

Comment optimiser la prise en charge du patient DT2 et/ou Insuffisant cardiaque ?

Luc Hittinger

Lyse Bordier

14 Mai 2024

Liens d'intérêt

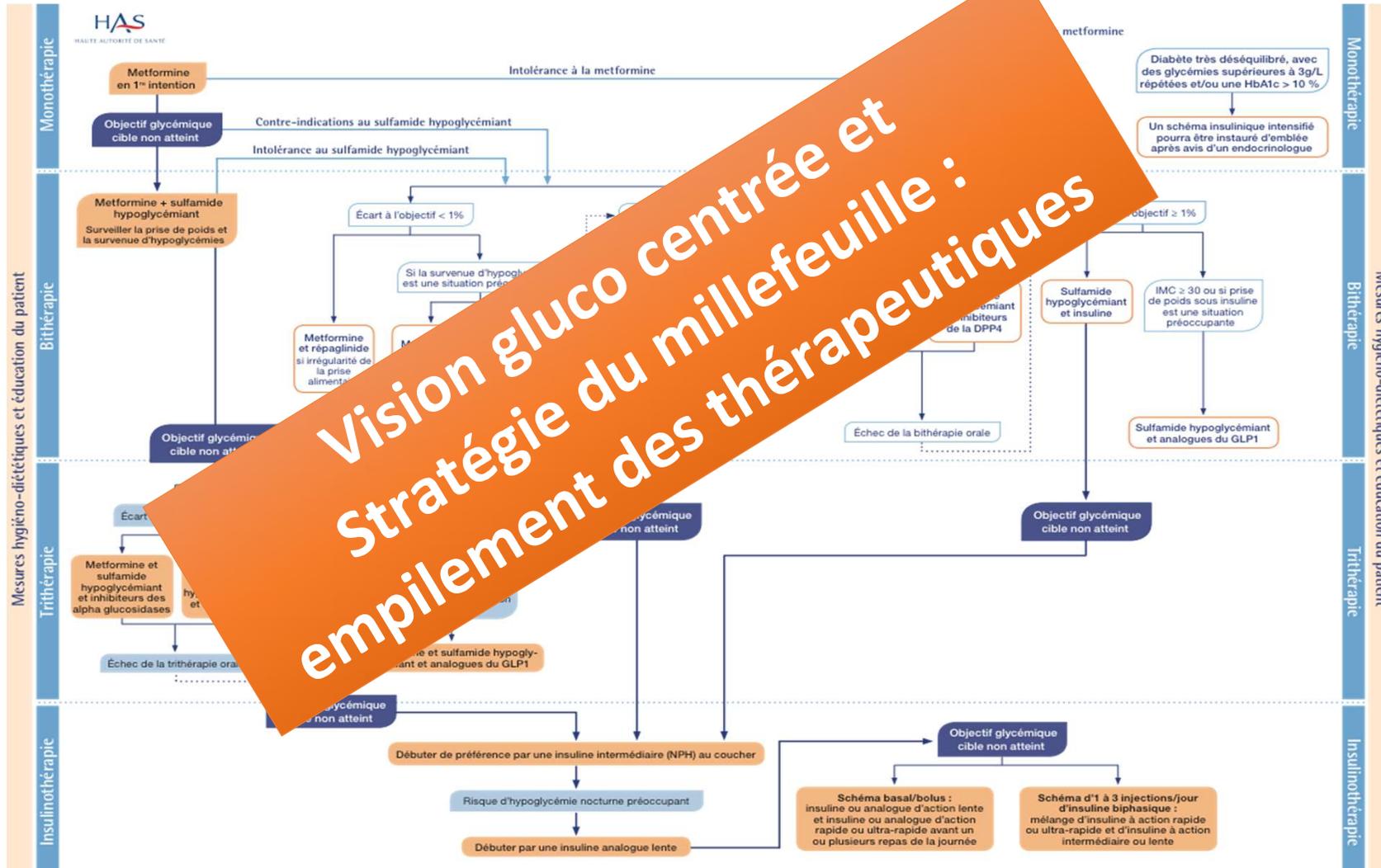
Luc Hittinger déclare avoir effectué des interventions ponctuelles à la demande de AstraZeneca, Bayer et Boehringer Ingelheim.

