

# *ça bouge en diabéto!*

JMH 2020

Clémence Bures

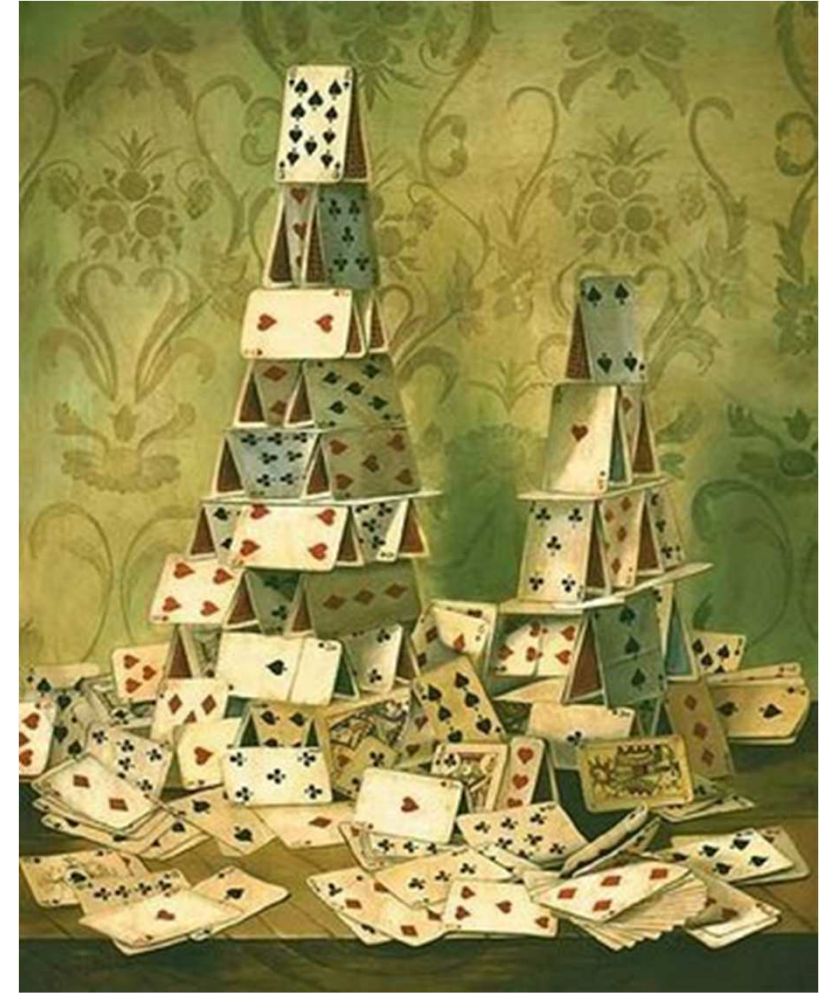
GHH



# Stratégies thérapeutiques

Un peu d'histoire...


- Peu de molécules disponibles :
  - Metformine
  - Sulfamides/glinides
  - Thiazolidinediones
  - Inhibiteur de la 5 alpha réductase
  - Insuline
- Empilement des traitements selon les résultats de l'HbA1c



# Changement des mentalités

- Lien entre Hba1c/complications ?
- Lien entre réduction de l'Hba1c/mortalité cardiovasculaire ?
- Terrain fragile/hypoglycémies ?



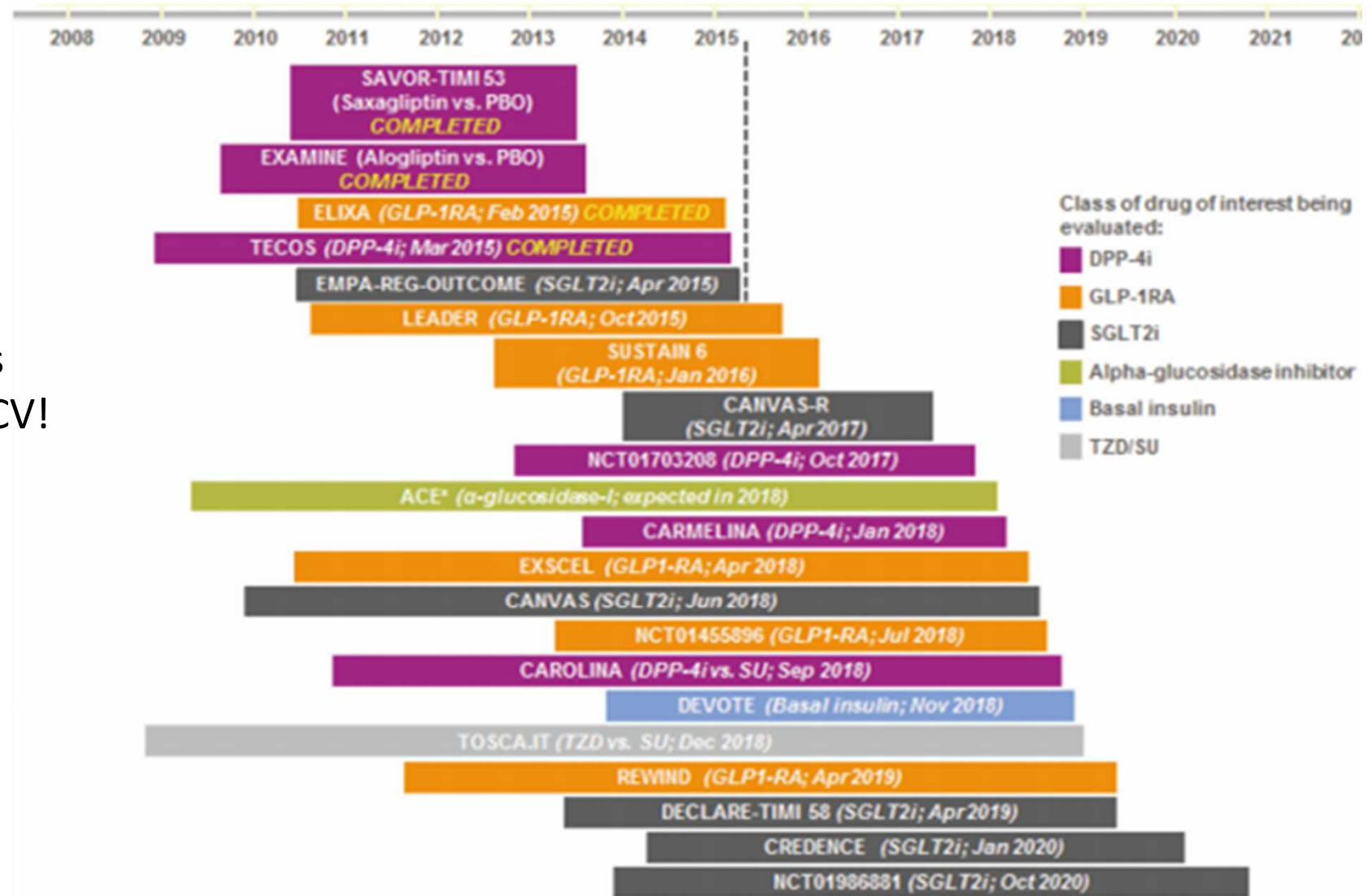
	UKPDS (n = 3,867)	ADVANCE (n = 11,140)	ACCORD (n = 10,251)	VADT (n = 1,791)
				
Duration of diabetes (yr)	0	8	10	11.5
Mean baseline HbA1c (%)	7.1	7.5	8.3	9.4
Mean baseline FPG (mmol/l)	8.0	8.5	9.7	11.4
Mean age (yr)	53	66	62	60
Micro	↓	↓	=↓	=
Macro	↓	=	↑	=

# Changements de mentalité

- Pré
- Ob
- Dé
- S'a
- Vis



De très nombreuses études de sécurité CV!



# Objectifs

	Profil du patient	HbA <sub>1c</sub> cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie, puis, en cas d'échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie.	≤ 6,5 %
	Patients DT2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec une espérance de vie limitée (&lt; 5 ans)</li> <li>- avec une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s)</li> <li>- ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (&gt; 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères.</li> </ul>	≤ 8 % <b>sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline</b>
Personnes âgées <sup>1</sup>	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 % <sup>2</sup>
	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 ».	≤ 8,5 % <sup>3</sup> <b>sans aller au-dessous de 7,5 %<sup>3</sup> en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline<sup>4</sup></b>
	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 <b>sans aller au-dessous de 8 % et de glycémies préprandiales à 1,40 g/L en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline<sup>4</sup></b>
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A et 3B) <sup>5</sup>	≤ 7 % <sup>2</sup>
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5) <sup>5</sup>	≤ 8 % <b>sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par glinide ou insuline (SU contre-indiqués)</b>
Patientes enceintes ou envisageant de l'être <sup>6</sup>	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

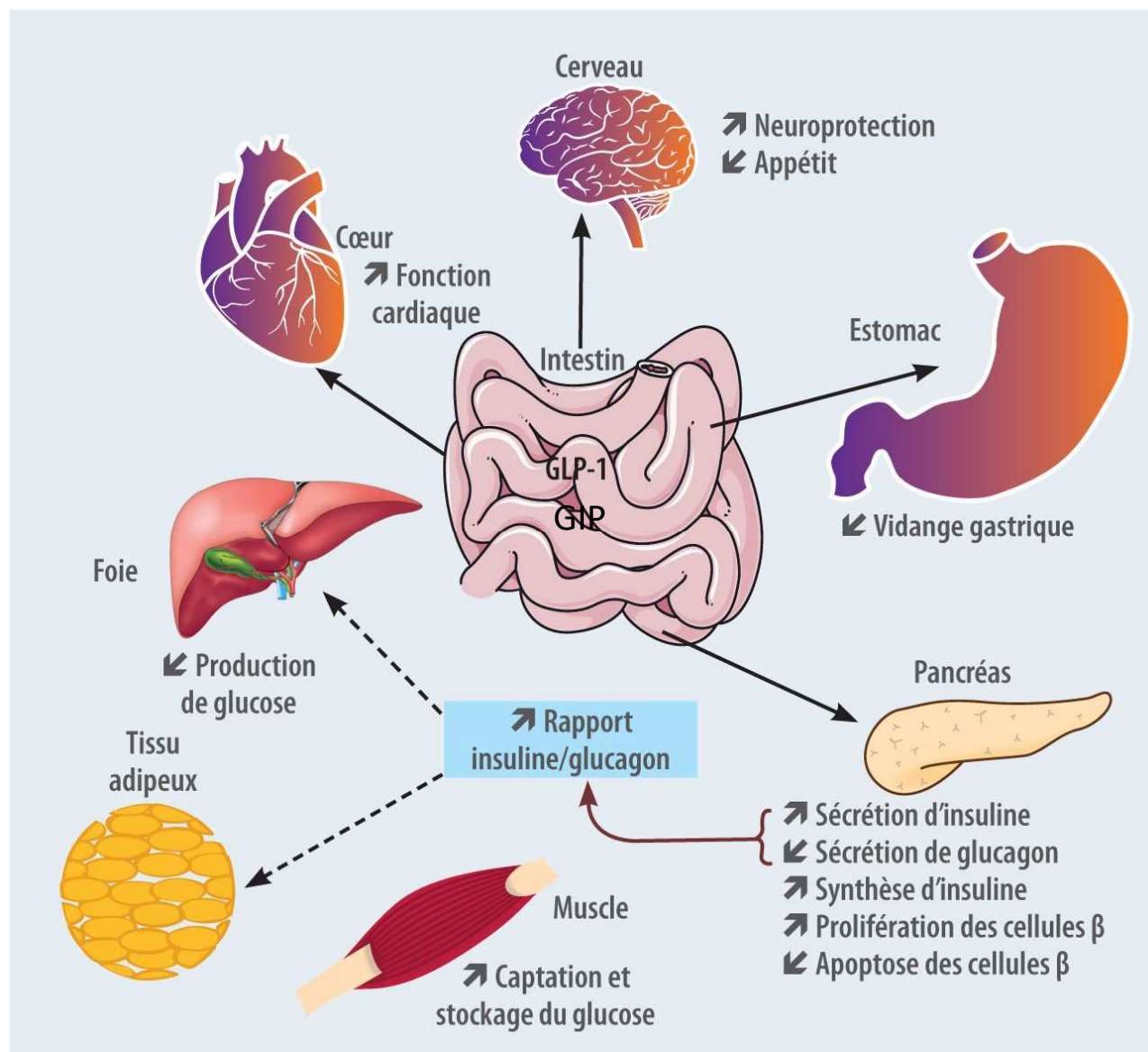
# Avènements des nouveau traitements anti diabétiques

- Les incrétines:
  - Analogues du GLP1
  - Co analogues GLP1/GIP
- Les gliflozines:
  - Inhibiteurs du SGLT2
  - Inhibiteurs du SGLT1/SGLT2



# Les incrétines

- Récepteur ubiquitaire
- Sécrétion glucose dépendante par cellules des l'iléon et du jéjunum
- Destruction rapide par la DPP4
- Diminution de la production/résistance des cellules dans le DT2
- Voie injectable  
Dulaglutide, Semaglutide, Liraglutide



# Intérêts des analogues du GLP1

- Molécules puissantes (Poids/Hba1c)
- Grandes études cliniques: Etude LEADER, Etude SUSTAIN 6, Etude REWIND...
- Effets cardiovasculaires
- Néphroprotection
- Autres effets...



