



GRUPE
HOSPITALIER
PARIS
SAINT-JOSEPH



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

Les iSGLT2

Point de vue du diabétologue

TAKE HOME MESSAGE

Dr Olivier Dupuy
Chef de service de Diabétologie
Endocrinologie Nutrition
Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph

Déclaration de liens d'intérêts

Docteur Olivier Dupuy

L'orateur déclare avoir effectué des interventions ponctuelles à la demande de la plupart des firmes pharmaceutiques commercialisant des médicaments destinés au traitement des diabétiques et en particulier les laboratoires :

Astra Zeneca, Abbott, BD, BMS, Boehringer, Life Scan, Lilly, Merck Serono, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi Aventis, Servier,

Ces interventions ont consisté en participations à des comités scientifiques, conférences, congrès, actions de formation, rédactions de brochures avec, le cas échéant, facturation d'honoraires. Investigateur d'essais cliniques financés par les firmes.

Aucune participation financière dans le capital ni de lien durable avec une entreprise liée au médicament.

Résumé des résultats des études des CVOT des iSGLT2

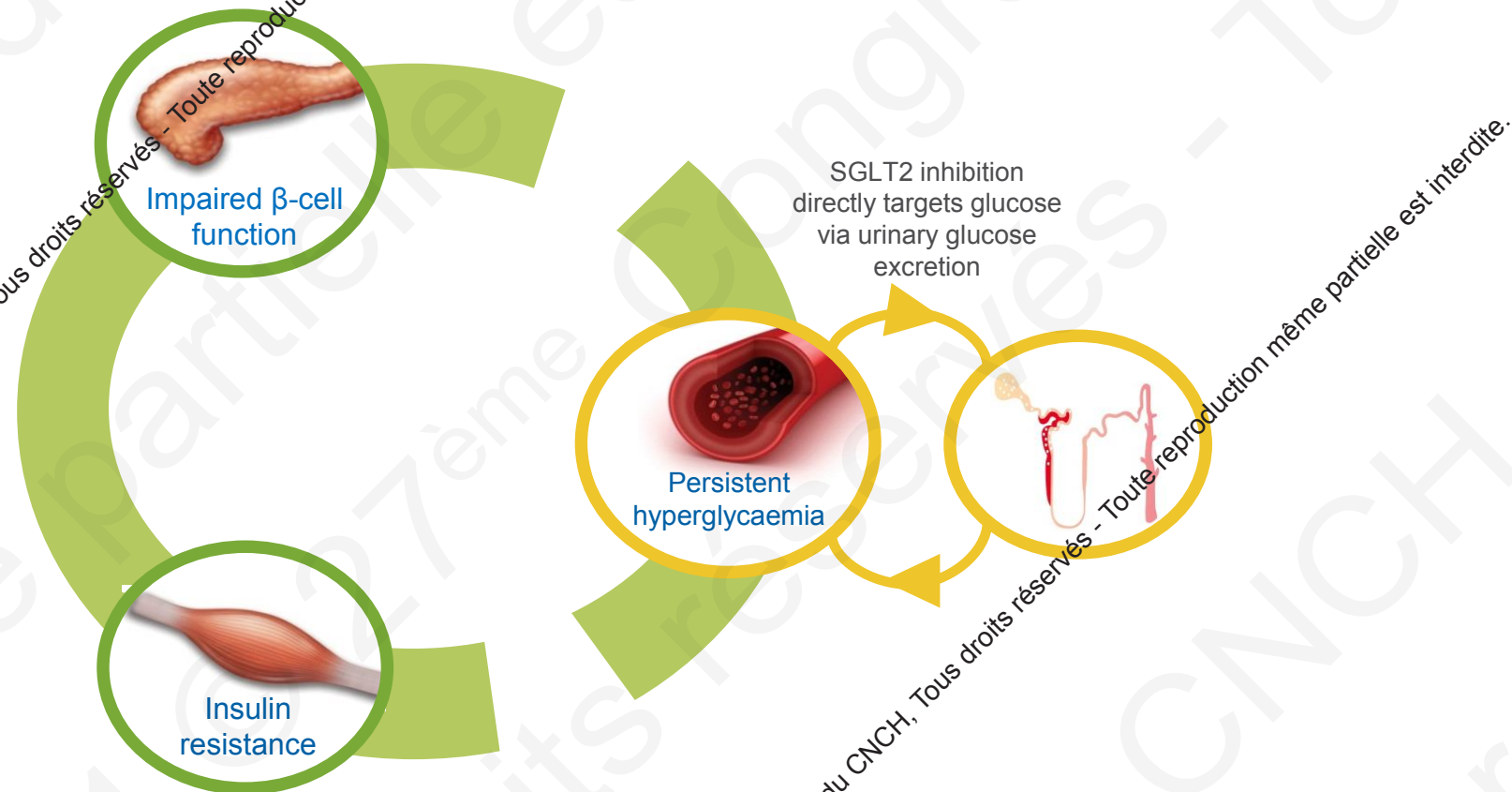
Études	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	VERTIS CV
Critère primaire composite CV	MACE 3 points 0,86 [0,74-0,99] P<0,001	MACE 3 points 0,86 [0,75-0,97] P=0,02	MACE 3 points 0,93 [0,84-1,03] P = 0,17 ----- 0,83 [0,73-0,95] p = 0,005	0,97 (0,85-1,11)
IDM non fatal*	0,87 [0,70-1,09] P = 0,23	0,85 [0,69-1,05] P = NT	0,89 [0,77-1,01] P = NT	1,04 (0,86-1,27)
AVC non fatal**	1,24 [0,92-1,67] P = 0,26	0,90 [0,71-1,1,15] P = NT	1,01 [0,84-1,21] P = NT	1,00 (0,76-1,32)
Mortalité CV	0,62 [0,49-0,77] P<0,001	0,87 [0,72-1,06] P = NT	0,98 [0,82-1,17] P = NT	0,92 (0,77-1,11)
décès toutes causes	0,68 [0,57-0,82] P <0,001	0,87 [0,74-1,01] p = 0,24	0,93 [0,82-1,04] P = NT	0,93 (0,80-1,08)
Hospitalisation pour IC	0,65 [0,50-0,85] P = 0,002	0,67 [0,52-0,87] P = NT (a)	0,73 [0,61-0,88] p = NT	0,70 (0,54-0,90)
Critère composite rénal	0,61 (b) [0,53-0,70] P<0,001	0,60 (c) [0,47-0,77] P<0,001	0,53 (d) [0,43-0,66] P = NT	0,81 (0,64-1,03)

