etude DAPA 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

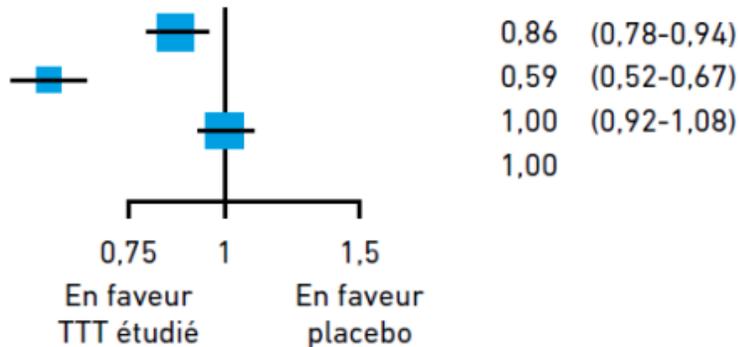


Etude DAPA CKD : résultat sur la mortalité totale (critère secondaire)



Altération de la fonction rénale

arGLP-1
Inh SGLT-2
iDDP-4
Placebo



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

	HR (95% CI)	Nombre d'événements		HR	IC95%I	valeur de p Interaction
		Dapa 10 mg (N = 2 152)	Placebo (N = 2 152)			
≥50% déclin DFG, IRT, décès renal ou CV						
Tous Patients	0,61 (0,51, 0,72)	197	312	0,61	(0,51, 0,72)	
T2D at Baseline						0,24
Yes	0,64 (0,52, 0,79)	152	229	0,64	(0,52, 0,79)	
No	0,50 (0,35, 0,72)	45	83	0,50	(0,35, 0,72)	

Actualités du diabète 2021: plan

Pourquoi une gliflozine?

Actualités du diabète 2021: plan

Pourquoi une gliflozine?