# Etude LEADER



9340 DT2

Randomisés en double aveugle  
contre placebo

2 populations:

- >50 ans avec ATCDs CV ou insuffisance rénale (80%)
- >60 ans avec  $\geq 1$  FDR (20%)

Critère principal: MACE

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 28, 2016

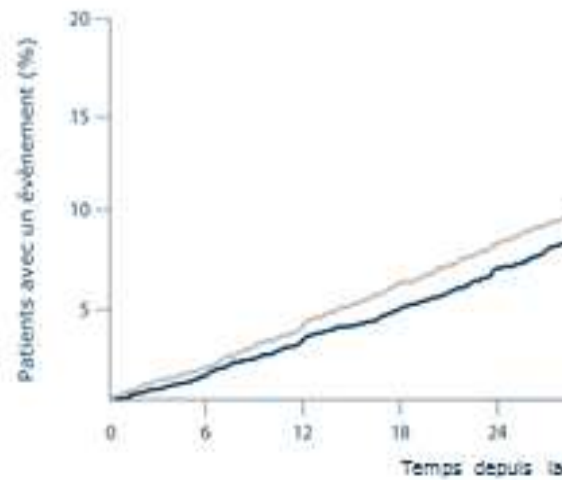
VOL. 375 NO. 4

### 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\*

# Résultats

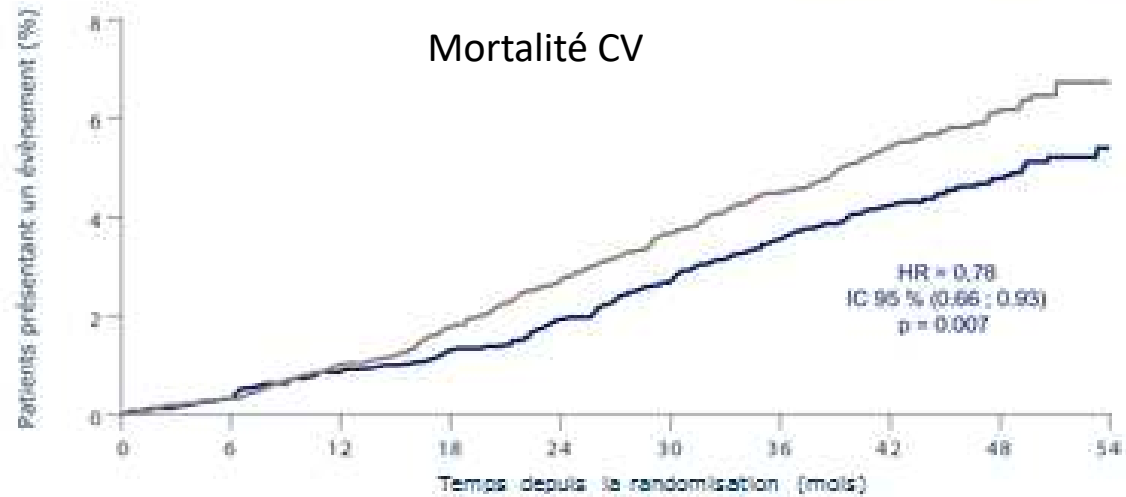
— Mortalité CV, IDM non-fatal, ou



Patients à risque										
Liraglutide	4 555	4 393	4 495	4 400	4 320	4 172	4 072	3 952	3 852	424
Placebo	4 572	4 555	4 473	4 352	4 237	4 123	4 010	3 914	3 843	407

■ Liraglutide    ■ Placebo

## Mortalité CV

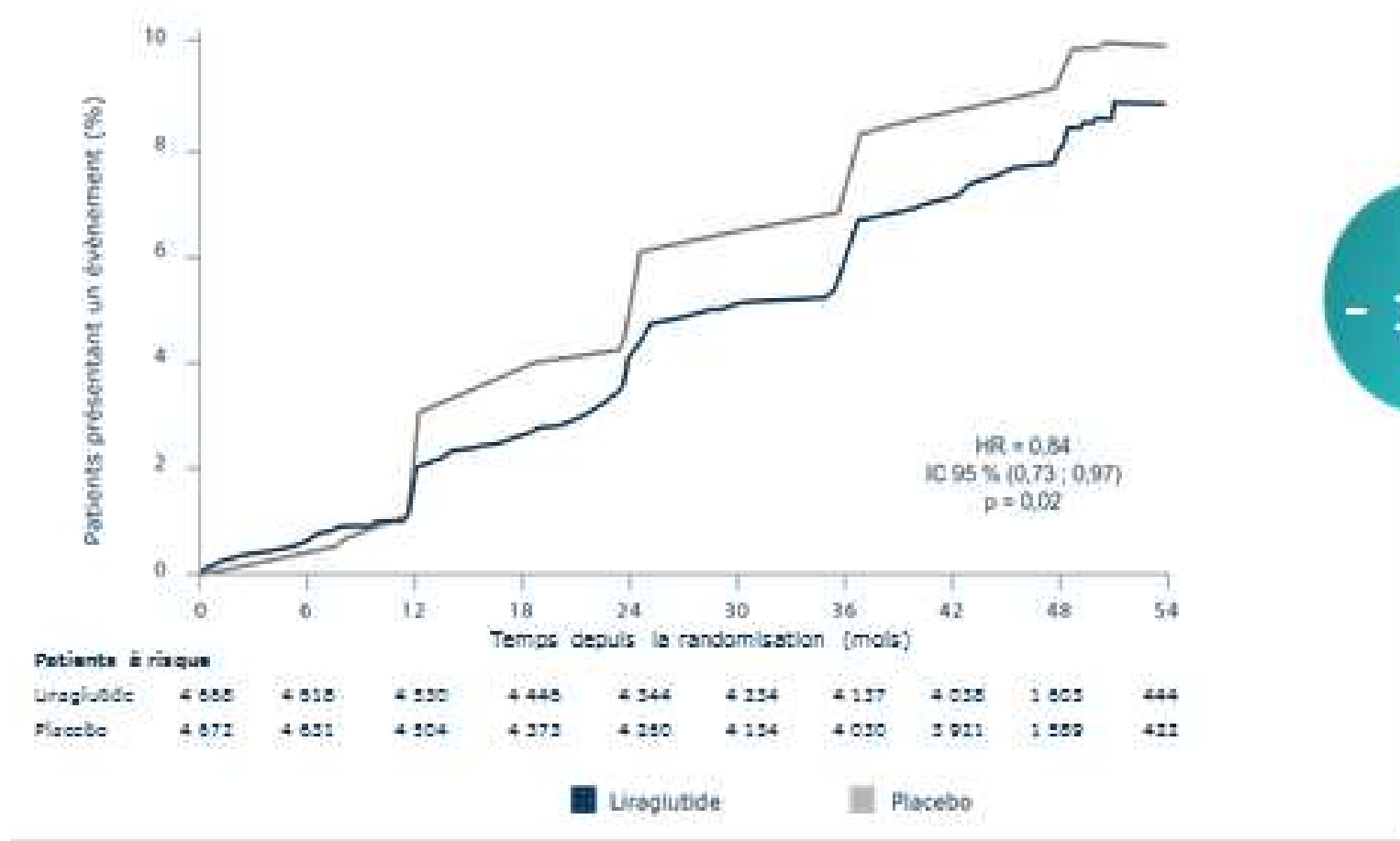


Patients à risque										
Liraglutide	4 555	4 541	4 509	4 535	4 505	4 445	4 352	4 322	4 213	454
Placebo	4 572	4 545	4 501	4 545	4 479	4 407	4 355	4 257	4 209	455

■ Liraglutide    ■ Placebo

- 22%

# Sur la microangiopathie



# Etude REWIND



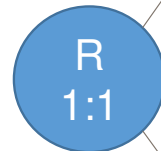
- ◆ **Design de l'étude** : internationale (24 pays), randomisée, double-aveugle, contrôlée par placebo, et menée jusqu'à la survenue de 1200 événements CV.
- ◆ **9901** patients DT2

## Critère d'inclusion :

- ≥50 ans
- Antécédents CV (30%) ou facteurs de risque CV
- HbA1c ≤9.5%
- 0-2 ADOs ± insulín basale depuis ≥3 mois

## Critère d'exclusion :

- Evénement coronarien ou cérébrovasculaire dans les deux mois précédant le screening ou revascularisation
- DFGe <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ou sous dialyse



**Dulaglutide (1.5 mg une fois par semaine) + Standard Care**

**Placebo + Standard Care**

## Critère principal :

- Critère composite de décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal

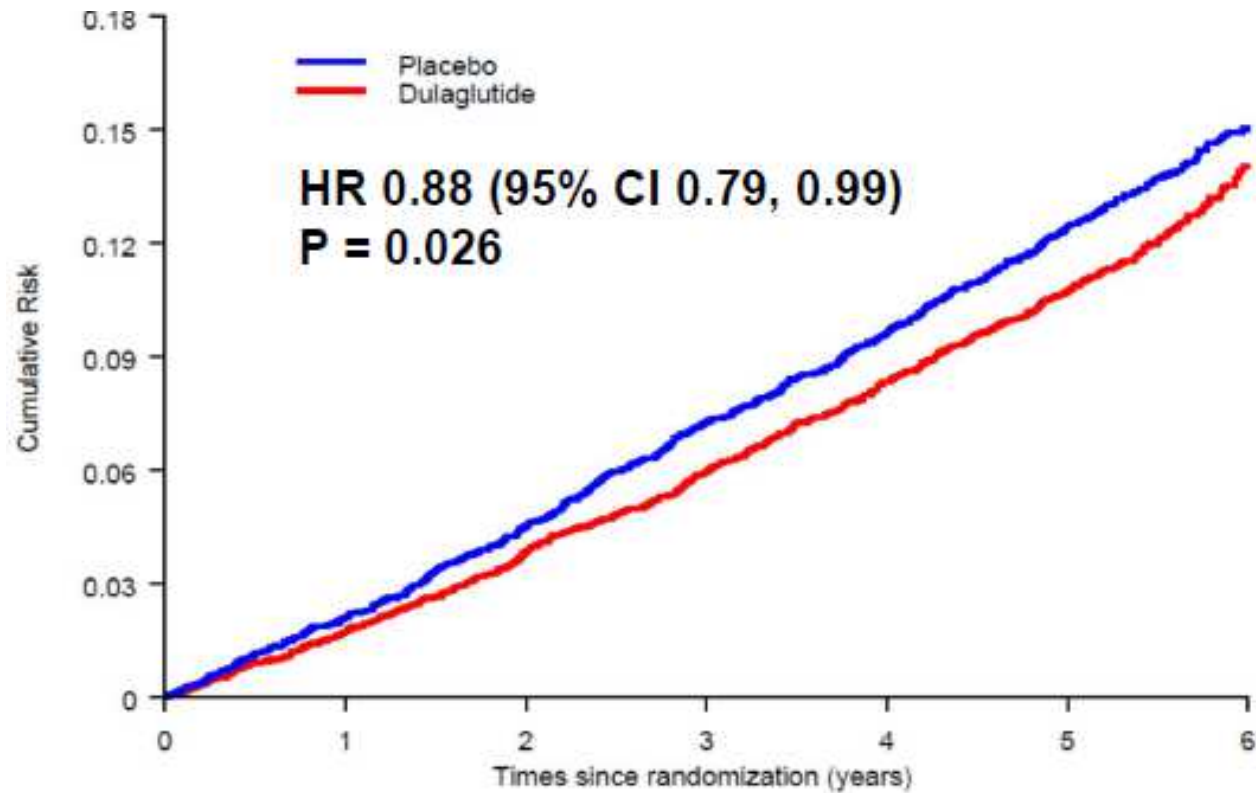
## Critères secondaires :

- Chaque composant du critère principal (MACE)
- Critère composite Clinique microvasculaire
- Hospitalisation pour angor instable
- Hospitalisation ou urgence pour insuffisance cardiaque
- Mortalité toute cause

- ◆ CV=cardiovasculaire; DFGe=débit de filtration glomérulaire estimé; MACE=major adverse cardiovascular event; IDM=infarctus du myocarde; ADO=antidiabétique oral; R=randomisation

# Résultats

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



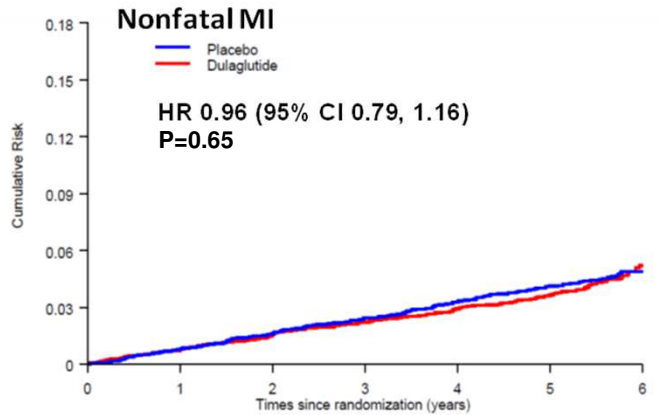
HR = hazard ratio;  
CI = intervalle de confiance

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

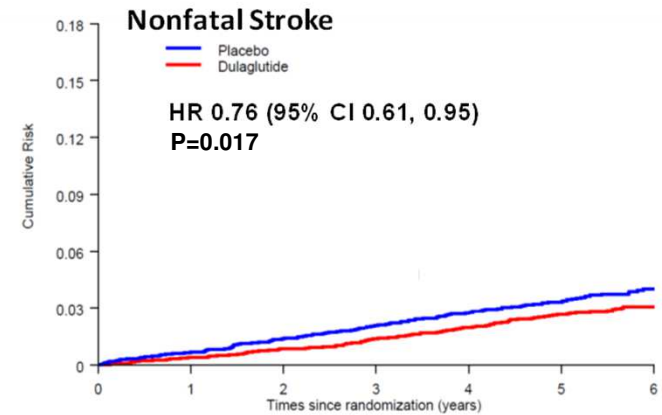
Gerstein, H. Once weekly dulaglutide and major cardiovascular events—Results of the REWIND Trial—Oral presentation at: American Diabetes Association 79th Scientific Sessions; June, 2019; San Francisco, CA.

© Eli Lilly and Company 2019. All rights reserved.

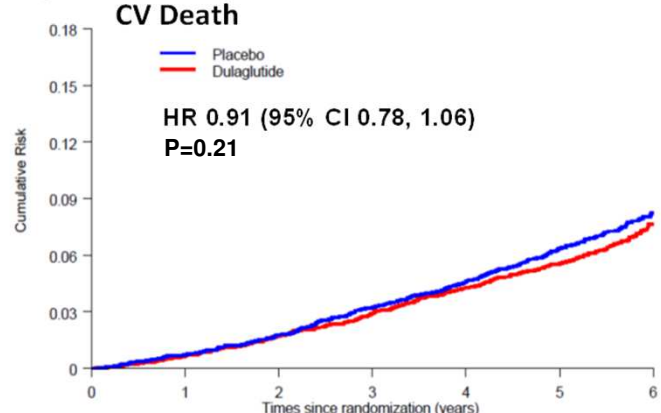
# Résultats cardiovasculaires & mortalité



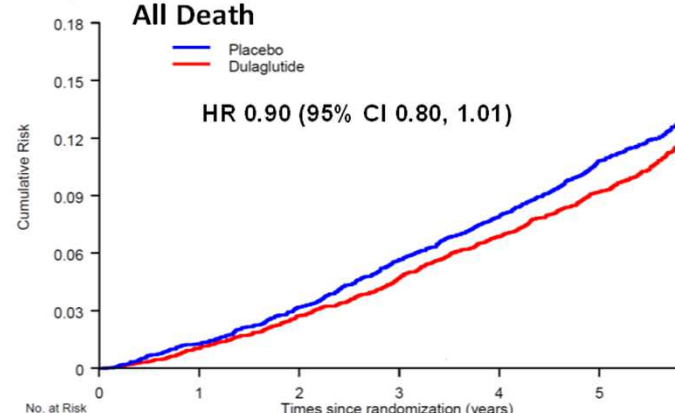
No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	4952	4819	4680	4518	4372	3672	766
Dulaglutide	4949	4833	4705	4574	4443	3772	767



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	4952	4825	4692	4534	4396	3710	777
Dulaglutide	4949	4847	4736	4606	4476	3796	776



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	4952	4854	4748	4617	4499	3813	802
Dulaglutide	4949	4866	4773	4663	4556	3887	807