La comparaison directe des résultats de ces études n'est pas possible en raison des différences dans le design, la population et les principaux critères d'inclusion/exclusion synthétisés dans ce tableau.

*IDM pour DECLARE TIMI **AVC ischémiques pour DECLARE TIMI

1. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117 ; 2. Neal B. et al. N Engl J Med 2017; 377:644-657 ; 3. Wiviott SD et al. N Engl J Med 2019; 380:347-357 4. Cannon C et al. N Engl J Med 2020; 383:1425-1435

SGLT2 inhibition lowers glycaemia independently of β -cell function and insulin resistance¹⁻⁴



SGLT2, sodium glucose cotransporter 2.

1. Adapted from: DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009;58:773–795; 2. Adapted from: Poitout V and Robertson RP. *Endocrinology*. 2002;143:339–342; 3. Adapted from: DeFronzo RA. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:5–14; 4. Robertson RP, et al. *Diabetes*. 2003;52:581–587.

Recul et expérience de près de 10 ans mais mise sur le marché français très tardive

- Première AMM en 2012
- Commercialisée dans >100 pays
- Plus de 10 millions de patients-années en 2020

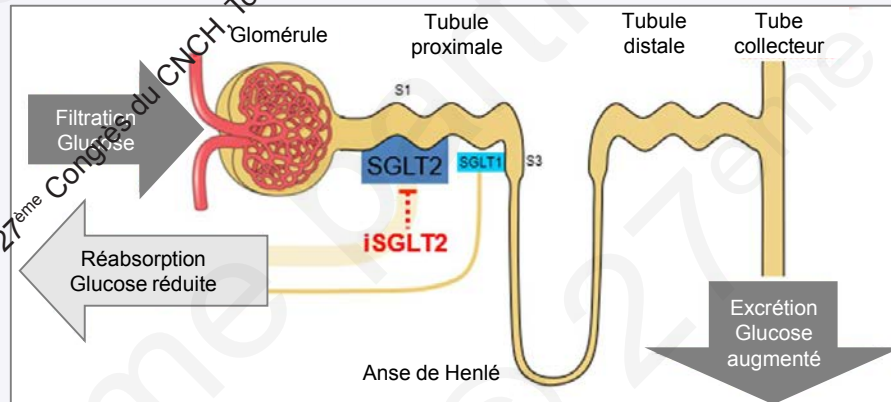


iSGLT2 & Effets Métaboliques

4 molécules approuvées en Europe

- Dapagliflozine / Empagliflozine / Canagliflozine/ Ertugliflozine

Inhibition du SGLT2 : Améliore la glycémie en réduisant la réabsorption rénale du glucose



SGLT2 vs SGLT1	Empa	Ertu	Cana	Dapa
	5000 ²	2000 ⁴	160 ³	1400^{1,3}

Effets métaboliques iSGLT2

- Diminution HbA_{1c} de l'ordre de -0,5%
- Perte pondérale de 3 à 5 Kg
- Baisse de la PAS de l'ordre de -3 à -4 mmHg
- Particularité de ces effets
 - Absence de non réponses sous réserve d'une fonction rénale réservée
 - Risque d'hypoglycémie uniquement en association aux SU ou à l'insuline

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Forxiga®. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu> (30/07/18). 2. Résumé des Caractéristiques du Produit Jardiance®. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002677/WC500163291.pdf (14/08/18). 3. Sha S, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2015; 17: 188-97. 4. ertugliflozin selectivity reported in dose ranging study Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 591-598, 2015 5. S.Halimi. MmM- Mars 2019-Vol 13-Supplément

Sécurité / efficacité cardiovasculaire dans EMPA-REG OUTCOME iSGLT2 (empagliflozine) : supériorité versus placebo