Parce que dans

- le diabète de type 2
- l'IC FER
- l'IC FEP
- l'insuffisance rénale

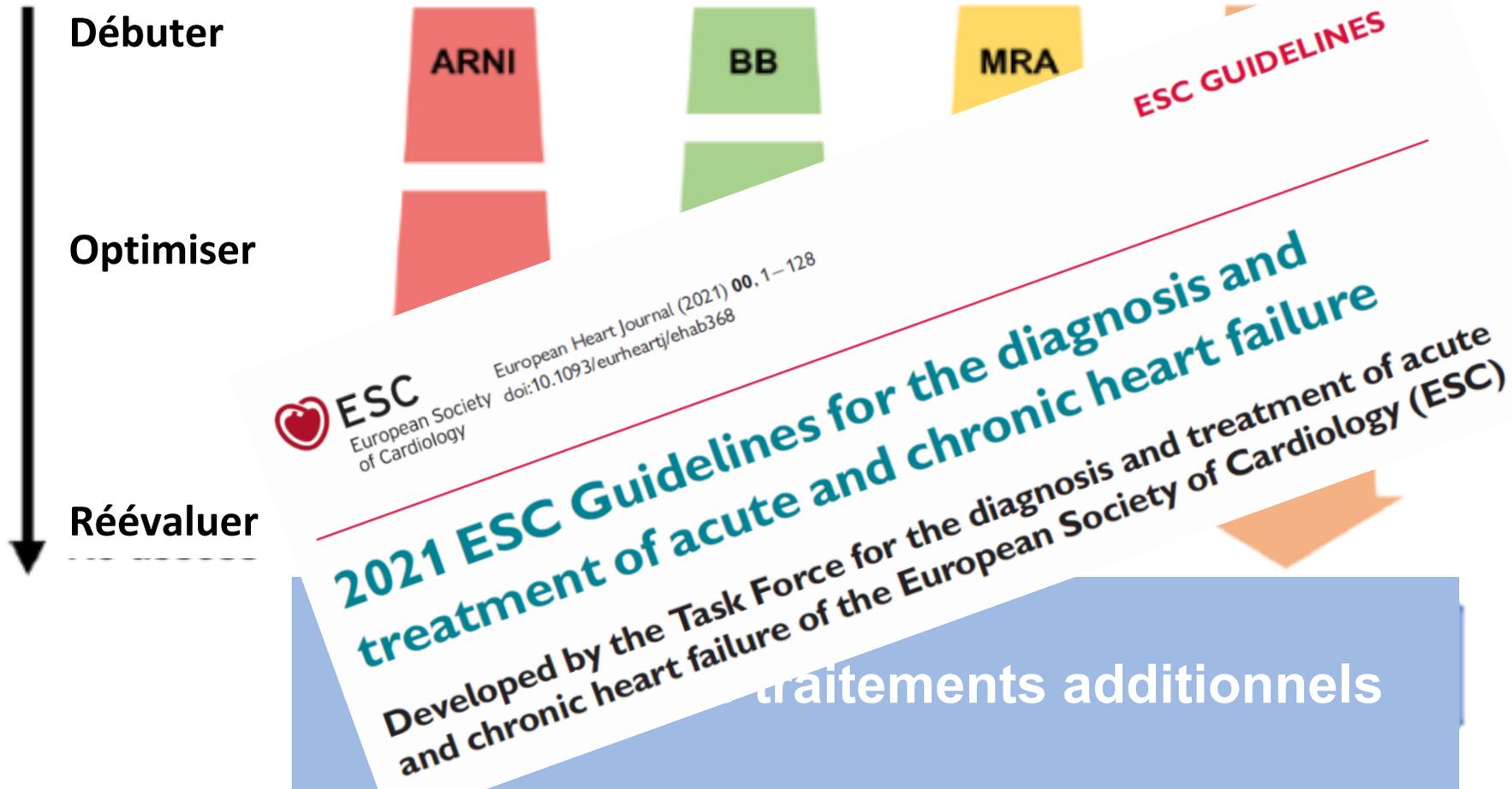


Les gliflozines améliorent le pronostic clinique

Stratégie de prise en charge de l'insuffisance cardiaque

4 piliers et 3 étapes

Les 4 piliers de l'insuffisance cardiaque

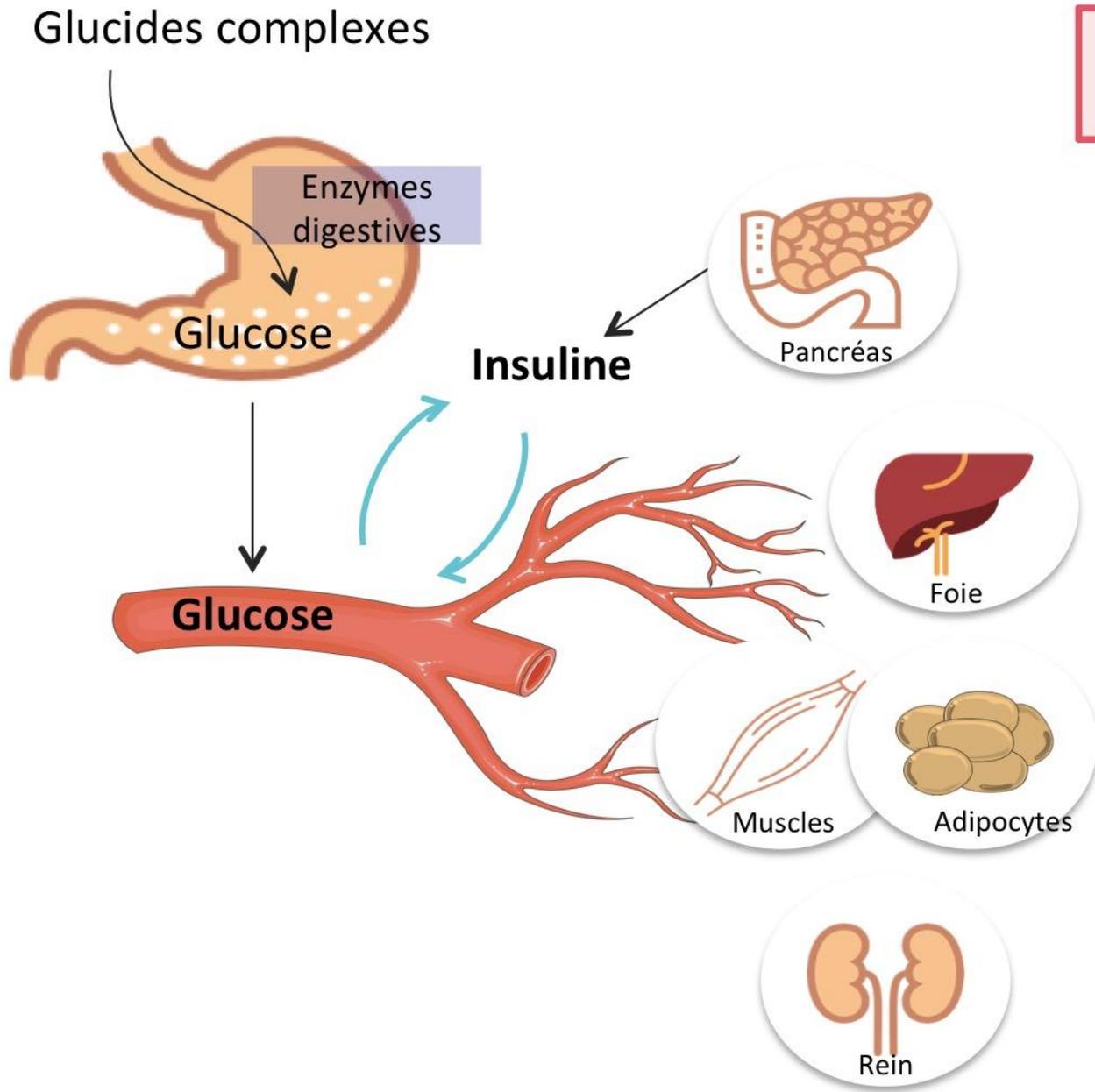


Actualités du diabète 2021: plan

- Pourquoi une gliflozine ?