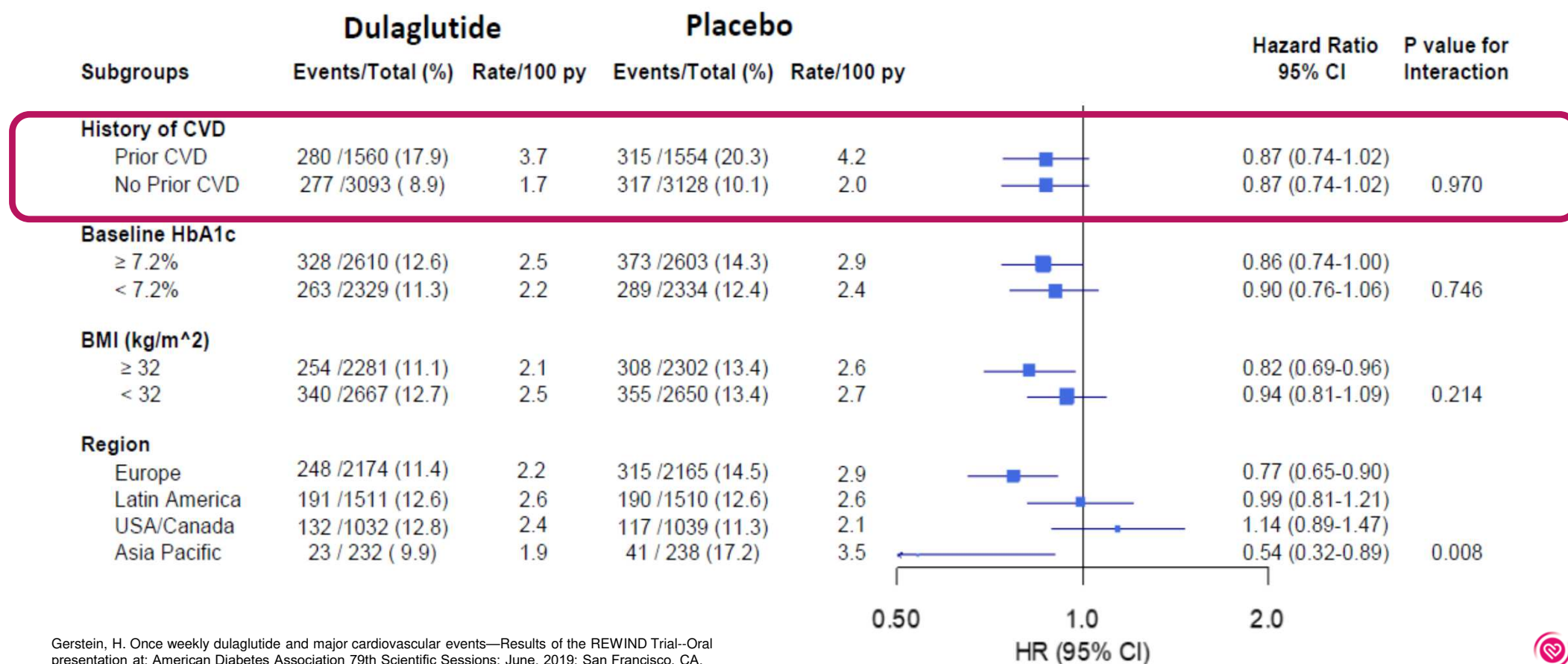


No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	4952	4854	4748	4617	4499	3813	802
Dulaglutide	4949	4866	4773	4663	4556	3887	807

MI = IDM

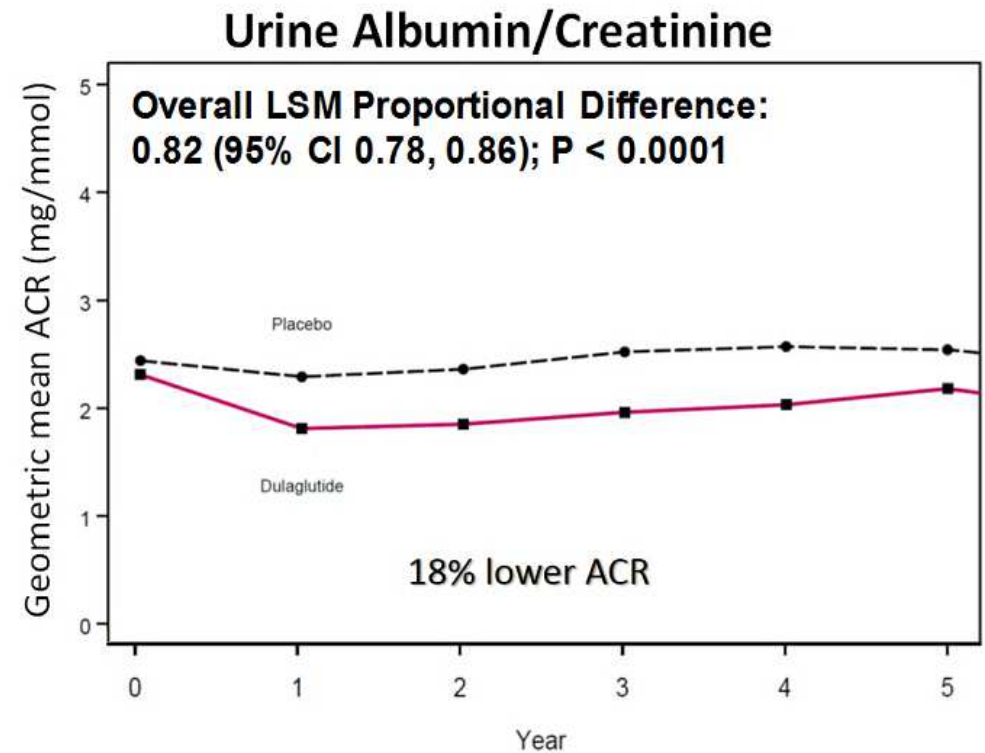
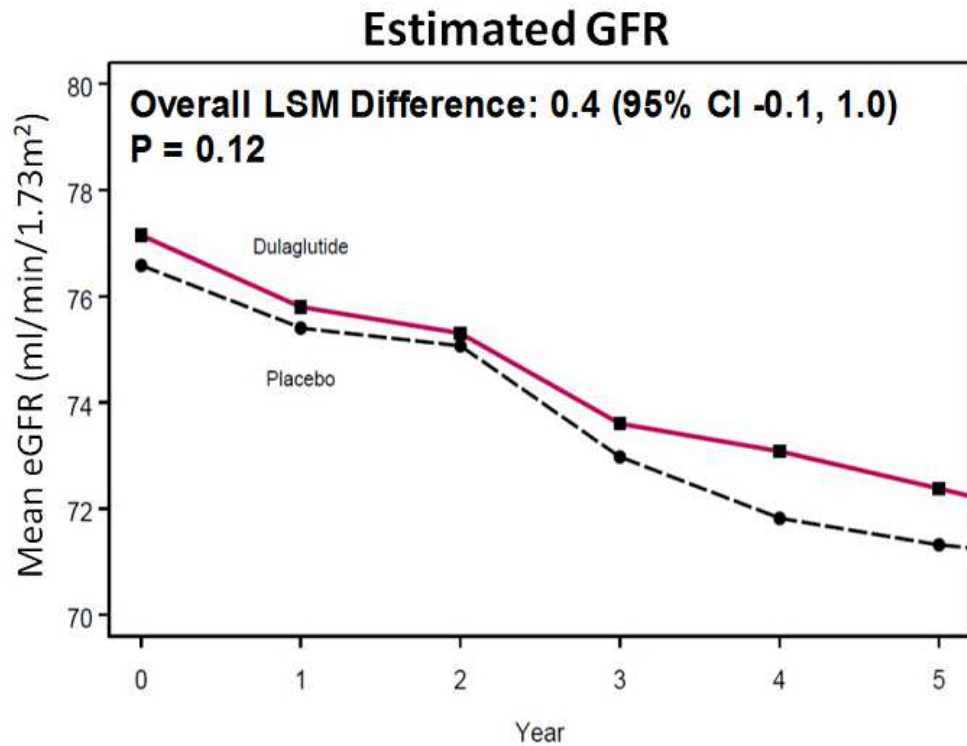
Gerstein, H. Once weekly dulaglutide and major cardiovascular events—Results of the REWIND Trial—Oral presentation at: American Diabetes Association 79th Scientific Sessions; June, 2019; San Francisco, CA.

# Critère composite principal : analyse en sous groupes



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.

# Critère rénal



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.

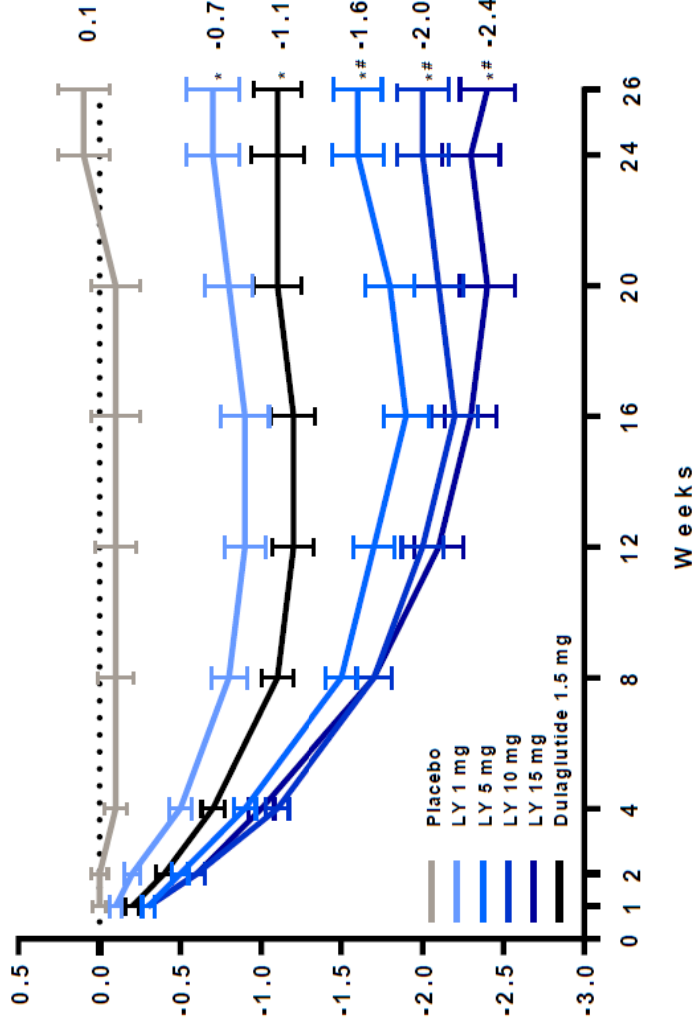
## En cours d'étude

- Co-analogue GLP1/GIP: LY 3298176 = Tirzepatide
- Analogue du GLP1 oral

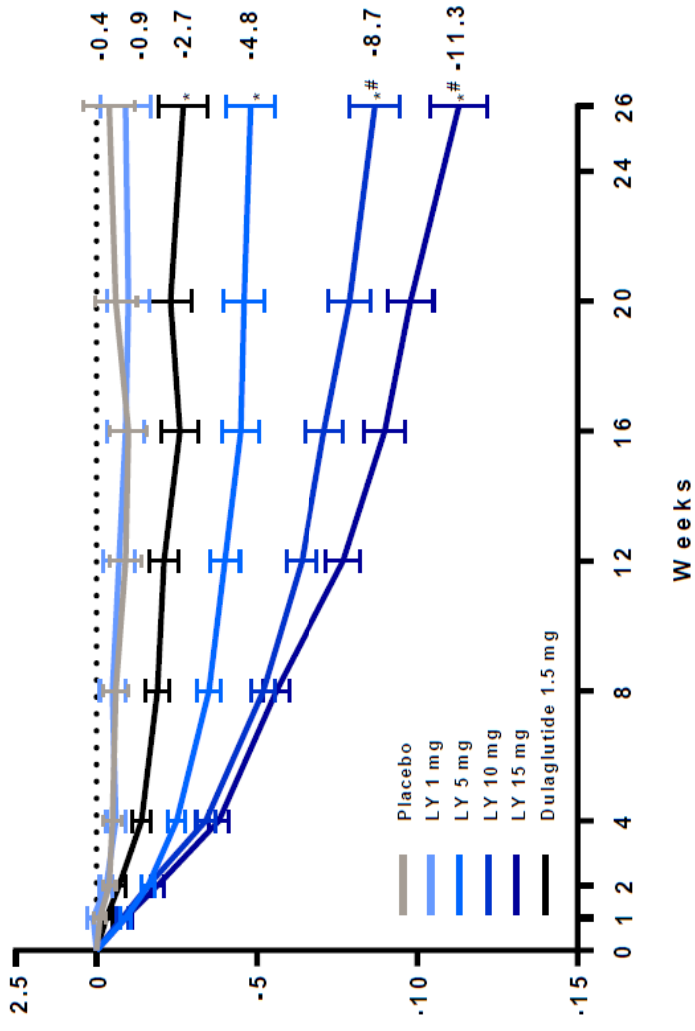
# A1C & WEIGHT REDUCTIONS



### HbA1c (%)



### Weight Loss (Kg)



Data presented are LS mean  $\pm$  SE. MMRM on treatment analysis. \*, #p<.05 vs placebo and vs. dulaglutide 1.5 mg, respectively.

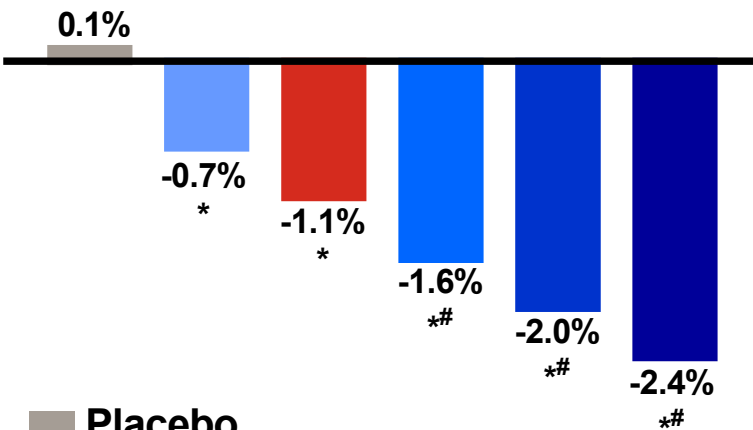
Trial Description: 26 week randomized trial; 1mg, 5mg, 10mg; 2 week titration, 15mg; 6 week titration, dulaglutide 1.5mg  
Baseline Characteristics: Mean age 57, weight 91.5 kg, BMI 32.6, A1c 8.1%, 90% on metformin

Not for promotional use

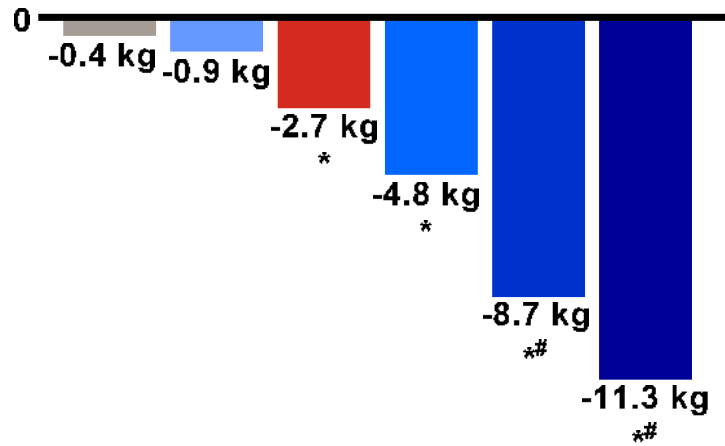
Frias JP et al. *The Lancet*. 2018.