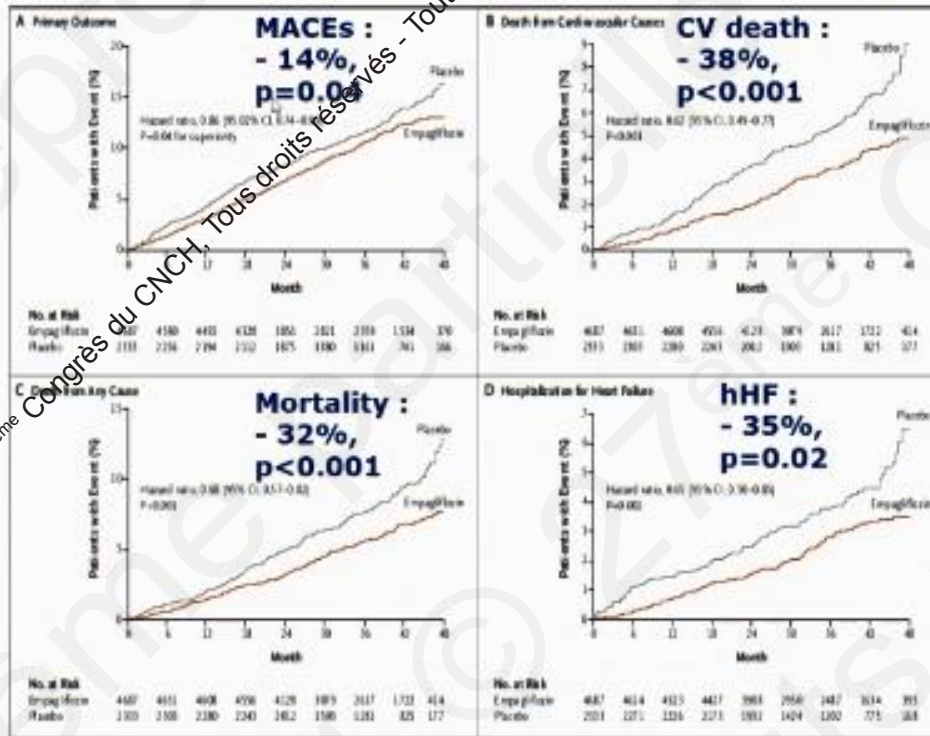


Figure 1. Cardiovascular Outcomes and Death from Any Cause.
 Shown are the cumulative incidence of the primary outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) (Panel A), cumulative incidence of death from cardiovascular causes (Panel B), the Kaplan-Meier estimate for death from any cause (Panel C), and the cumulative incidence of hospitalization for heart failure (Panel D) in the pooled empagliflozin group and the placebo group among patients who received at least one dose of a study drug. Hazard ratios are based on Cox regression.

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes EMPA-REG OUTCOME Investigators

Patients with événement/analysés
 Empagliflozine Placebo HR (95% IC)

MACE à 3 points	4687/4687	282/2333	0.86 (0.74-0.99)*	0.0382
Décès CV	172/4687	137/2333	0.62 (0.49-0.77)	<0.0001
MI non fatal	213/4687	121/2333	0.87 (0.70-1.09)	0.2185
AVC non fatal	150/4687	60/2333	0.94 (0.92-1.67)	0.1638



Analyse de régression de Cox. MACE: événement indésirable cardiovasculaire majeur; HR, hazard ratio; CV, cardiovasculaire; MI, infarctus du myocarde.



reproduction même partielle est interdite.

Evénements prédéfinis d'intérêts dans EMPAREG-OUTCOME

	Placebo (n=2333)	Empagliflozine 10 mg (n=2345)	Empagliflozine 25 mg (n=2342)
	n (%)	n (%)	n (%)
Acidocétose diabétique	1 (<0.1)	3 (0.1)	1 (<0.1)
Infection du tractus urinaire	423 (18.1)	426 (18.2)	416 (17.8)
Infection du tractus urinaire compliquée	41 (1.8)	34 (1.4)	48 (2.0)
Infection génitale	42 (1.8)	153 (6.5)	148 (6.3)
Hypoglycémies confirmées (EI)	650 (27.9)	656 (28.0)	647 (27.6)
Insuffisance rénale aiguë	155 (6.6)	121 (5.2)	125 (5.3)
Lésion rénale aiguë	37 (1.6)	26 (1.1)	19 (0.8)
Dépletion volémique	115 (4.9)	115 (4.9)	124 (5.3)
Fractures osseuses	91 (3.9)	92 (3.9)	87 (3.7)
Evénements thrombotiques veineux	20 (0.9)	9 (0.4)	21 (0.9)

Treated set (patients randomised and treated with ≥1 dose of study drug)
Zinman B *et al.* *N Engl J Med* 2015;373:2117

2021 © 27^{ème} Congrès du CNCH. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



iSGLT2 à utiliser avec précautions chez les patients avec un état associé à risque augmenté d'acidocétose diabétique¹⁻³



Facteurs augmentant le risque d'acidocétose:

- Réserve de fonction bêta cellulaire faible
- Apport de glucides restreint
- Déshydratation sévère
- Réduction dose insuline ou impossibilité à augmenter la dose associée à une affection médicale aiguë
- Chirurgie
 - Interrompre le traitement par iSGLT2 si hospitalisation pour chirurgie importante ou affection médicale aiguë grave
- Abus d'alcool



iSGLT2 à arrêter immédiatement si acidocétose suspectée

- Acidocétose doit être considérée en cas de symptômes non spécifiques (**même si glycémie proche de la normale**):
 - Symptômes GI, anorexie
 - Soif excessive
 - Difficulté à respirer
 - Confusion, fatigue ou somnolence



Chez les patients avec antécédents d'acidocétose, réinitier un traitement par iSGLT2 n'est pas recommandé

1. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Jardiance® (empagliflozin) summary of product characteristics. Feb 2019; 2. Janssen International. Invokana® (canagliflozin) summary of product characteristics. 2019; 3. AstraZeneca. Forxiga® (dapagliflozin) summary of product characteristics. 2019

Essais évaluant la sécurité et le bénéfice cardiovasculaires des hypoglycémiants