- **Comment une gliflozine?**





Hyperglycémie

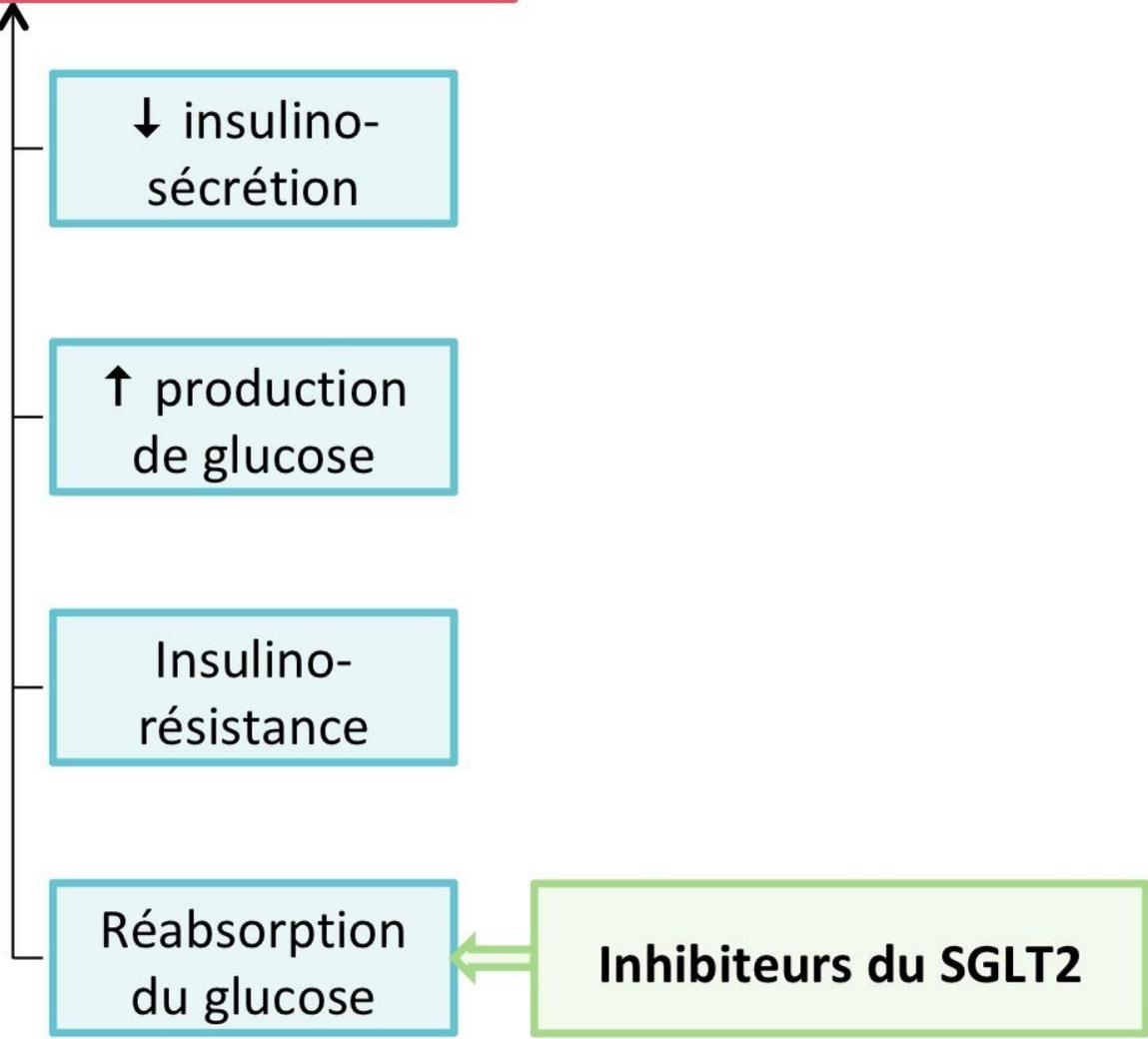
↓ insulino-sécrétion

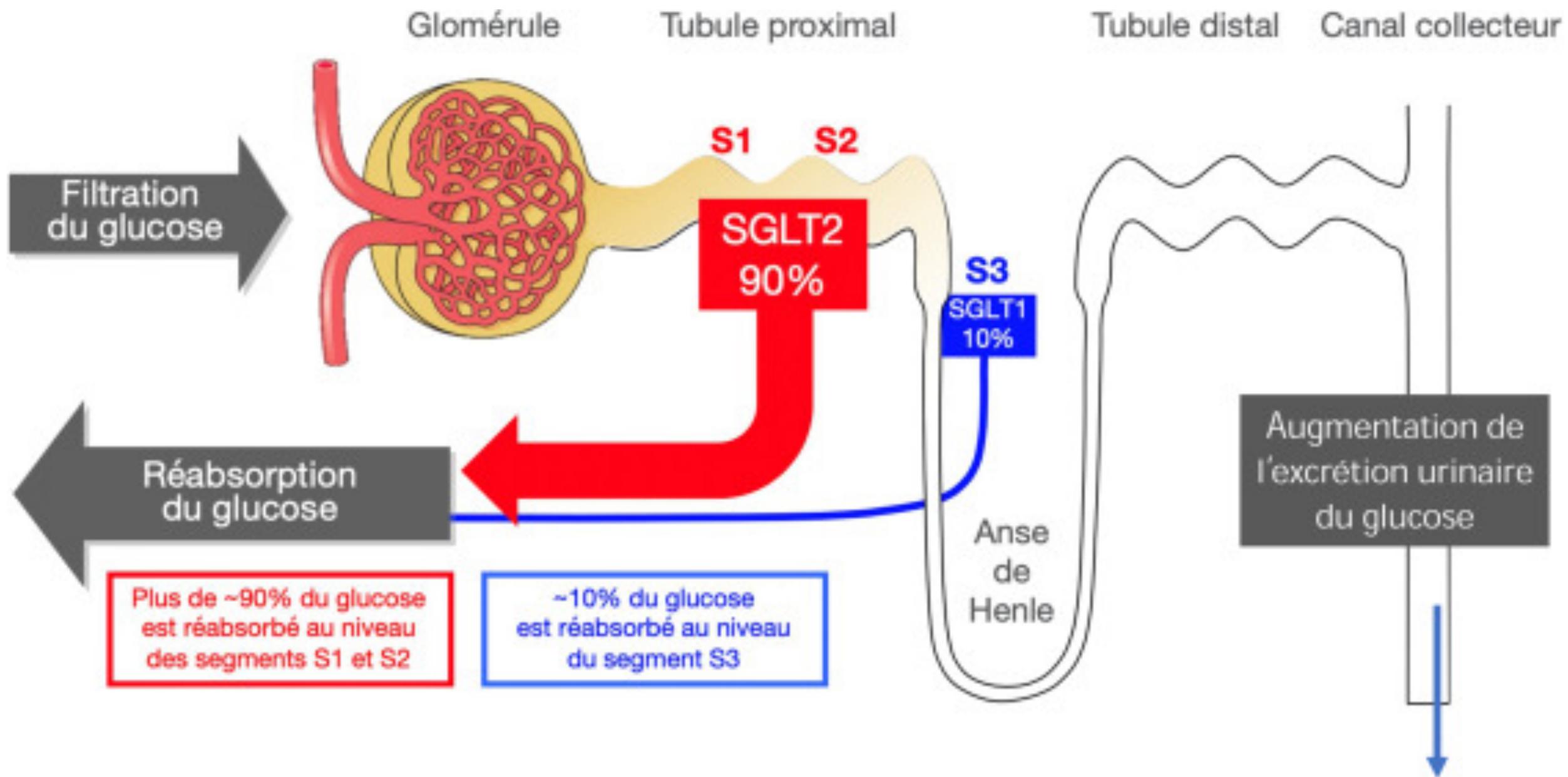
↑ production de glucose

Insulino-résistance

Réabsorption du glucose

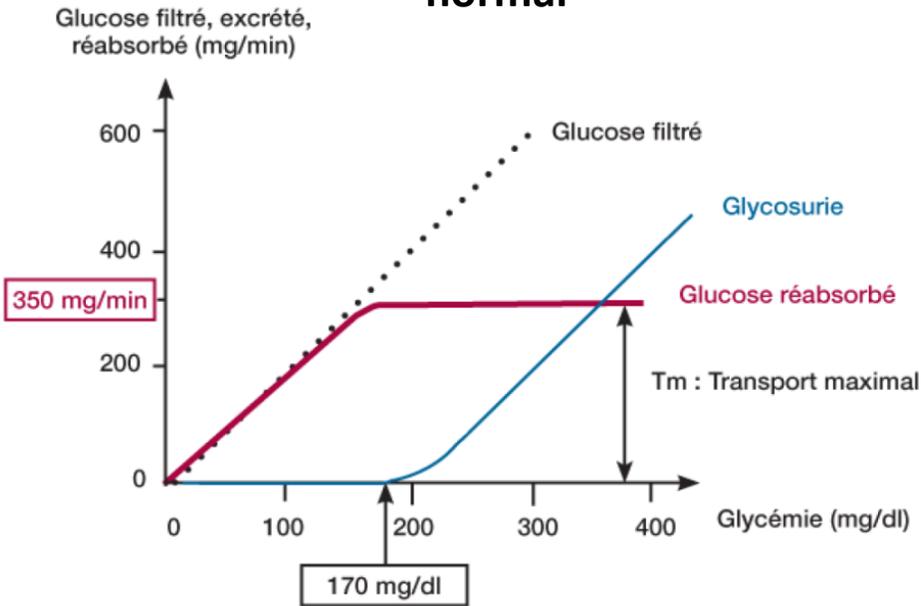
Inhibiteurs du SGLT2





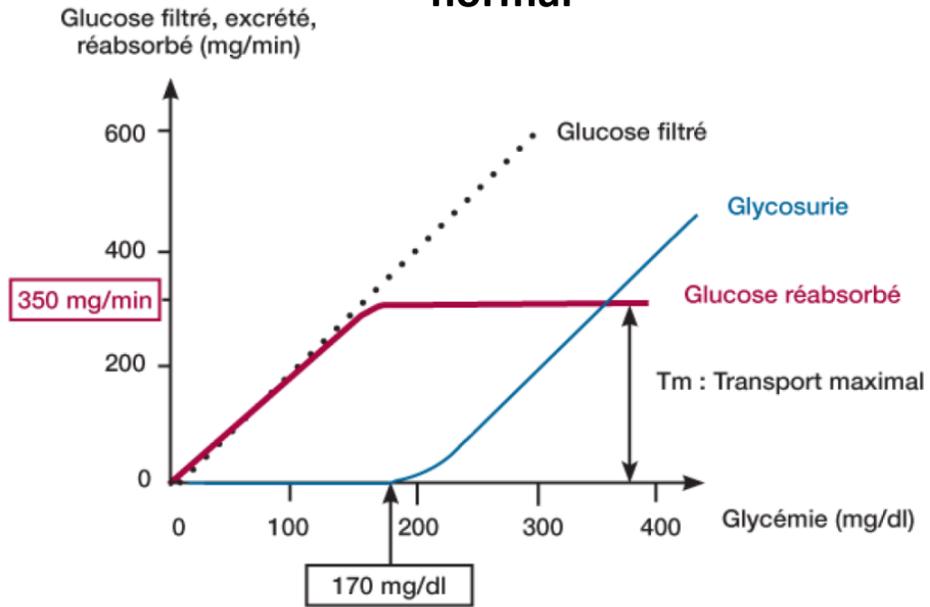
normal

diabète

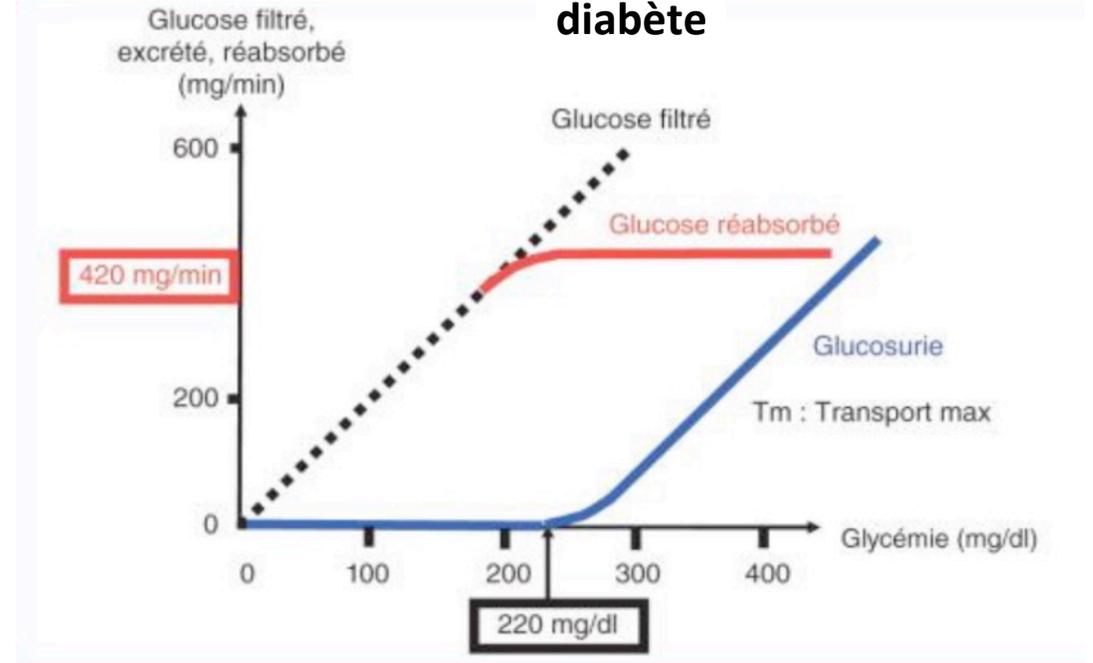


gliflozine

normal

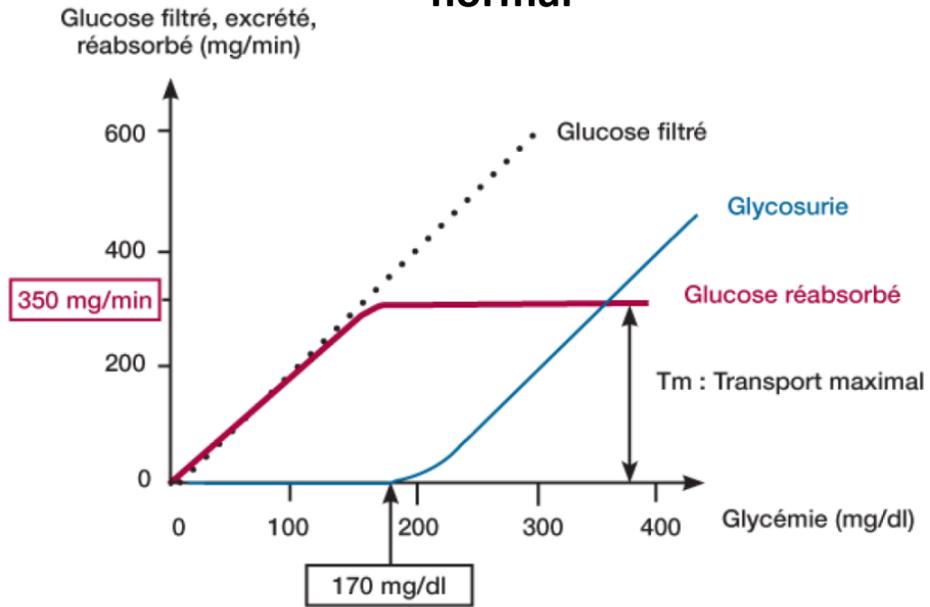