# Summary: HbA1c, Weight Loss, and GI Side Effects at Week 26

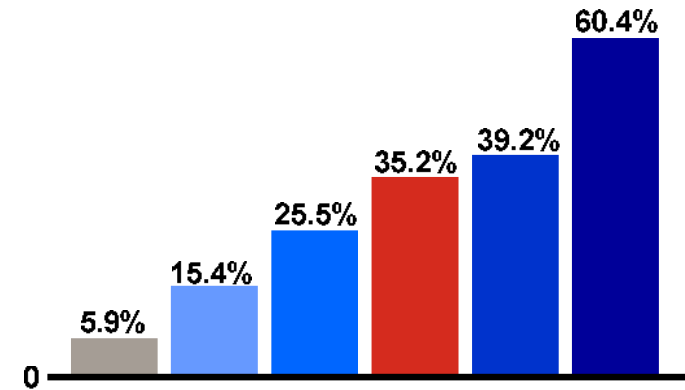
Change in HbA1c at Week 26 (%)



Change in bodyweight at Week 26 (kg)



Incidence of nausea, vomiting and diarrhoea (%)

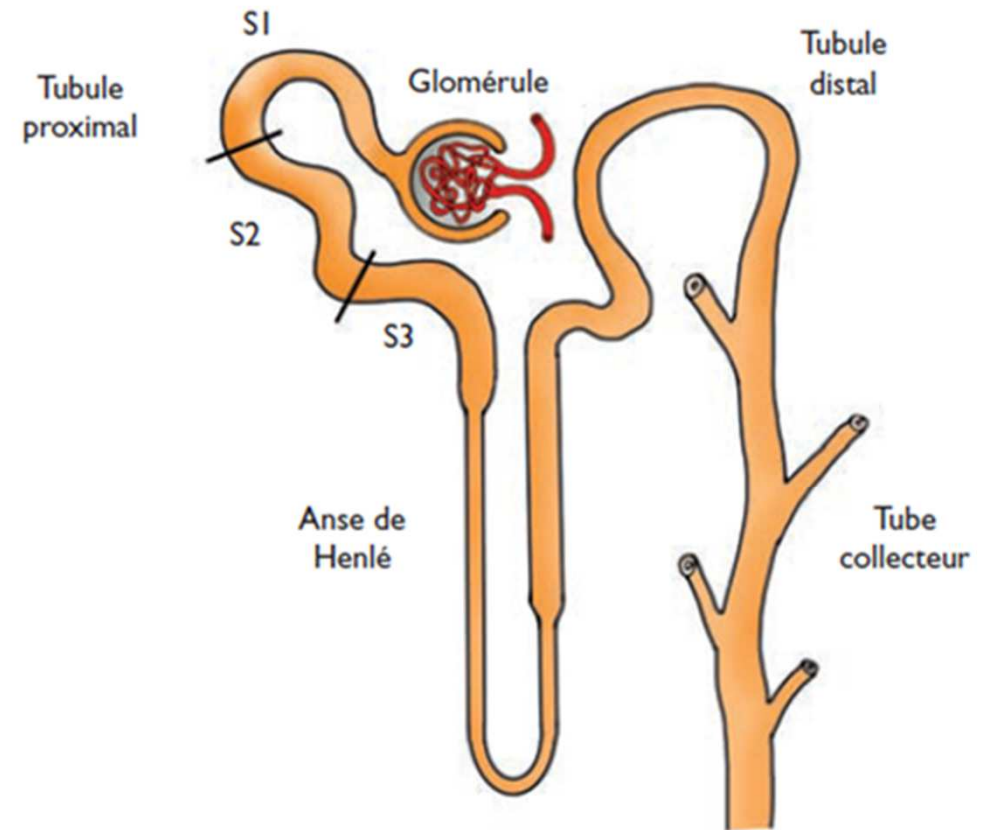


- Placebo
- LY 1 mg
- LY 5 mg
- LY 10 mg
- LY 15 mg
- Dulaglutide 1.5 mg

Data for change in HbA1c and bodyweight presented are LS mean ± SE, MMRM on treatment analysis. \*,#p<.05 vs placebo and vs. dulaglutide 1.5 mg, respectively.

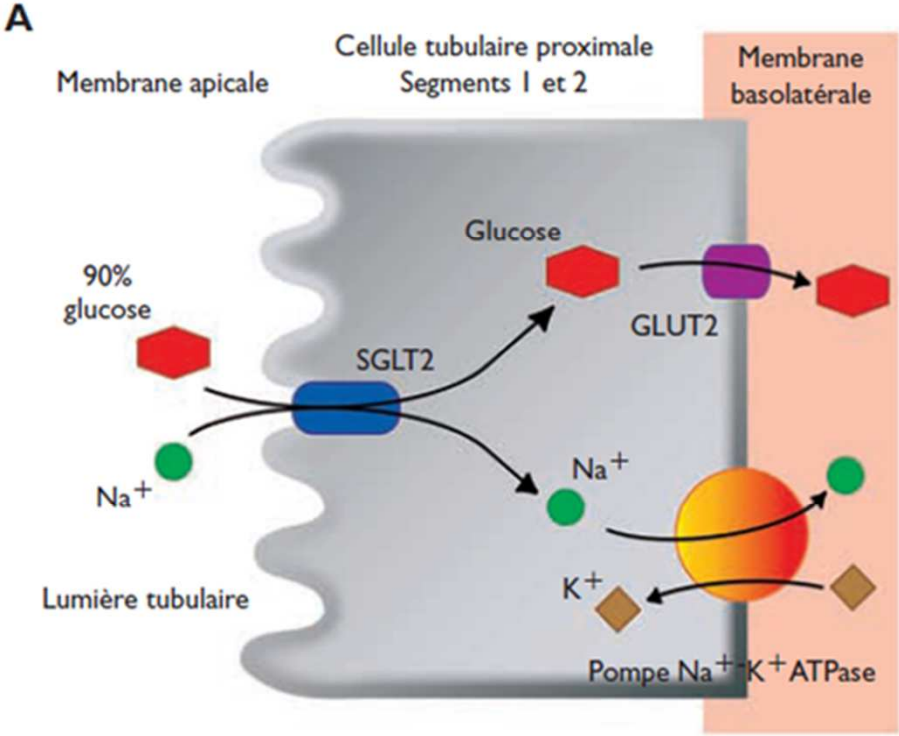
# Les gliflozines

- Nouvelle classe d'ADO
  - Inhibiteurs sélectifs du SGLT2 ( $\epsilon$ )
  - Inhibiteurs SGLT1+SGLT2 (sotagliflozine)
  - Action au niveau du rein et/ou du cœur
- cotransporteur du glucose

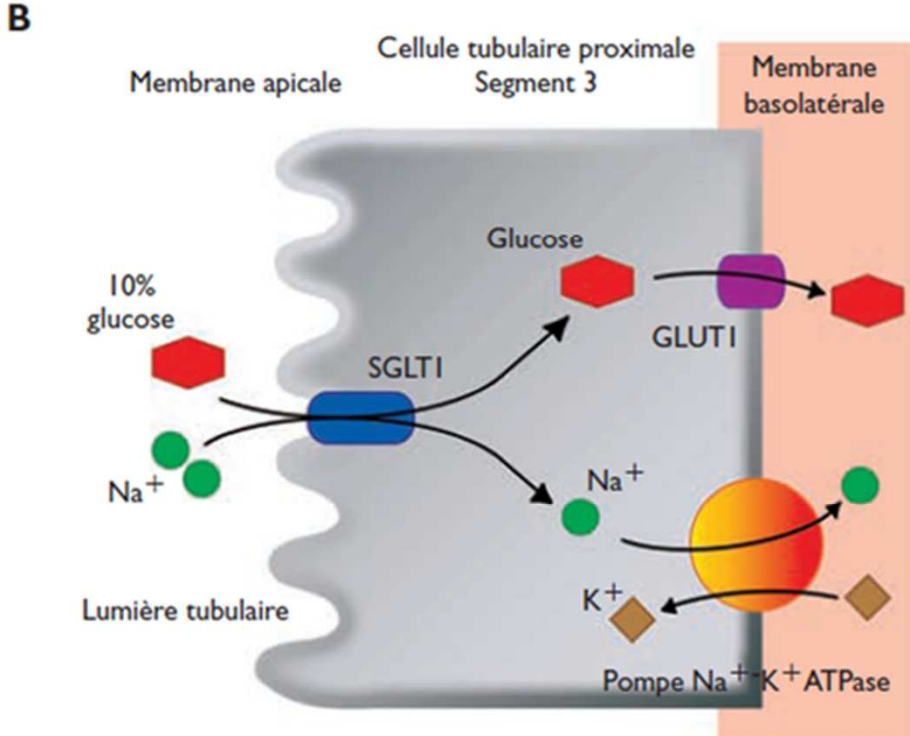


**Figure 1.** Représentation schématique d'un néphron

# En situation physiologique



90% de la réabsorption tubulaire du glucose



10% de la réabsorption tubulaire du glucose

## En cas d'hyperglycémie (> 11 mmol/l)

- Seuil rénal de réabsorption dépassé => glycosurie
- Adaptation inadéquate du rein en cas de diabète

Réabsorption tubulaire du glucose ↑

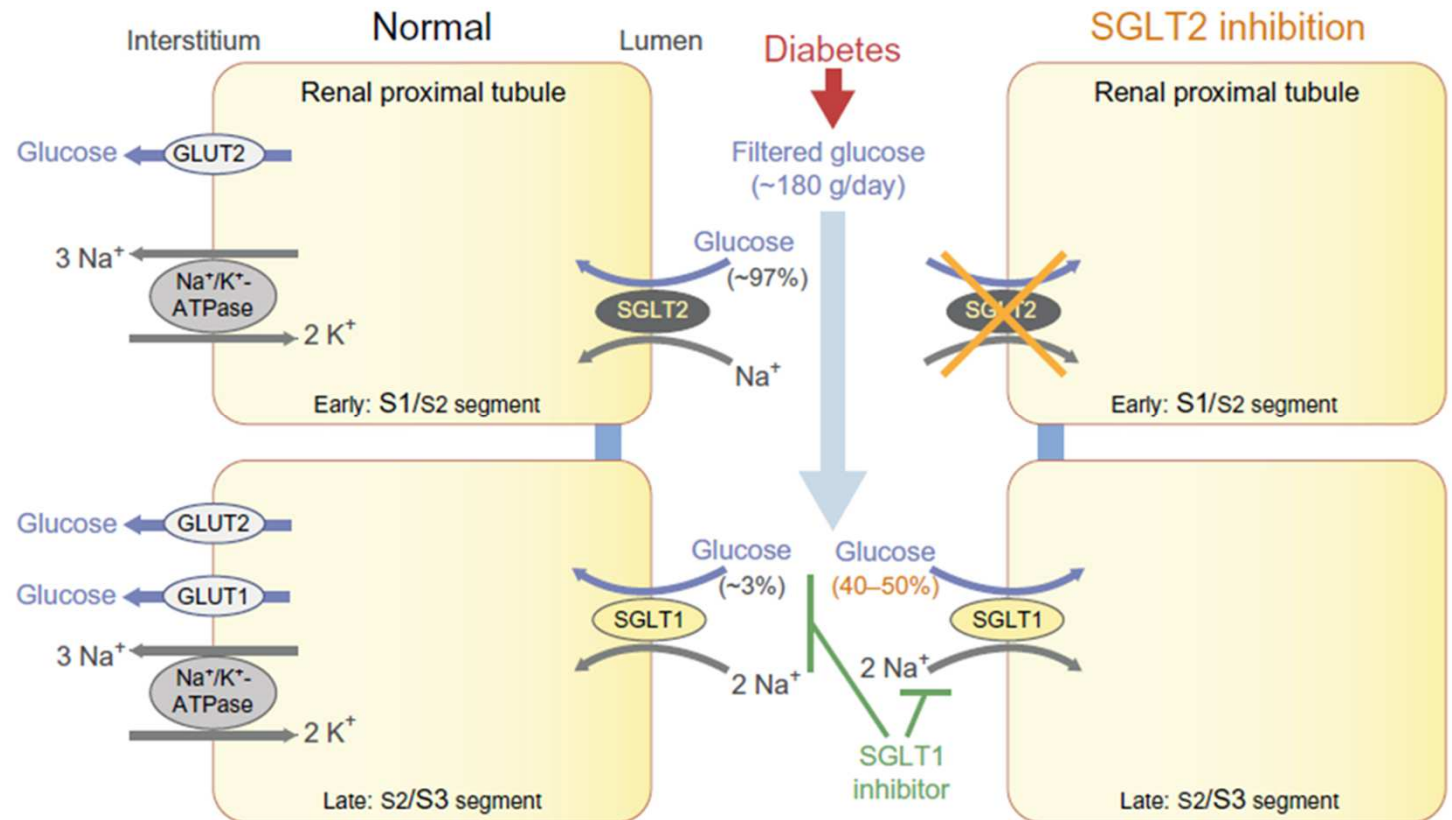
- Croissance tubulaire ↑
- Et hyperexpression du SGLT2 et SGLT1



# Traitement par Inhibiteur du SGLT2

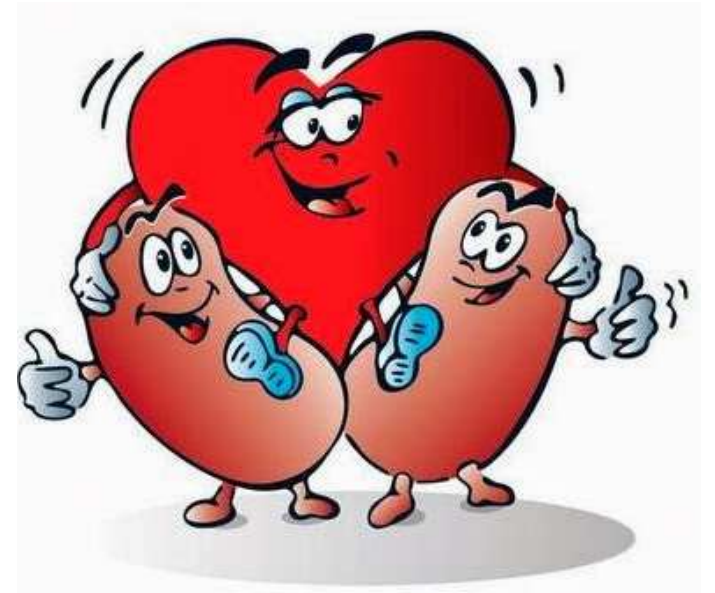
Effet glucosurique et natriurétique  
Réduction de 0,5% de l'HbA1c  
Perte de 2-3 kg

ELI:  
Augmentation des IU et mycotiques  
Risque d'acidocétose en cas d'insulinopénie



# Intérêts +++ des gliflozines

- Effet cardioprotecteur
- Effet néphroprotecteur



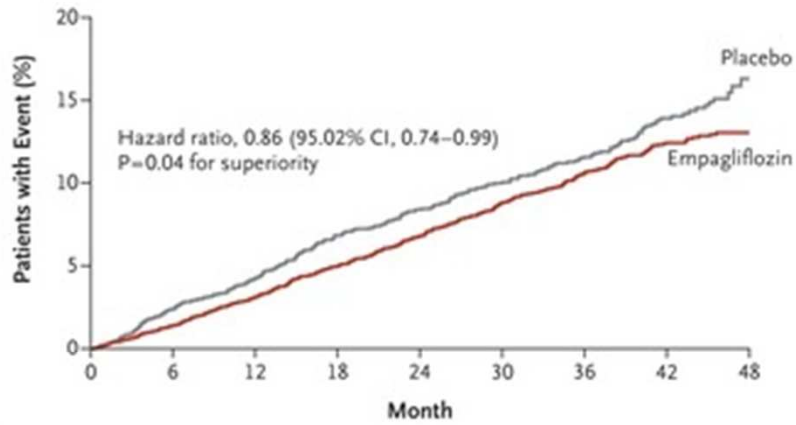
# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

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

# EMPA-REG outcomes

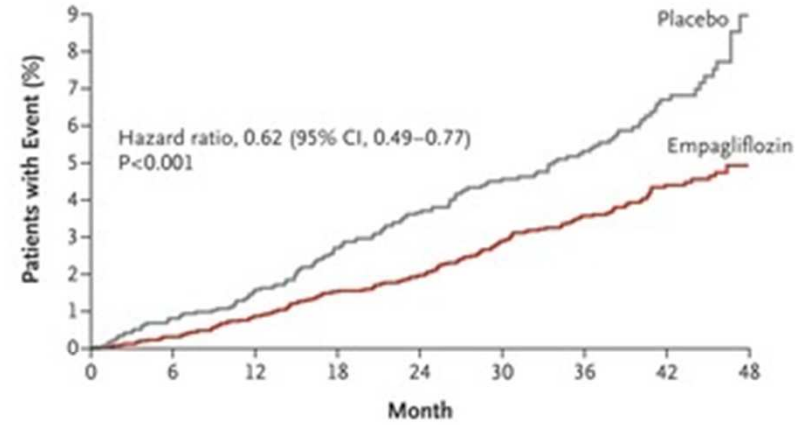
- Etude randomisée en double aveugle
- Empagliflozine contre placebo
- 7020 patients à haut risque CV: patho vasculaire coronaire, périphérique ou cérébrale

**A Primary Outcome**



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370

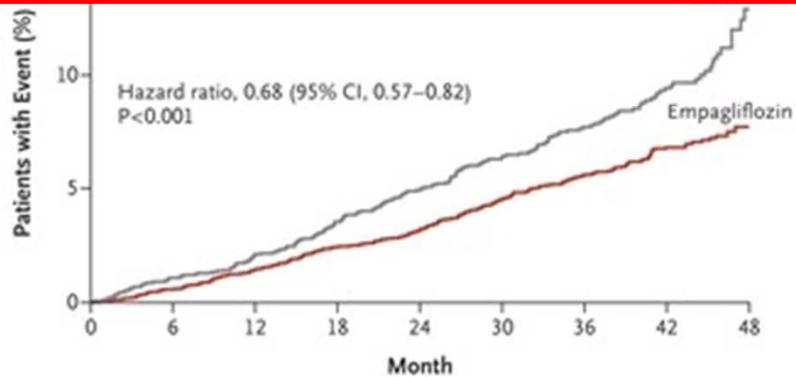
**B Death from Cardiovascular Causes**



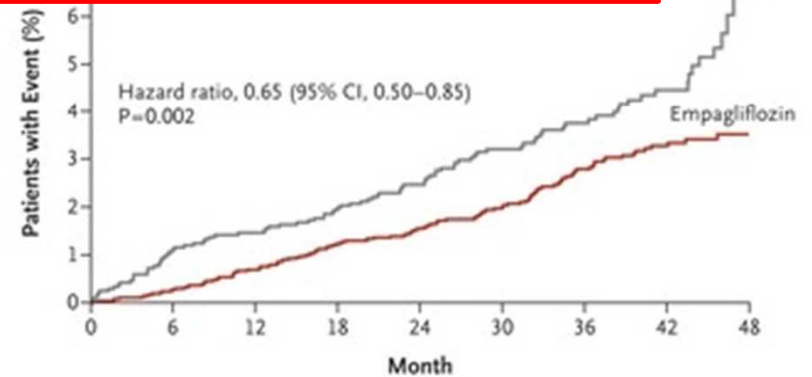
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

**C**

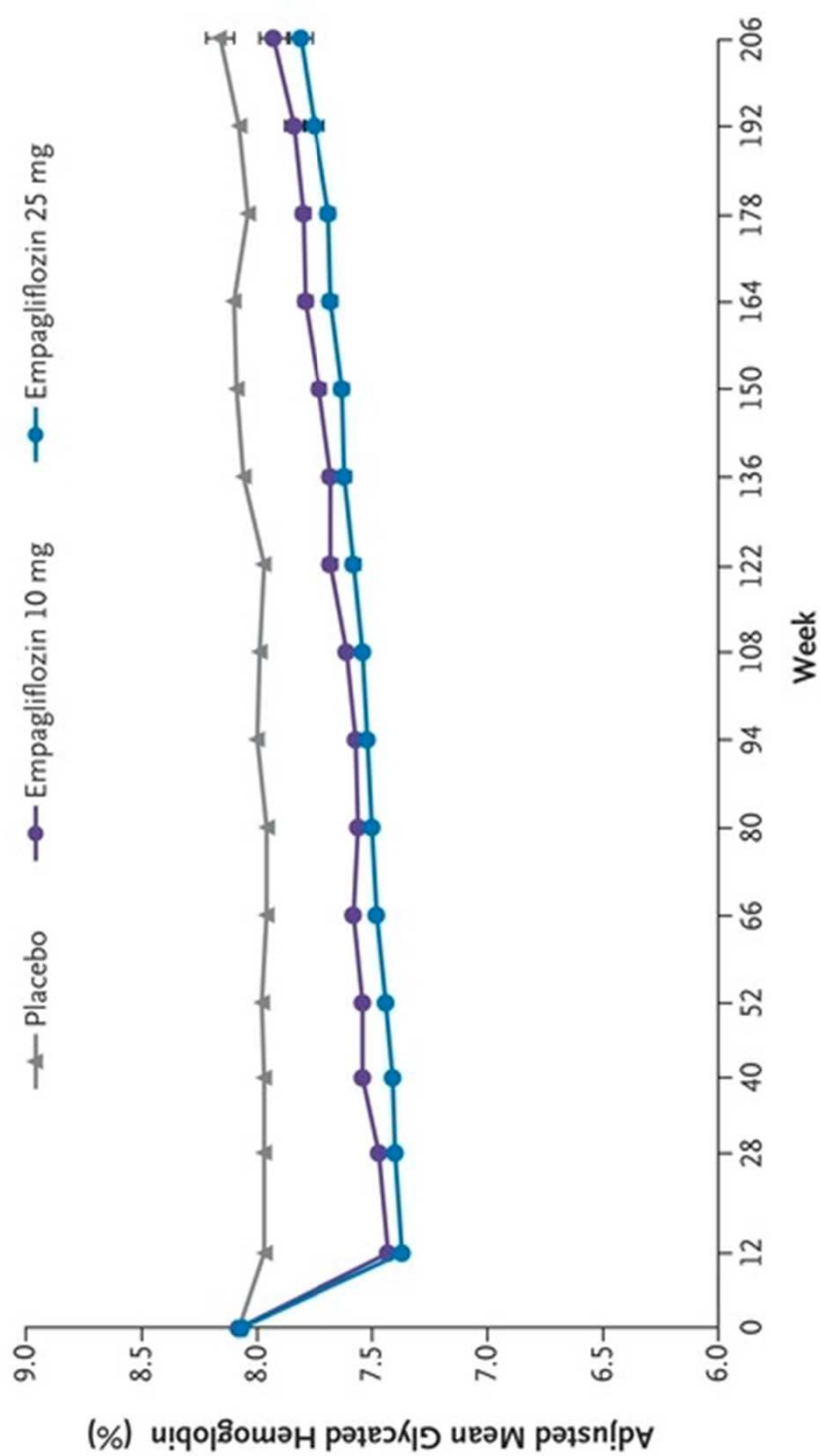
Réduction de la mortalité CV de 38%  
Et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 35%



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177



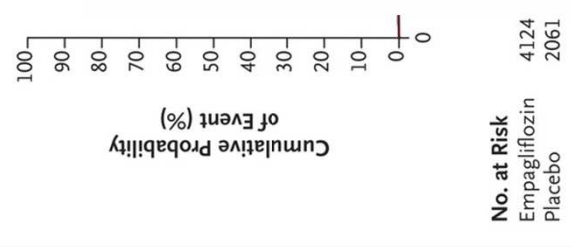
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168



#### No. at Risk

Placebo	2294	2272	2188	2133	2113	2063	2008	1967	1741	1456	1241	1109	962	705	420	151
Empagliflozin 10 mg	2296	2272	2218	2150	2155	2108	2072	2058	1805	1520	1297	1164	1006	749	488	170
Empagliflozin 25 mg	2296	2280	2212	2152	2150	2115	2080	2044	1842	1540	1327	1190	1043	795	498	195

**A Incident or Worsening Nephropathy**

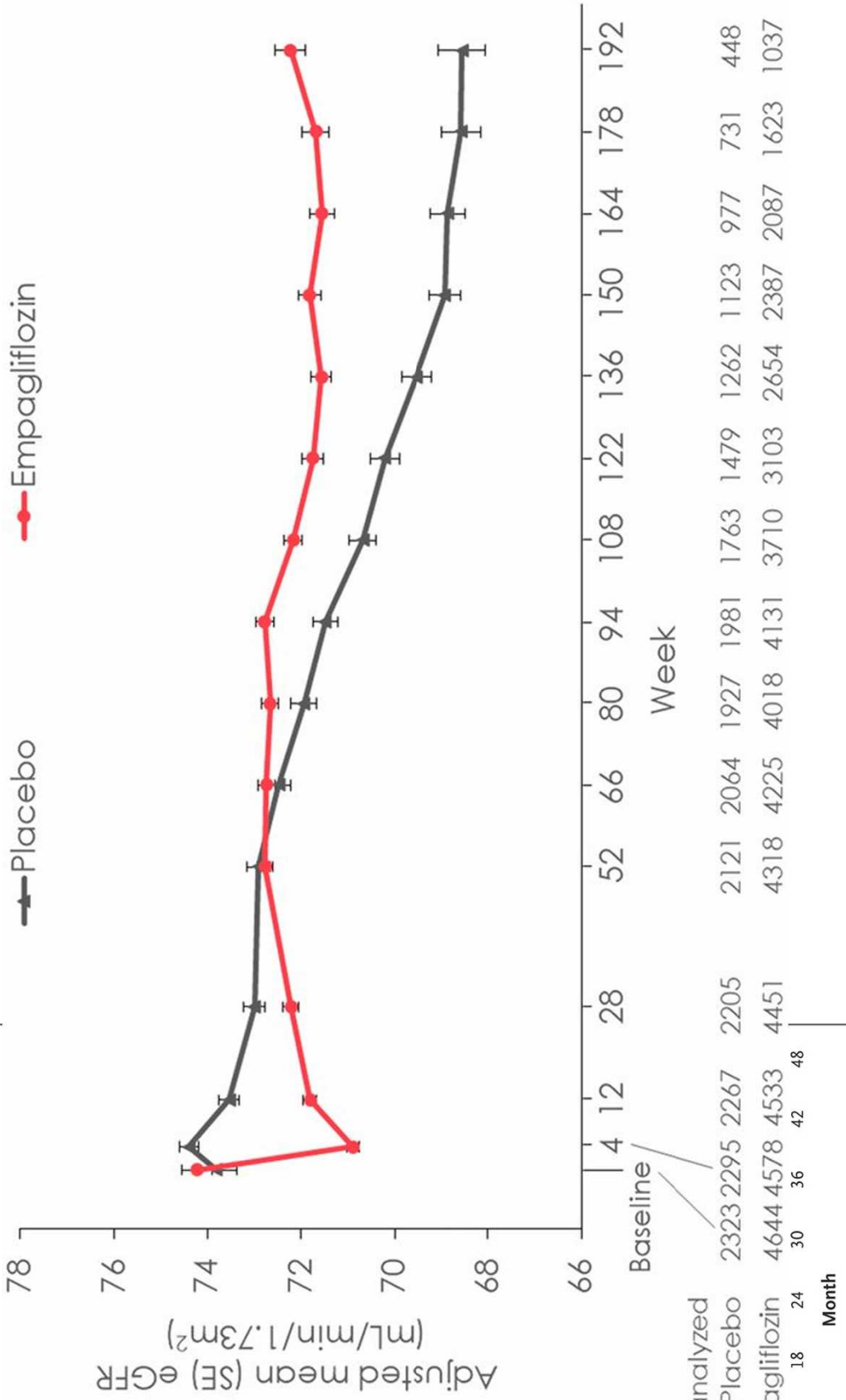


**No. at Risk**  
 Empagliflozin 4124  
 Placebo 2061

**B Post Hoc Renal Coi**



**No. at Risk**  
 Empagliflozin 4645  
 Placebo 2323



Month	Patients analyzed	Placebo	Empagliflozin
Baseline	2323	4644	4124
4	2295	4578	4061
12	2267	4533	4023
24	2205	4451	3961
36	2121	4318	3885
48	2064	4225	3821
60	1981	4131	3757
72	1763	3710	3593
84	1479	3103	3229
96	1123	2654	2865
108	977	2387	2501
120	731	2087	2137
132	448	1623	1773
144		1037	1409