diabète

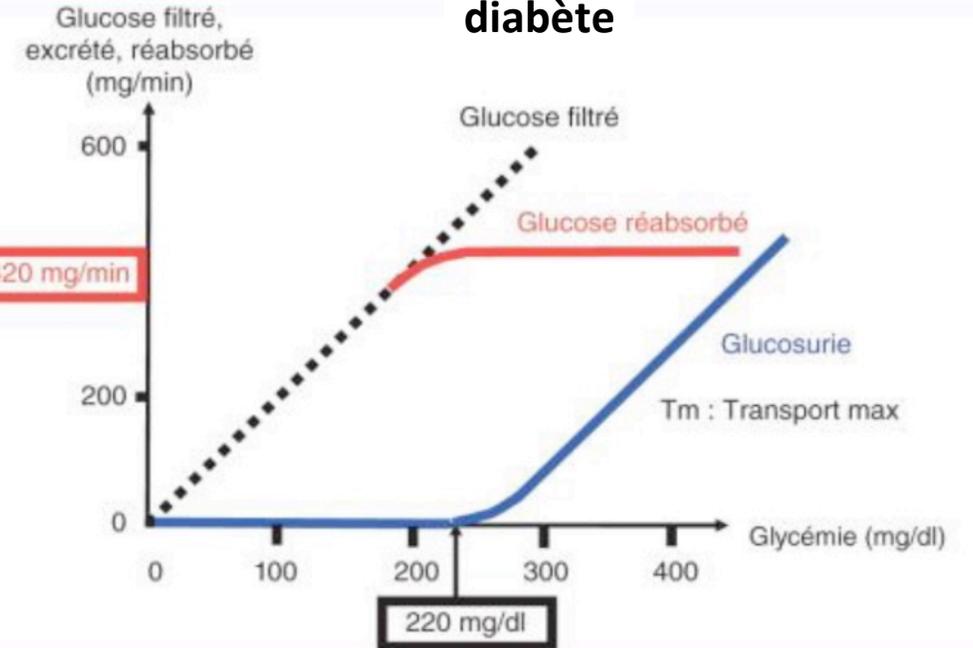


gliflozine

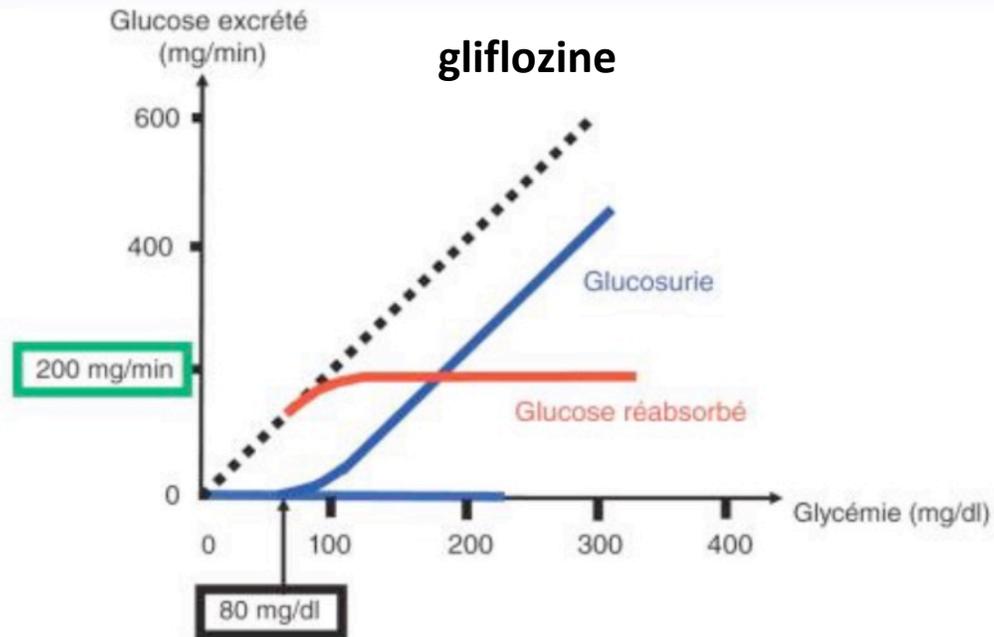
normal



diabète



gliflozine



Effets des gliflozines sur les critères intermédiaires

- Perte urinaire de sucre = sucre dans les urines et sur le périnée = perte de calorie = perte de poids
- Augmentation excrétion sodée = diminution volémie = hémococoncentration = augmentation hématoците = diminution pression artérielle