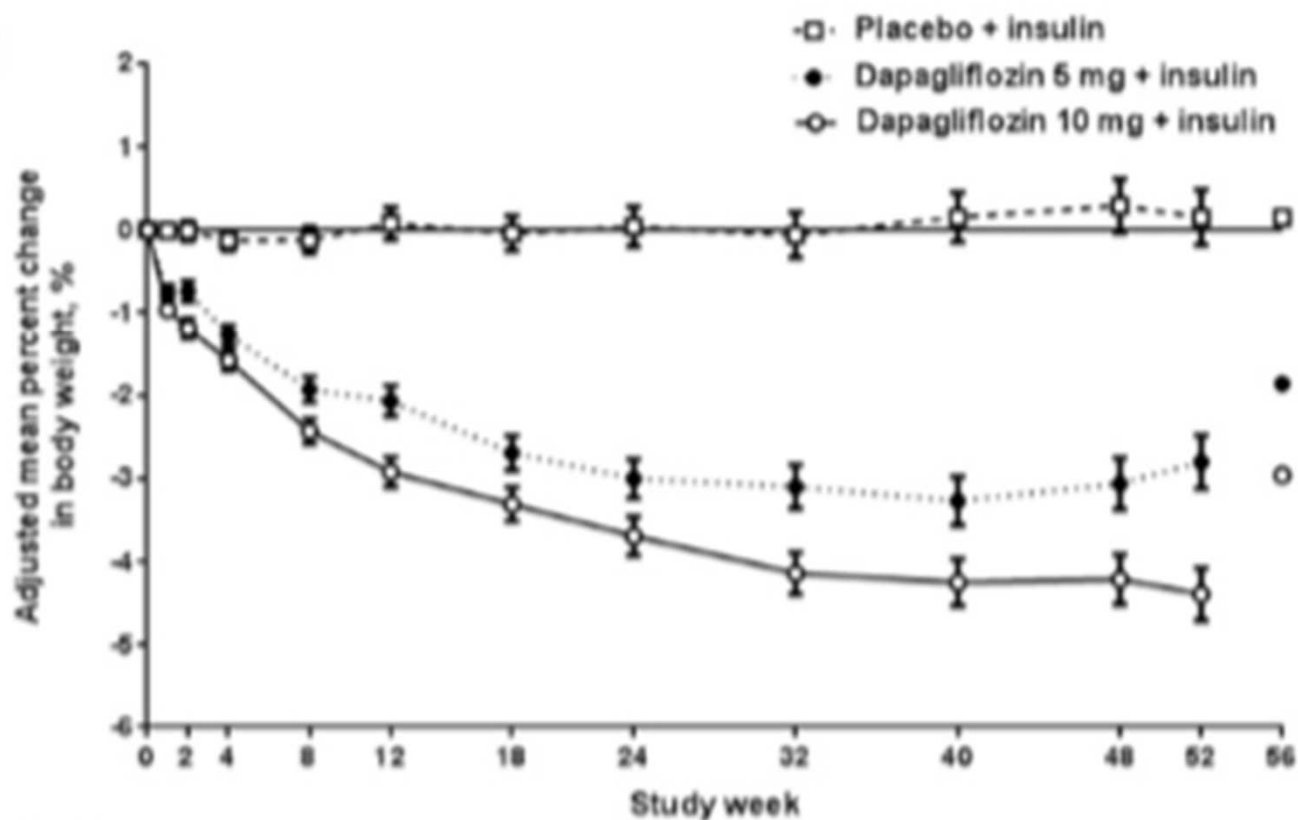
**A**

Patients per timepoint  
 Dapagliflozin 5 mg  
 Dapagliflozin 10 mg  
 Placebo

**B**

Mean percent change  
 in total daily insulin dose, %

Patients per timepoint  
 Dapagliflozin 5 mg  
 Dapagliflozin 10 mg  
 Placebo

**C**

Patients per timepoint

Dapagliflozin 5 mg	259	255	250	249	243	236	230	229	224	210	213	225
Dapagliflozin 10 mg	258	246	254	251	249	240	238	228	228	217	211	216
Placebo	259	251	256	251	240	235	230	221	222	215	208	214

# EASD

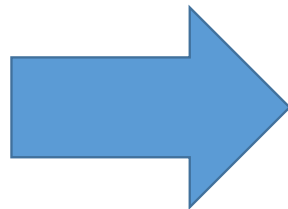
European Association  
for the Study of Diabetes

CONSENSUS REPORT



## Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Melanie J. Davies<sup>1,2</sup> • David A. D'Alessio<sup>3</sup> • Judith Fradkin<sup>4</sup> • Walter N. Kernan<sup>5</sup> • Chantal Mathieu<sup>6</sup> • Geltrude Mingrone<sup>7,8</sup> • Peter Rossing<sup>9,10</sup> • Apostolos Tsapas<sup>11</sup> • Deborah J. Wexler<sup>12,13</sup> • John B. Buse<sup>14</sup>



En cas de haut risque cardio vasculaire ou maladie cardiovasculaire avérée:  
en 2<sup>ème</sup> intention après la metformine => analogue du GLP1 et/ou ISGLT2  
Préférer les ISGLT2 si insuffisance rénale ou cardiaque

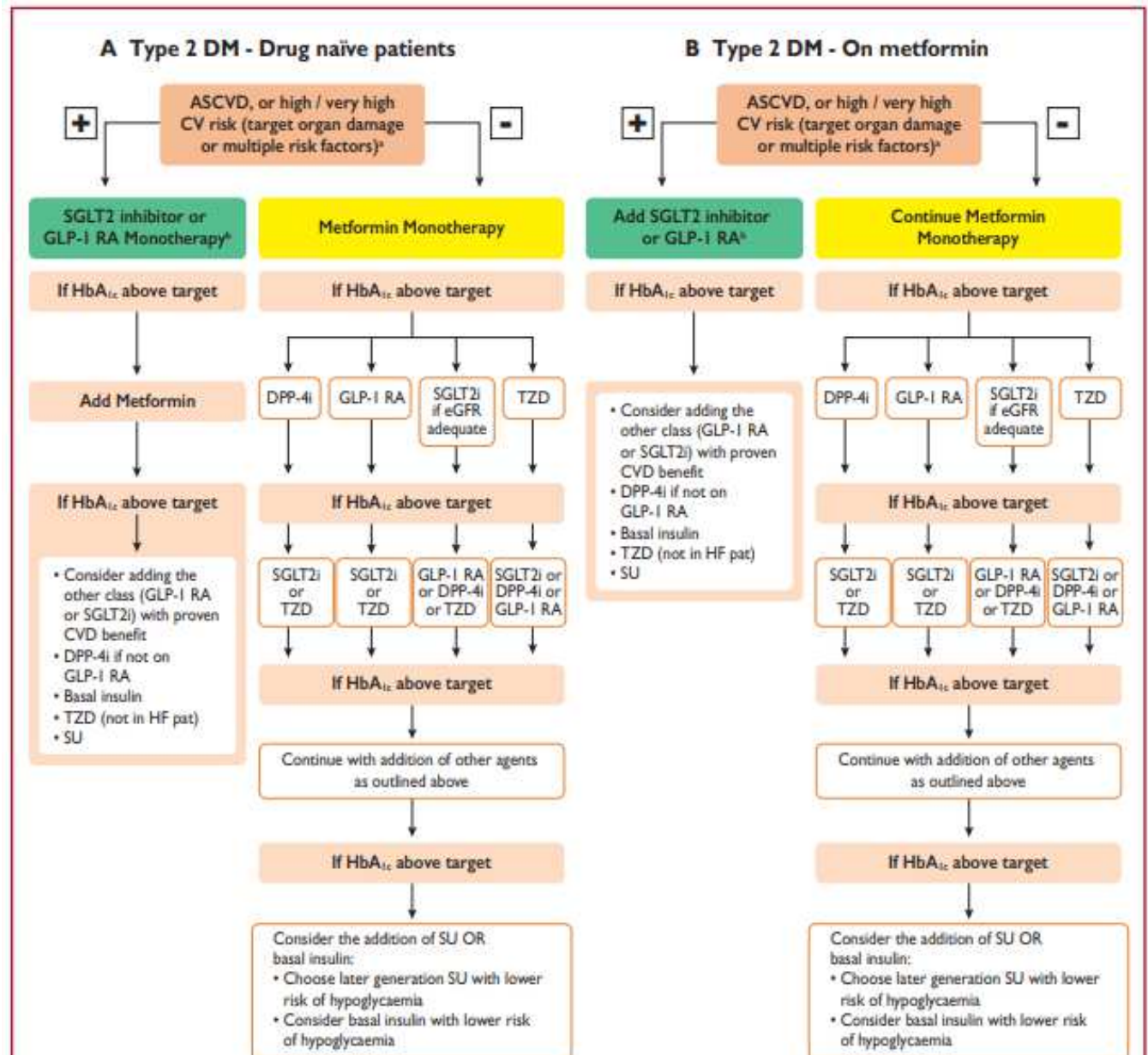


## **2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD**

**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. Bailey<sup>1</sup> (United Kingdom), Antonio Ceriello<sup>1</sup> (Italy), Victoria Delgado (Netherlands), Massimo Federici<sup>1</sup> (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 Sattar<sup>1</sup> (United Kingdom), Petar M. Seferović (Serbia), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Paul Valensi (France), David C. Wheeler<sup>1</sup> (United Kingdom)

Traitement ISGLT2 ou analogue du GLP1 en 1<sup>ère</sup> intention si haut risque CV ou de maladie cardiovasculaire avérée QUELQUE SOIT LE NIVEAU D'HbA1c



Prise de position de la Société Francophone  
du Diabète (SFD) sur la prise en charge  
médicamenteuse de l'hyperglycémie  
du patient diabétique de type 2 – 2019

*Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: Position Statement  
of the Francophone Diabetes Society - 2019*

## Patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique

- Le terme « maladie cardiovasculaire avérée » se réfère à l'existence d'un antécédent cardiovasculaire significatif (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, artériosclérose, amputation en lien avec une ischémie), mais aussi d'une lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50 % dans un des grands territoires vasculaires), angor instable ou lésion myocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test fonctionnel ; claudication intermittente avec index de pression systolique < 0,9).

- La maladie rénale chronique est définie par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'altération rénale ou d'un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Monothérapie

#### METFORMINE



### Bithérapie initiale

METFORMINE  
+ agoniste des récepteurs du GLP-1\*\*  
(GLP-1 RA)

METFORMINE  
+ inhibiteur de SGLT\*  
(ISGLT) si DFG adéquat

- Metformine : dose maximale tolérée, et en l'absence de contre-indication (DFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; insuffisance cardiaque instable).
- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique.
- Toute intensification thérapeutique doit être co-décidée avec le patient, et couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement du patient.
- Choisir une molécule ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal : liraglutide, dulaglutide, empagliflozine (non commercialisé en France) ou sémaglutide (niveau de preuve plus faible) pour les GLP-1 RA\*\* ; empagliflozine, dapagliflozine pour les ISGLT\*.
- Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique, le choix d'un ISGLT\* sera privilégié.

\* À ce jour, les ISGLT ne sont pas commercialisés en France ; les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des ISGLT seront connues.

\*\* Dans l'attente de nouvelles données, les GLP-1 RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (< 40%).

**Figure 8.** Stratégie thérapeutique si HbA<sub>1c</sub> > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique.

# Catégorisation du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques

Recommandations de l'European Society of Cardiology 2019

<b>TRÈS HAUT RISQUE</b>	Patients souffrant de diabète ET d'une MCV établie OU avec une lésion d'un organe cible <sup>a</sup> OU avec au moins 3 facteurs de risques majeurs <sup>b</sup> OU souffrant d'un DT1 depuis plus de 20 ans
<b>HAUT RISQUE</b>	Patients souffrant de diabète depuis 10 ans ou plus, sans lésion d'un organe cible, avec au moins un autre facteur de risque
<b>RISQUE MODÉRÉ</b>	Patients jeunes (DT1 < 35 ans ; DT2 < 50 ans) souffrant de diabète depuis moins de 10 ans, sans autre facteur de risque

Niveau de LDL cible

< 0,55 g/l

< 0,7 g/l

< 1 g/l

<sup>a</sup>Protéinurie, insuffisance rénale définie a un DFG <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> , hypertrophie ventriculaire gauche ou rétinopathie

<sup>b</sup>Age, hypertension, dyslipidémie, tabagisme, obésité

# Les anti PCSK9

- Biothérapie
- Ac monoclonaux contre la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9)
- Voie sous cutanée
- Alirocumab (PRALUENT), Evolocumab (REPATHA)

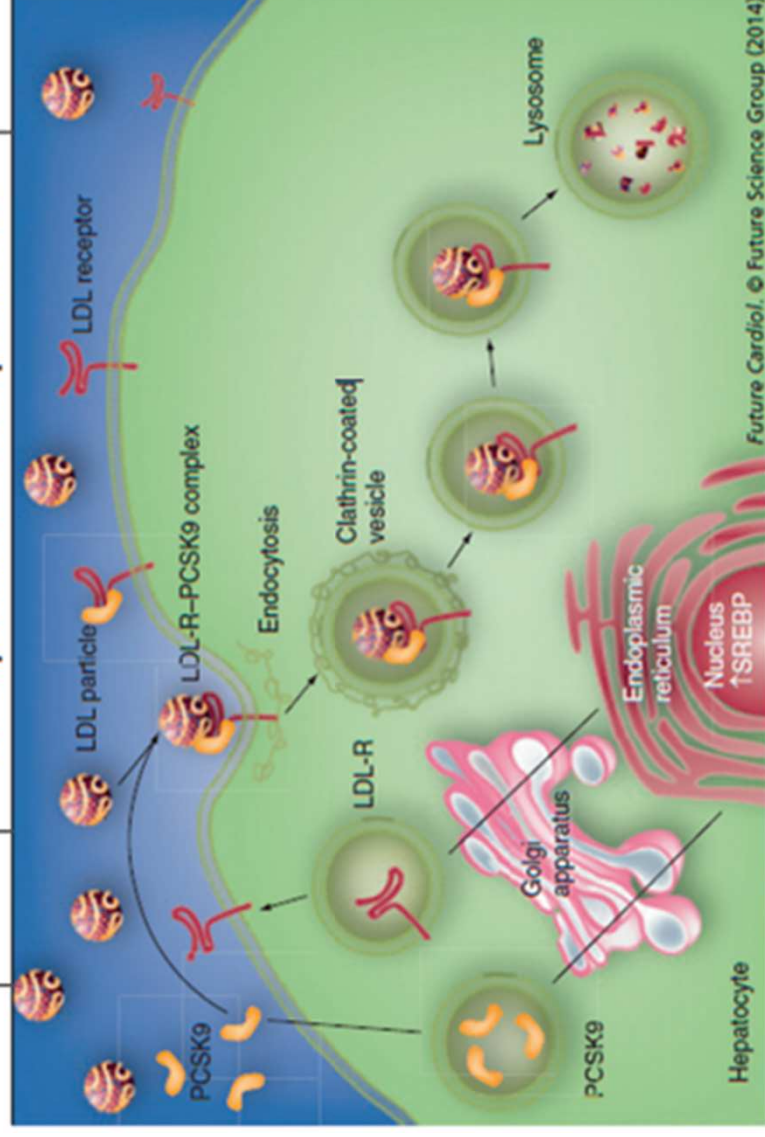


**FIG 1** Fonction et cycle de vie des récepteurs LDL

LDL-R: récepteur LDL; SREBP: sterol regulatory element binding protein.



**FIG 2** Rôle de la PCSK9 dans la régulation de l'expression des récepteurs LDL



*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

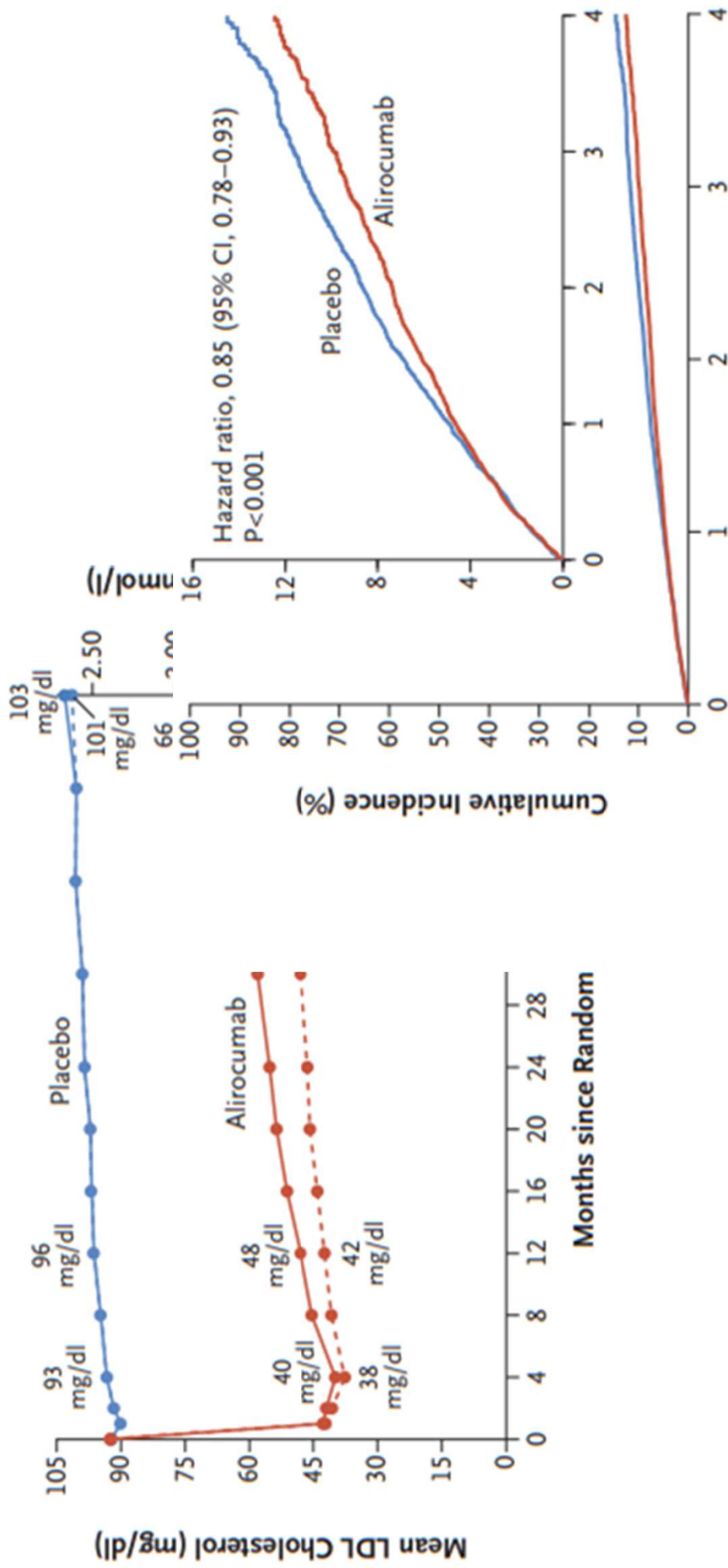
NOVEMBER 29, 2018

VOL. 379 NO. 22

Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute  
Coronary Syndrome

G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, D.L. Bhatt, V.A. Bittner, R. Diaz, J.M. Edelberg, S.G. Goodman,  
C. Hanotin, R.A. Harrington, J.W. Jukema, G. Lecorps, K.W. Mahaffey, A. Moryusef, R. Pordy, K. Quintero,  
M.T. Roe, W.J. Sasiela, J.-F. Tamby, P. Tricoci, H.D. White, and A.M. Zeiher,  
for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators\*

- Etude multicentrique, randomisée en double aveugle, contre placebo
- 18 924 patients ayant eu un SCA dans l'année précédent l'inclusion
- LDL > 0,70 g/l malgré statine max tolérée
- Observation du délai avant le nouvel épisode coronarien (SCA, angor instable)



**No. at Risk**

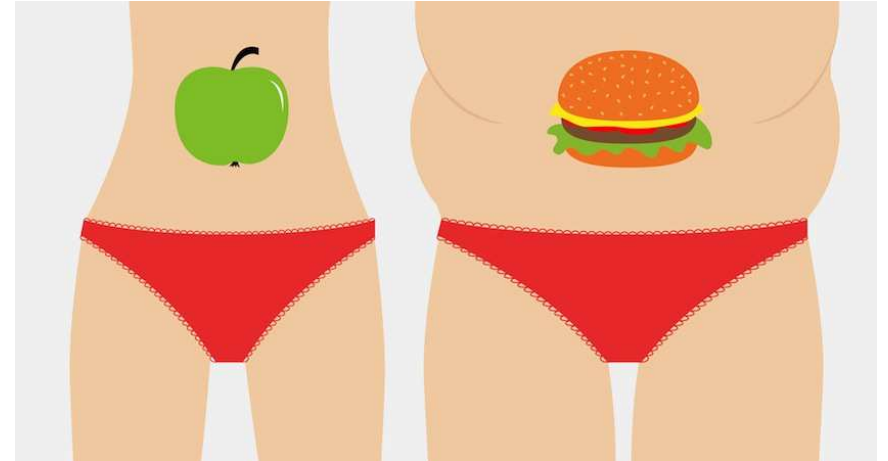
	0	1	2	3	4
Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653

# Diabète réversible?

- Chirurgie métabolique?

Actuellement indications HAS dans DT2

- BMI > 40
  - BMI >35 + diabète
  - BMI: 30-35 + diabète instable?
- 
- Taper fort d'emblée?



# Costarting sitagliptin with metformin is associated with a lower likelihood of disease progression in newly treated people with type 2 diabetes: a cohort study

S. A. Campbell<sup>1,2</sup>, P. E. Light<sup>1,2</sup> and S. H. Simpson<sup>1,3</sup> 

<sup>1</sup>Alberta Diabetes Institute, <sup>2</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Dentistry, and <sup>3</sup>Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

*Accepted 14 October 2019*

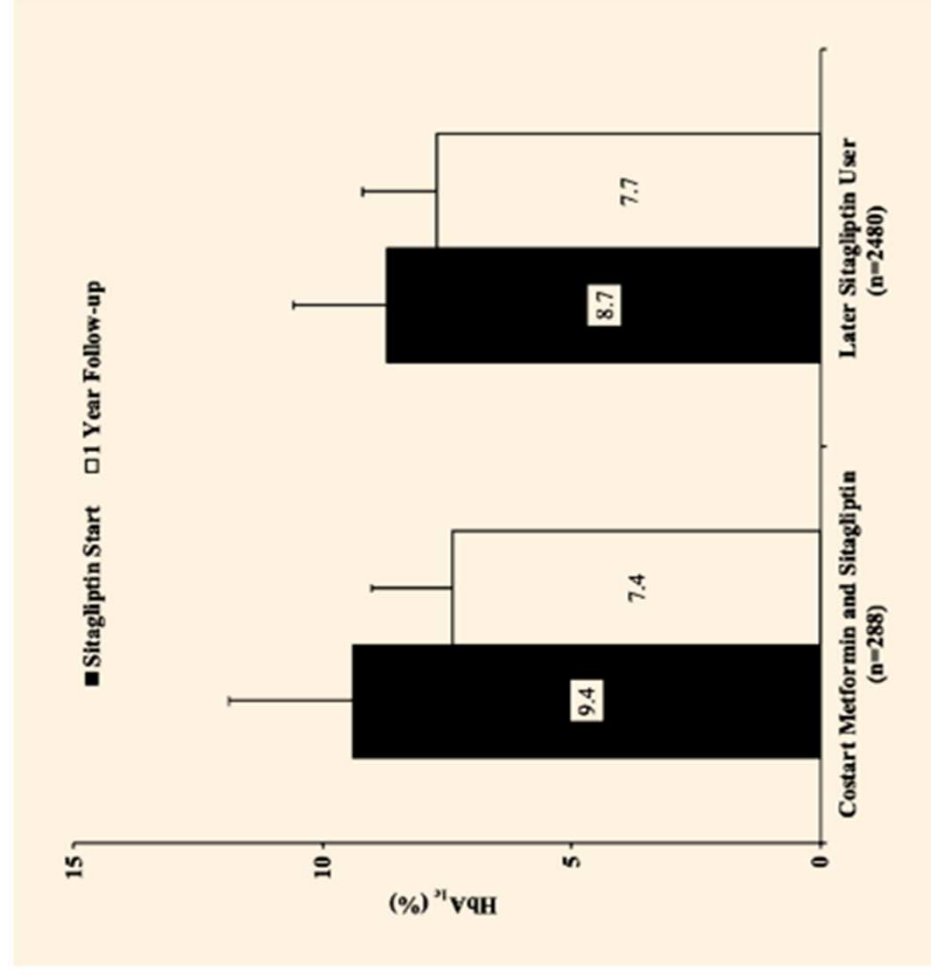
- Etude observationnelle canadienne
- 8764 patients nouvellement DT
- 2 groupes:
  - Metformine seule puis Sitagliptine dans un 2<sup>nd</sup> temps
  - Bithérapie Sitagliptine+Metformine d'emblée
- Analyse de l'HbA1c et du délai avant insulinothérapie

**Table 2** Logistic regression analysis of insulin use\*

	OR (95% CI)	P
Costart sitagliptin	0.76 (0.64–0.90)	<0.01
Age	0.98 (0.98–0.99)	<0.01
Men	0.76 (0.68–0.86)	<0.01
Elixhauser chronic conditions	1.02 (0.99–1.05)	0.19
Other comorbid conditions		
Prior ischaemic heart disease	1.12 (0.93–1.36)	0.24
Prior stroke	1.09 (0.71–1.67)	0.38
Hyperlipidaemia	0.87 (0.76–0.99)	0.03
Medications		
Diuretics	0.94 (0.80–1.11)	0.48
$\beta$ -blockers	1.02 (0.84–1.23)	0.85
Calcium channel blockers	1.21 (1.02–1.44)	0.03
ACE inhibitors and AR blockers	0.91 (0.80–1.03)	0.15
Other hypertensive medications	0.97 (0.57–1.65)	0.92
Statins	1.02 (0.90–1.16)	0.75

ACE, angiotensin-converting enzyme; AR, angiotensin II receptor; OR, odds ratio.

All ORs and 95% CIs are adjusted for the other variables in the table.



**FIGURE 2** Mean HbA<sub>1c</sub> at sitagliptin start and after 1 year according to timing of sitagliptin addition.

## *Pour conclure*

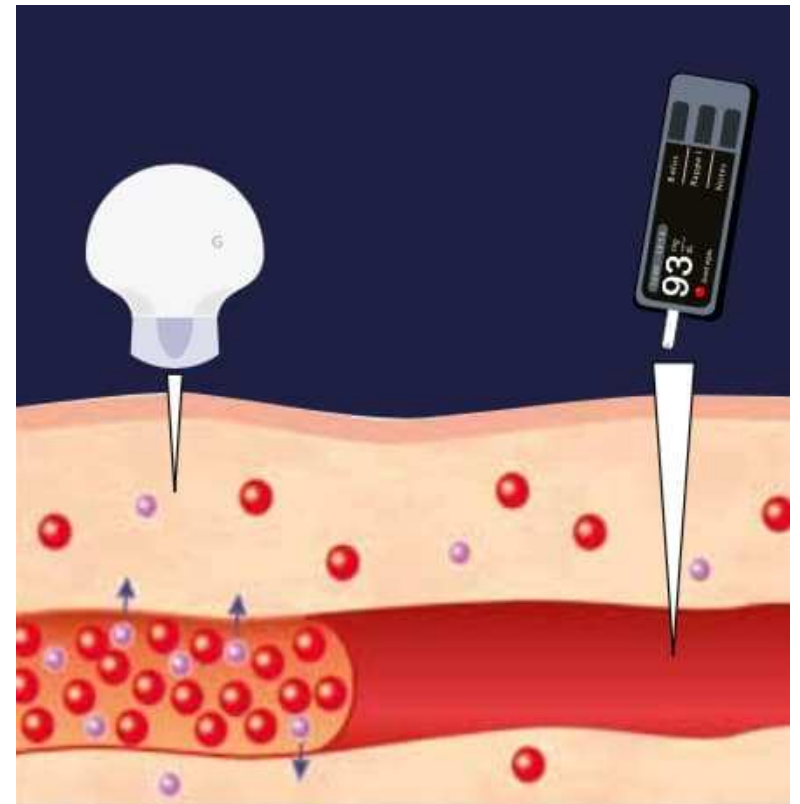
- Dynamisme de la recherche dans le diabète
- Grandes avancées scientifiques
- Cible n'est plus l'Hba1c mais la réduction du risque CV
- Changement des stratégies thérapeutiques
- Vers la réversibilité du diabète?





# La glycémie interstitielle

- Diffusion du glucose des capillaires dans l'interstitium sous la dépendance de l'insuline
- Temps de latence variable entre les 2 secteurs
- Nombreux capteurs de glycémie interstitielle actuellement:  
DEXCOM, ENLITE, FREE STYLE LIBRE



# Free style libre

- Pour DT1 ou 2 sous multi-injections (>3)
- Faisant au moins 3 HGT par jour
- 1<sup>ère</sup> prescription par un médecin diabétologue pour 3 mois
- Réévaluation puis prescription pour 12 mois: 26 capteurs/an
- Numéro vert « Abott »



# Image instantanée

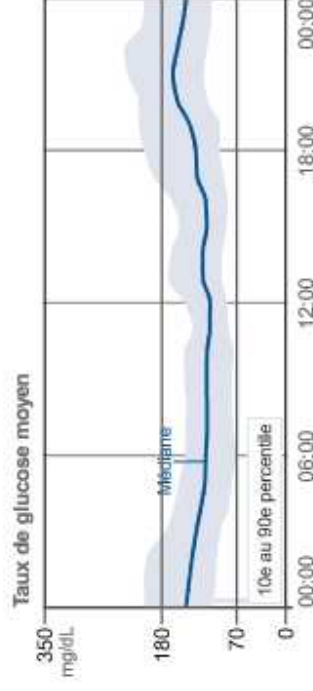
25 décembre 2019 - 21 janvier 2020 (28 jours)



## Taux de glucose

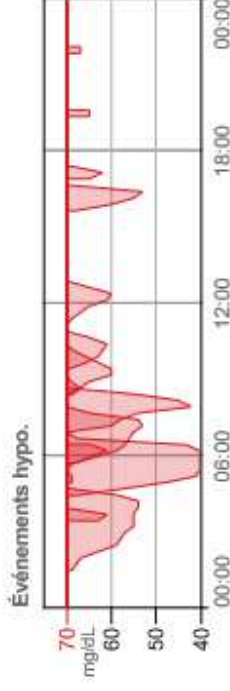
A1c estimée **6,2%** ou **44 mmol/mol**

<b>TAUX DE GLUCOSE MOYEN</b>	<b>130</b> mg/dL
% au-dessus de la cible	<b>11</b> %
% dans la cible	<b>86</b> %
% au-dessous de la cible	<b>3</b> %



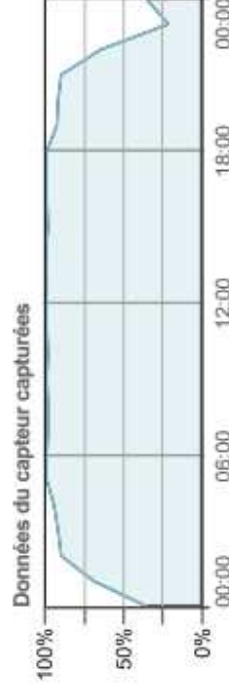
## ÉVÉNEMENTS HYPO.