Effets des gliflozines sur les critères intermédiaires

- Perte urinaire de sucre = **sucre dans les urines et sur le périnée** = perte de calorie = perte de poids
- Augmentation excrétion sodée = diminution volémie = hémococoncentration = augmentation hématoците = diminution pression artérielle

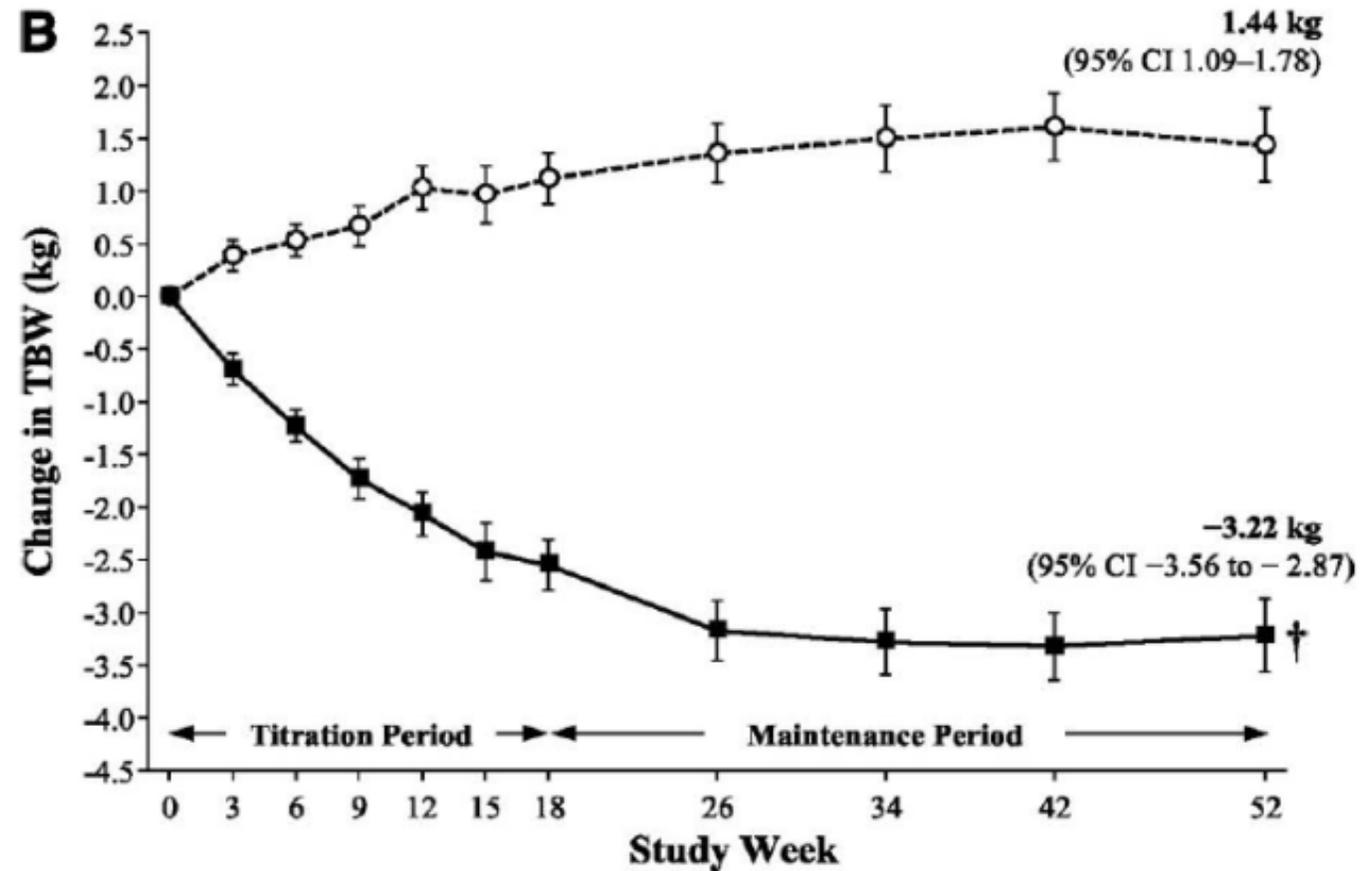
Infections génitales et urinaires synthèse des études comparatives

Etudes comparatives	Infections urinaires	Infections génitales
Dapagliflozine 10 mg - Placebo	4,3 % - 3,7 %	4,8% - 0,9%
Empagliflozine 10 mg - Placebo	8,9 % - 8,1 %	4,4 % - 1,0 %
Empagliflozine 25 mg - Placebo	8,8 % - 8,1 %	4,7 % - 1,0 %

Effets des gliflozines sur les critères intermédiaires

- Perte urinaire de sucre = sucre dans les urines et sur le périnée = perte de calorie = **perte de poids**
- Augmentation excrétion sodée = diminution volémie = hémococoncentration = augmentation hématoците = diminution pression artérielle

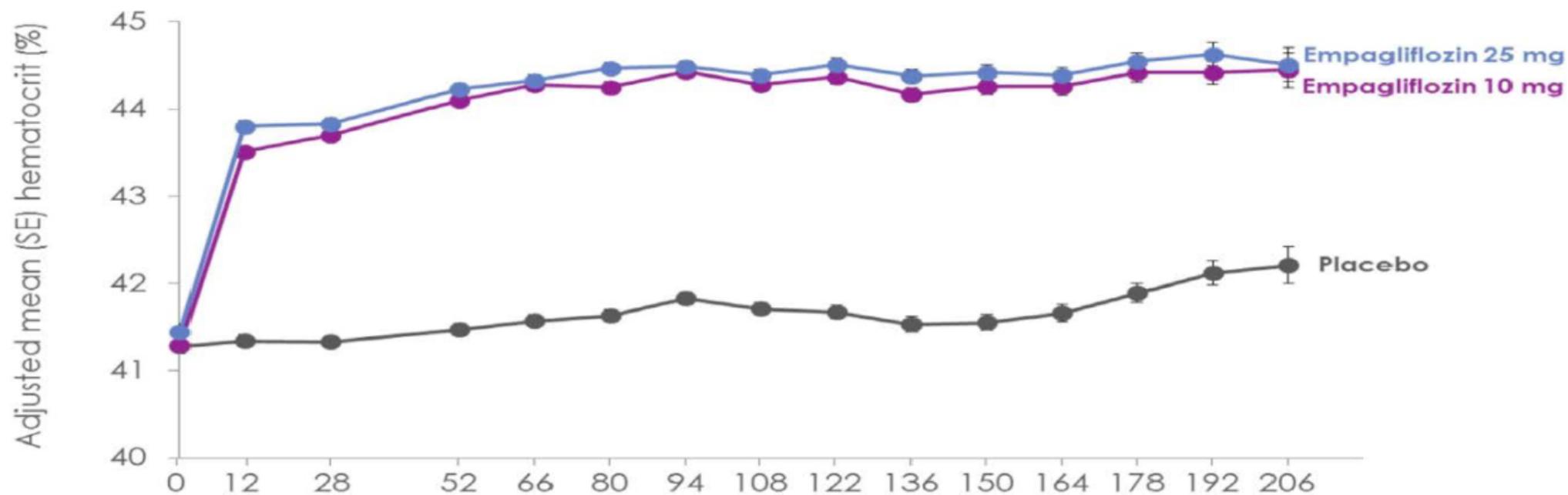
Effets de la dapagliflozine sur le poids



Effets des gliflozines sur les critères intermédiaires

- Perte urinaire de sucre = sucre dans les urines et sur le périnée = perte de calorie = perte de poids
- Augmentation excrétion sodée = **diminution volémie** = hémococoncentration = augmentation hématocrite = diminution pression artérielle