Durée moyenne **140** min



## Usage du capteur

<b>DONNÉES DU CAPTEUR CAPTURÉES</b>	<b>89</b> %
Scans quotidiens	<b>5</b>



## Glucides enregistrés

**GLUCIDES QUOTIDIENS** \_\_\_\_\_ grammes/jour

## Insuline enregistrée

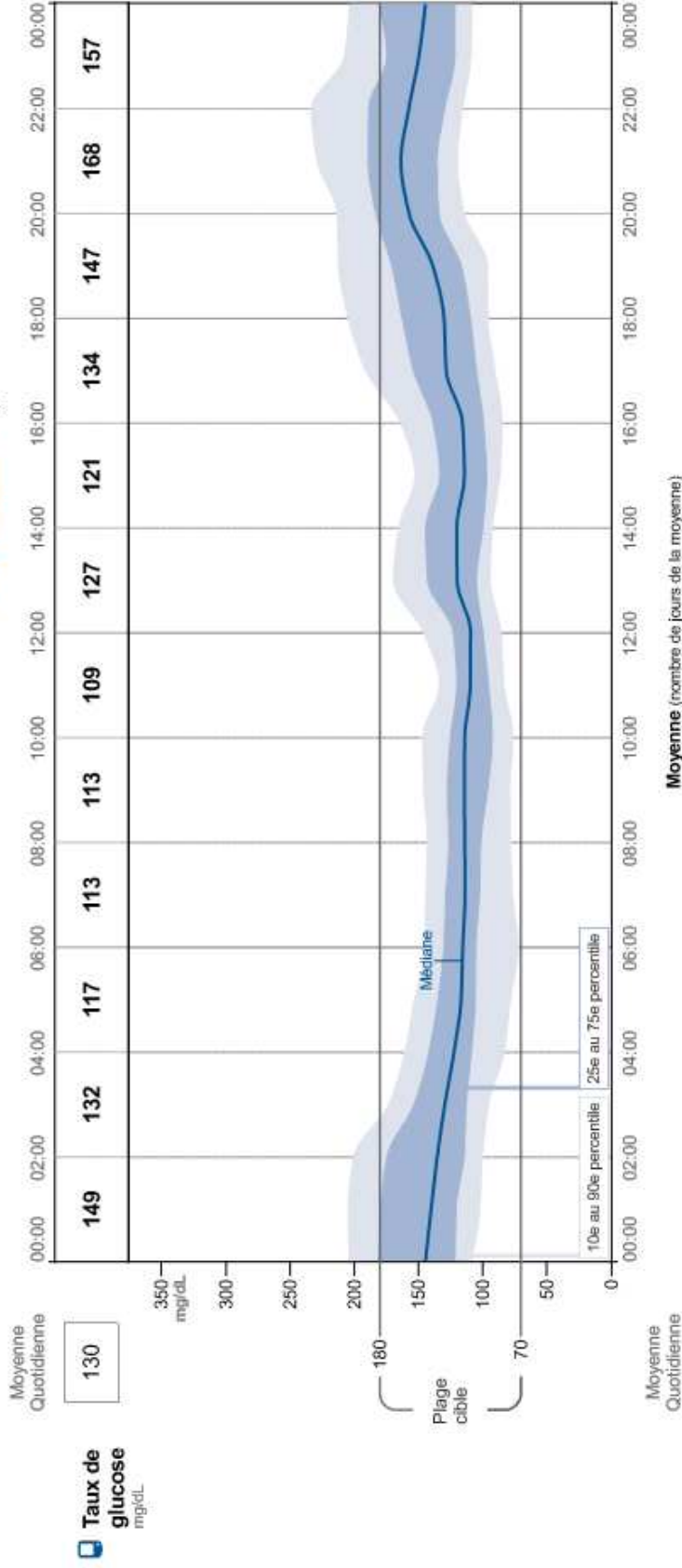
Insuline à action rapide \_\_\_\_\_ unités/jour

Insuline à action lente \_\_\_\_\_ unités/jour

**INSULINE QUOTIDIENNE TOTALE** \_\_\_\_\_ unités/jour

25 décembre 2019 - 21 janvier 2020 (28 jours)

A1c estimée **6,2%** ou **44 mmol/mol**



Moyenne Quotidienne	Moyenne (nombre de jours de la moyenne)	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Glucides</b> grammes	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Insuline à action rapide</b> unités	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Insuline à action lente</b> unités	<input type="text"/>	<input type="text"/>

# Image instantanée

23 novembre 2017 - 20 décembre 2017 (28 jours)

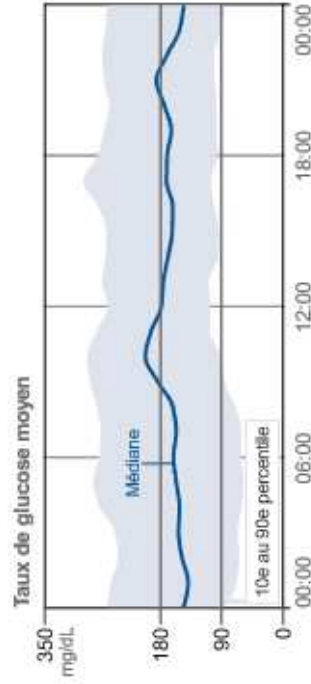


## Taux de glucose

A1c estimée **7,6%** ou **60 mmol/mol**

## Glucides enregistrés

<b>TAUX DE GLUCOSE MOYEN</b>	<b>172</b> mg/dL
% au-dessus de la cible	<b>42</b> %
% dans la cible	<b>47</b> %
% au-dessous de la cible	<b>11</b> %



**GLUCIDES QUOTIDIENS** \_\_\_\_\_ grammes/jour

## Insuline enregistrée

Insuline à action rapide \_\_\_\_\_ unités/jour

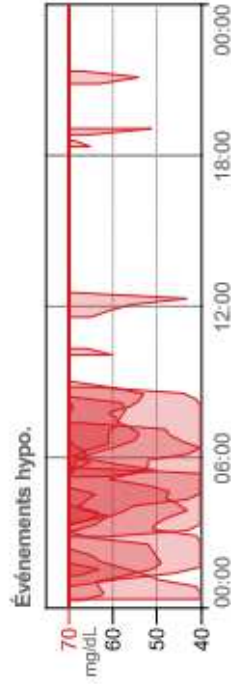
Insuline à action lente \_\_\_\_\_ unités/jour

**INSULINE QUOTIDIENNE TOTALE** \_\_\_\_\_ unités/jour

## ÉVÉNEMENTS HYPO.

**14**

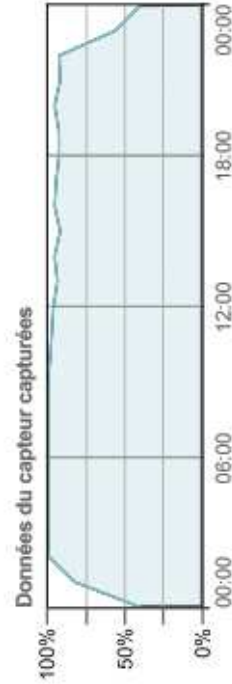
Durée moyenne **168** min



## Usage du capteur

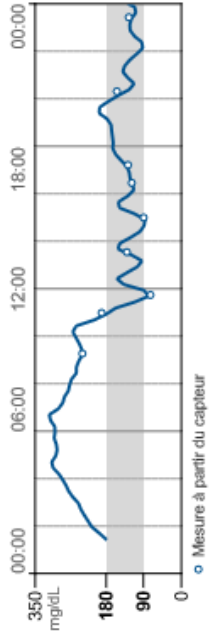
**DONNÉES DU CAPTEUR CAPTURÉES** **93** %

Scans quotidiens **20**

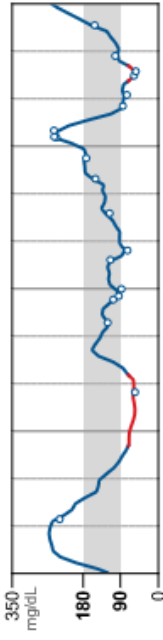




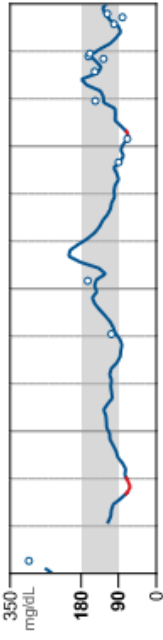
**Taux de glucose**



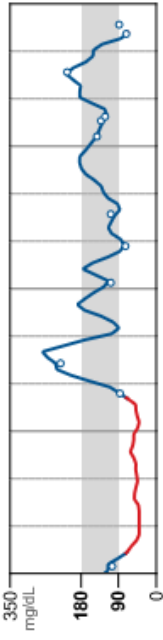
jeu.  
**14 déc.**



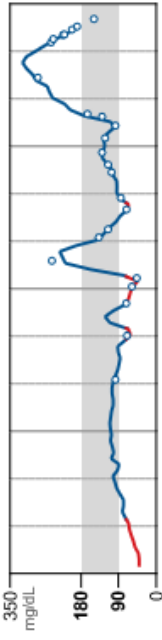
ven.  
**15 déc.**



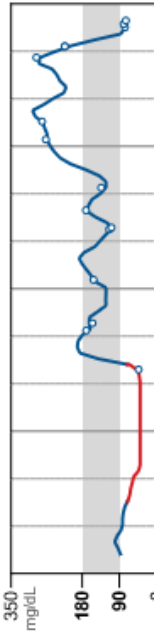
sam.  
**16 déc.**



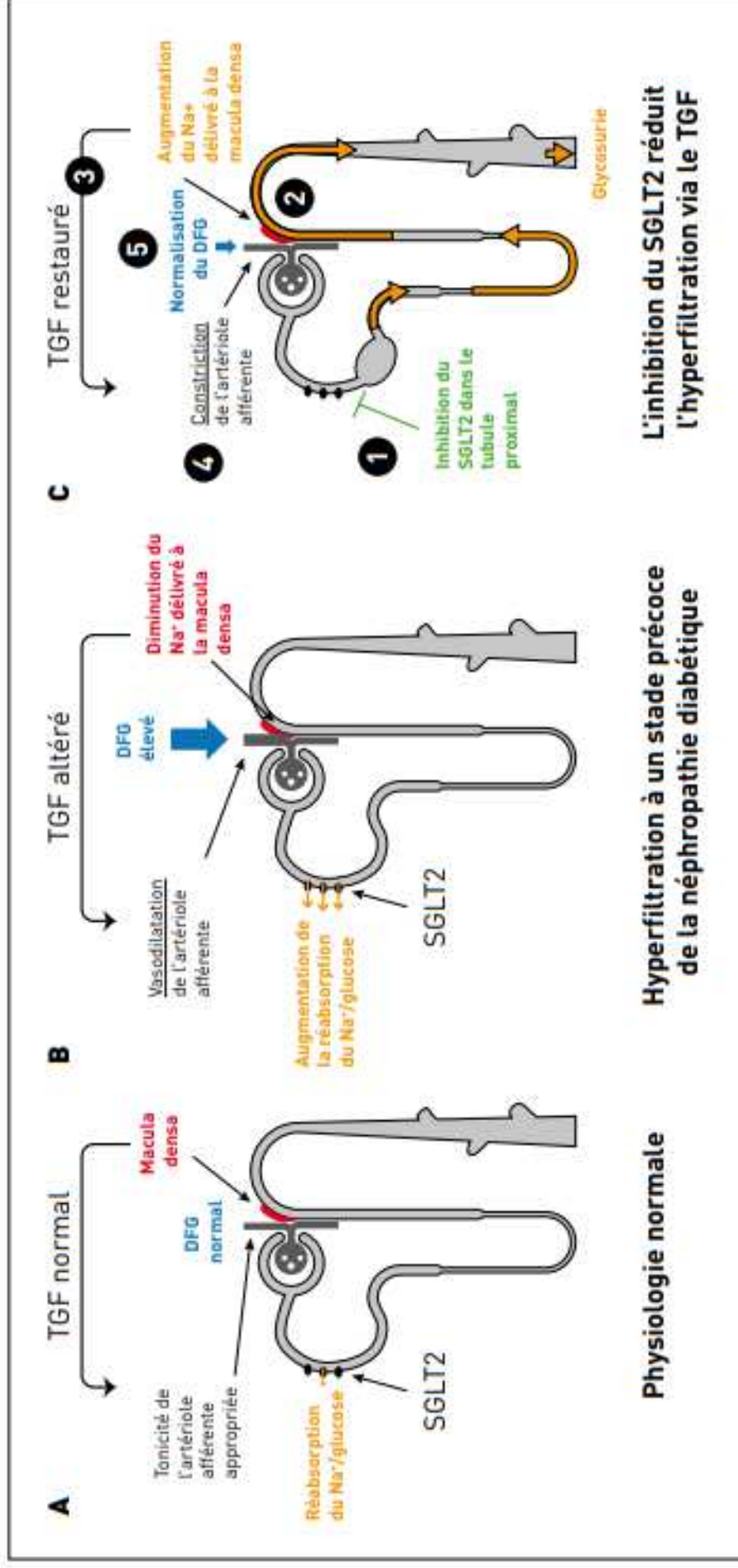
dim.  
**17 déc.**



lun.  
**18 déc.**



mar.  
**19 déc.**



Physiologie normale

Hyperfiltration à un stade précoce de la néphropathie diabétique

L'inhibition de SGLT2 réduit l'hyperfiltration via le TGF

**FIGURE 5 - Mécanismes de feedback tubulo-glomérulaire (TGF) en physiologie normale, début de néphropathie diabétique, et après inhibition de SGLT2.**