Effets de l'empagliflozine sur l'hématocrite



	0	12	28	52	66	80	94	108	122	136	150	164	178	192	206
Placebo	2288	2241	2170	2082	2023	1961	1928	1738	1440	1236	1094	955	716	442	168
Empagliflozin 10 mg	2288	2236	2187	2112	2077	2042	2020	1799	1508	1290	1142	994	762	498	185
Empagliflozin 25 mg	2289	2244	2183	2122	2066	2029	2008	1837	1519	1301	1178	1033	810	513	211



Effets secondaires liés à la déplétion volémique

Synthèse des études

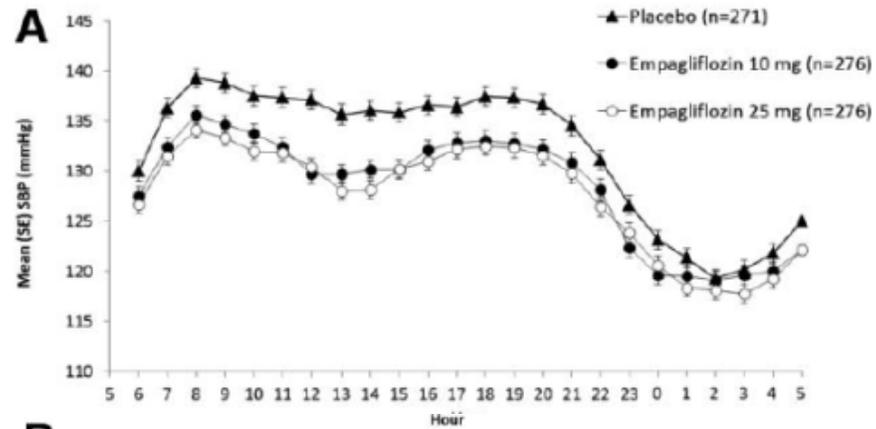
- Globalement similaire
- Majoré au-delà de 75 ans et si emploi de diurétiques de l'anse

Etudes comparatives	Pourcentage d'effets secondaires lié à la déplétion volémique
Dapagliflozine 10 mg - Placebo	0,8 % - 0,4 %
Empagliflozine 10 mg - Placebo	0,5 % - 0,3 %
Empagliflozine 25 mg - Placebo	0,3 % - 0,3 %

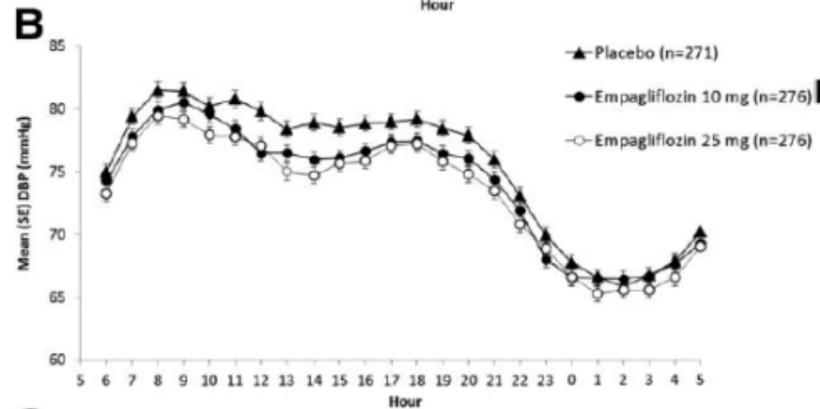
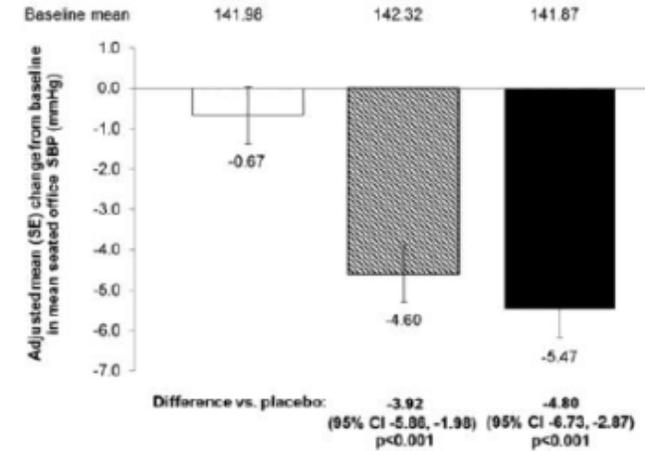
Effets des gliflozines sur les critères intermédiaires

- Perte urinaire de sucre = sucre dans les urines et sur le périnée = perte de calorie = perte de poids
- Augmentation excrétion sodée = diminution volémie = hémococoncentration = augmentation hématocrite = **diminution pression artérielle**

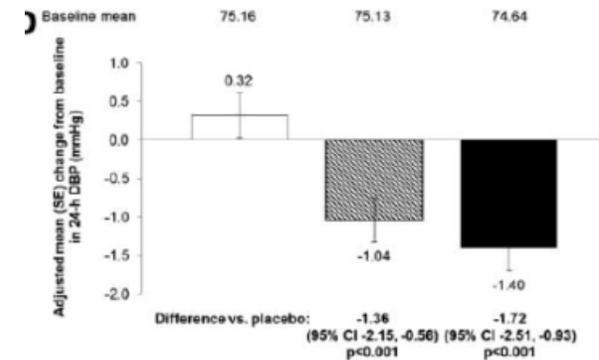
Effets de l'empagliflozine sur la PA



PAS



PAD



□ Placebo (n=271)
 ▨ Empagliflozin 10 mg (n=276)
 ■ Empagliflozin 25 mg (n=276)

Effets sur la PAS :méta-analyse

- 55 études gliflozines vs placebo: 15 000 patients
- 15 études gliflozines vs ttt actif: 7 000 patients

Molécule comparée à une gliflozine	Différence de la PAS (en mmHg)
Placebo	-4,19
Metformine	-3,11
Sulfamide hypoglycémiant en complément de la metformine	-5,12
Sitagliptine en complément de la metformine	-3.98

En résumé...

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

Taux = par 100 années-patients.

Patients traités par au moins une dose du médicament à l'étude.

2 risques spécifiques

- Majoration effet hypoglycémiant des insulinosécréteurs et de l'insuline
- Risque d'acidocétose euglycémique

Gérer le risque d'hypoglycémie induit par les hypoglycémifiants associés

- **Si sulfamides ou glinides seuls:**
 - baisser leur dose de **50 %**
- **Si insuline seule:**
 - baisser sa dose de **20 %**
- **Si insuline et sulfamide ou glinide:**
 - baisser la dose du sulfamide ou de la glinide de **50 %**

Adapter sulfamide, glinide ou insuline secondairement

L'acidocétose diabétique

- rare chez le diabétique de type 2
- carence profonde en insuline
- accumulation de corps cétoniques
- association
 - hyperglycémie (>2,5 g/l)
 - cétonémie positive ou cétonurie
 - et pH sanguin veineux inférieur à 7,3
- si gliflozine: excès de sucre éliminé par l'urine = même tableau sans hyperglycémie

L'acidocétose diabétique

Signes cliniques

- troubles de la conscience
- polypnée avec odeur acétonique (pomme verte) de l'haleine
- nausées, vomissements
- douleurs abdominales
- déshydratation intra- et extracellulaire
- crampes musculaires
- hypothermie

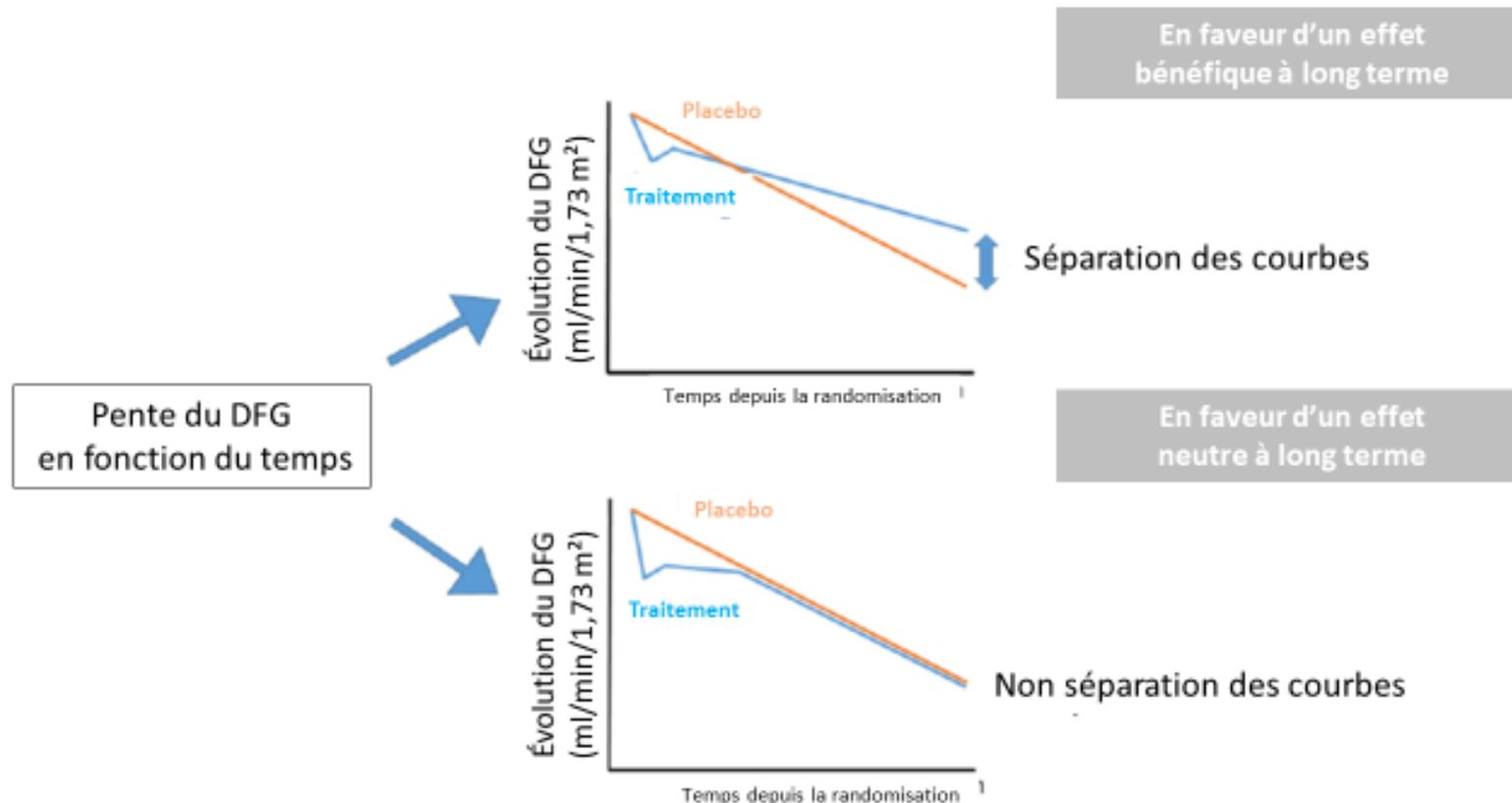
L'acidocétose diabétique

Prévention

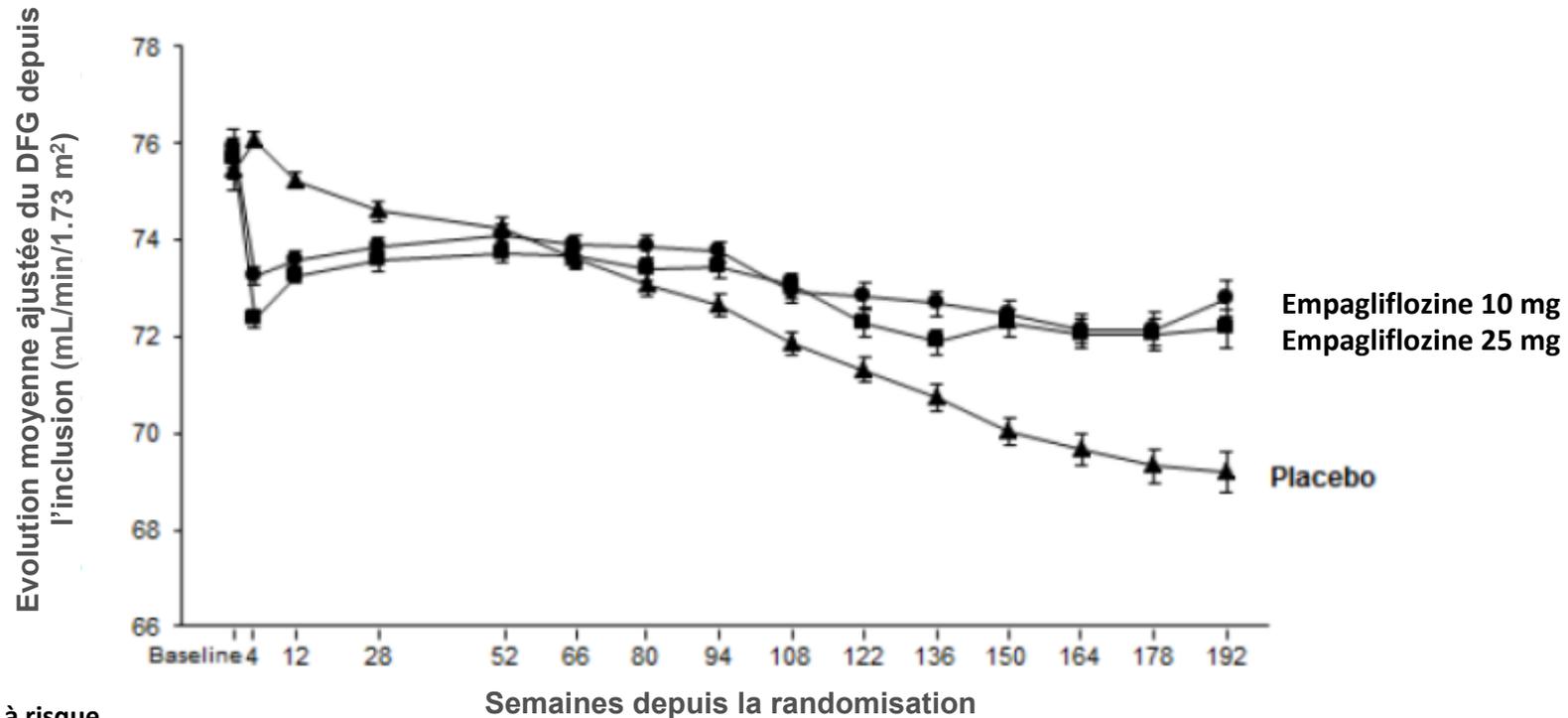
- Survient quand
 - arrêt inadapté insuline
 - mauvaise adaptation thérapeutique quand maladie intercurrente
- Adapter insuline
- Arrêter transitoirement la gliflozine

Effets rénaux

Évolution du débit de filtration glomérulaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque et traités par une gliflozine



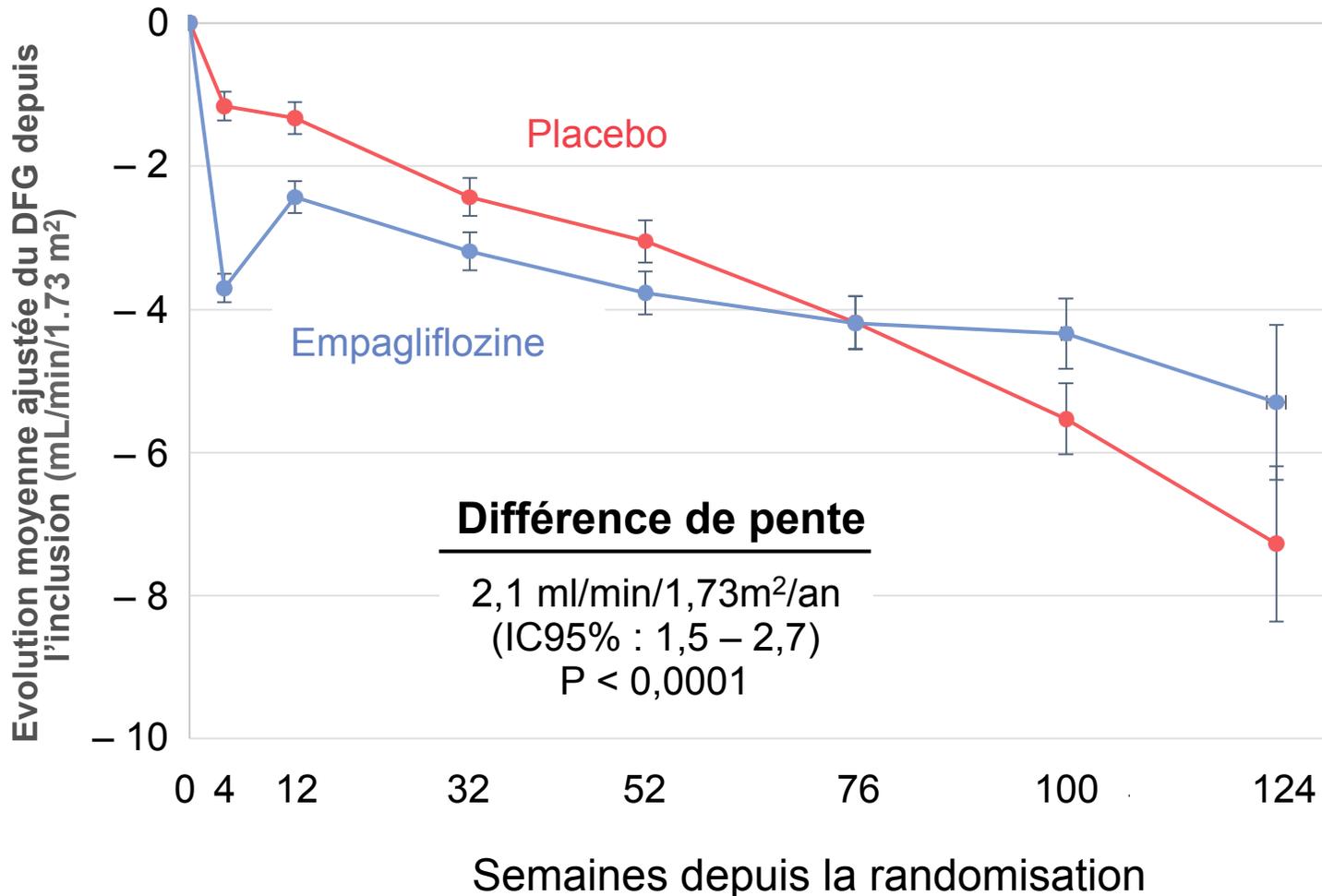
Effets de l'empagliflozine sur l'évolution du débit de filtration glomérulaire chez le diabétique de type 2 dans l'étude EMPAREG-outcomes



Nombre à risque

	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
Empagliflozine 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozine 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524

Effets de l'empagliflozine sur l'évolution du débit de filtration glomérulaire chez l'insuffisant cardiaque à FEVG réduite dans l'étude **EMPEROR-Reduced**



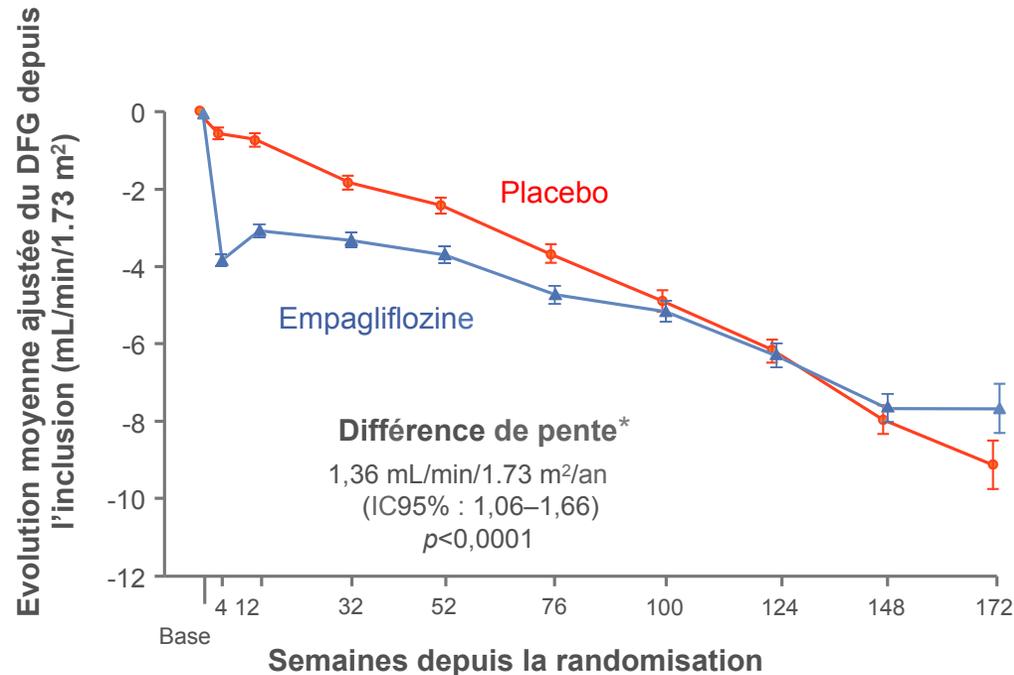
A 16 mois, le DFG a diminué de

- 4,2 ml/min/1,73 m²
sous placebo

- 0,9 m/min/1,73 m² sous
empagliflozine

P < 0,0001

Effets de l'empagliflozine sur l'évolution du débit de filtration glomérulaire: l'insuffisant cardiaque à FEVG préservée dans l'étude **EMPEROR-Preserved**



A 28 mois, le DFG a diminué de

– 3,3 mL/min/1.73 m²
sous Empagliflozine

– 5,7 mL/min/1.73 m²
sou placebo

P < 0,0001

Synthèse

- **Bénéfice** : DT2 et insuffisance cardiaque, insuffisance rénale au-delà du diabète
- **Simple**: 10 mg/j, monoprise, en sus de tous les traitements, diabétiques ou pas
- **Diminuer les insulinosécréteurs** de 50 %, l'insuline de 20 %
- **Précaution** si diurétiques ou PA basse
- **Pas si DFG inférieur à 25**
- **Prévenir** infection génitale (hygiène intime), acidocétose euglycémique (arrêter transitoirement en situation de carence insulinique)



Merci de votre attention