Lyse Bordier 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 :

AstraZeneca, Bayer, BD, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Servier

Prise en charge du diabète de type 2 : la nouvelle prise de position de la SFD

Stratégie médicamenteuse chez le DT2 ¹ (d'après les recommandations HAS 2013)



**Vision gluco centrée et
Stratégie du millefeuille :
empilement des thérapeutiques :**

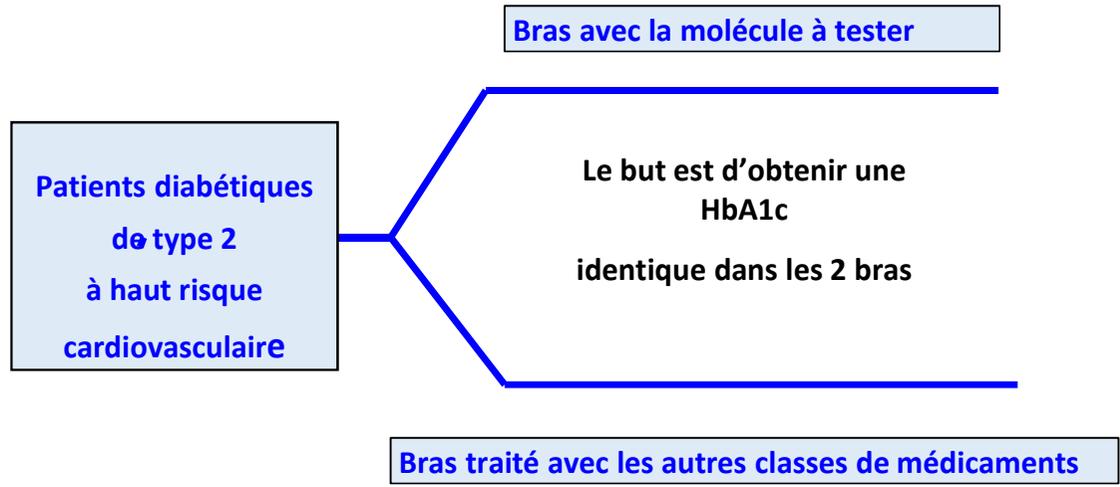
Les demandes des législations américaine et européenne

FDA 2008

Assurer que les nouvelles thérapeutiques n'augmentent pas le risque d'événements cardiovasculaires

EMA 2012

Exclure les molécules augmentant le risque cardiovasculaire



**Les résultats des études de sécurité CV :
... De la sécurité CV... Au bénéfice cardio rénal**

AR GLP-1 : méta-analyse des essais de sécurité CV

MACE (IDM, AVC, décès CV)	-14% (p< 0,0001)
IDM (Infarctus du myocarde)	-10% (p=0,02)
AVC	-17% (p=0,0002)
Mortalité cardiovasculaire	-13% (p=0,002)
Mortalité totale	-12% (p=0,0001)
Hosp. pour insuffisance cardiaque	-11% (p=0,013)
Critère composite rénal (macroalb)	-21% (p<0,0001)
Critère composite rénal (sans macroalb)	NS

iSGLT2 : méta-analyse des essais de sécurité CV

MACE (IDM, AVC, décès CV)	-10% (IC95% 0,85-0,95)
IDM (Infarctus du myocarde)	-9% (IC95% 0,84-0,99)
AVC	Non significatif
Mortalité cardiovasculaire	-15% (IC95% 0,78-0,93)
Mortalité totale	-13% (IC95% 0,81-0,93)
Hosp. pour insuffisance cardiaque	-32% (IC95% 0,61-0,76)
Critère composite rénal « dur »	-38% (IC95% 0,56-0,70)



Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 - 2023

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bruno Detournay, Jean-François Gautier, Pierre Gourdy, François Jornayvaz, Emmanuelle Lecornet-Sokol, Alfred Penfornis, Gaëtan Prévost, André Scheen, Ariane Sultan, Tiphaine Vidal-Trecan, pour la Société francophone du Diabète (SFD)

Ce qui ne change pas

Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro et la macroangiopathie

Médecine fondée sur les preuves et décision médicale partagée

Participation et adhésion thérapeutique du patient

La situation « commune » :

Patients de moins de 75 ans,

Ne présentant ni maladie athéromateuse avérée, ni insuffisance cardiaque, ni maladie rénale chronique

En dehors de tout contexte de grossesse ou de préparation à la grossesse

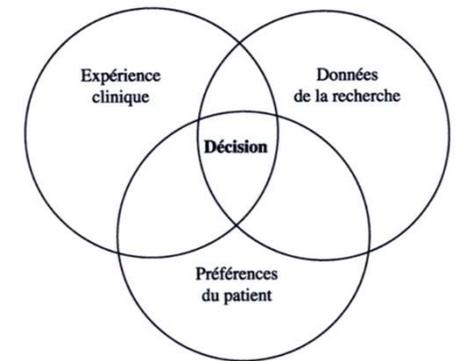
Situation d'obésité : point particulier

Les situations particulières :

Personnes âgées de plus de 75 ans

Maladie athéromateuse avérée, insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique

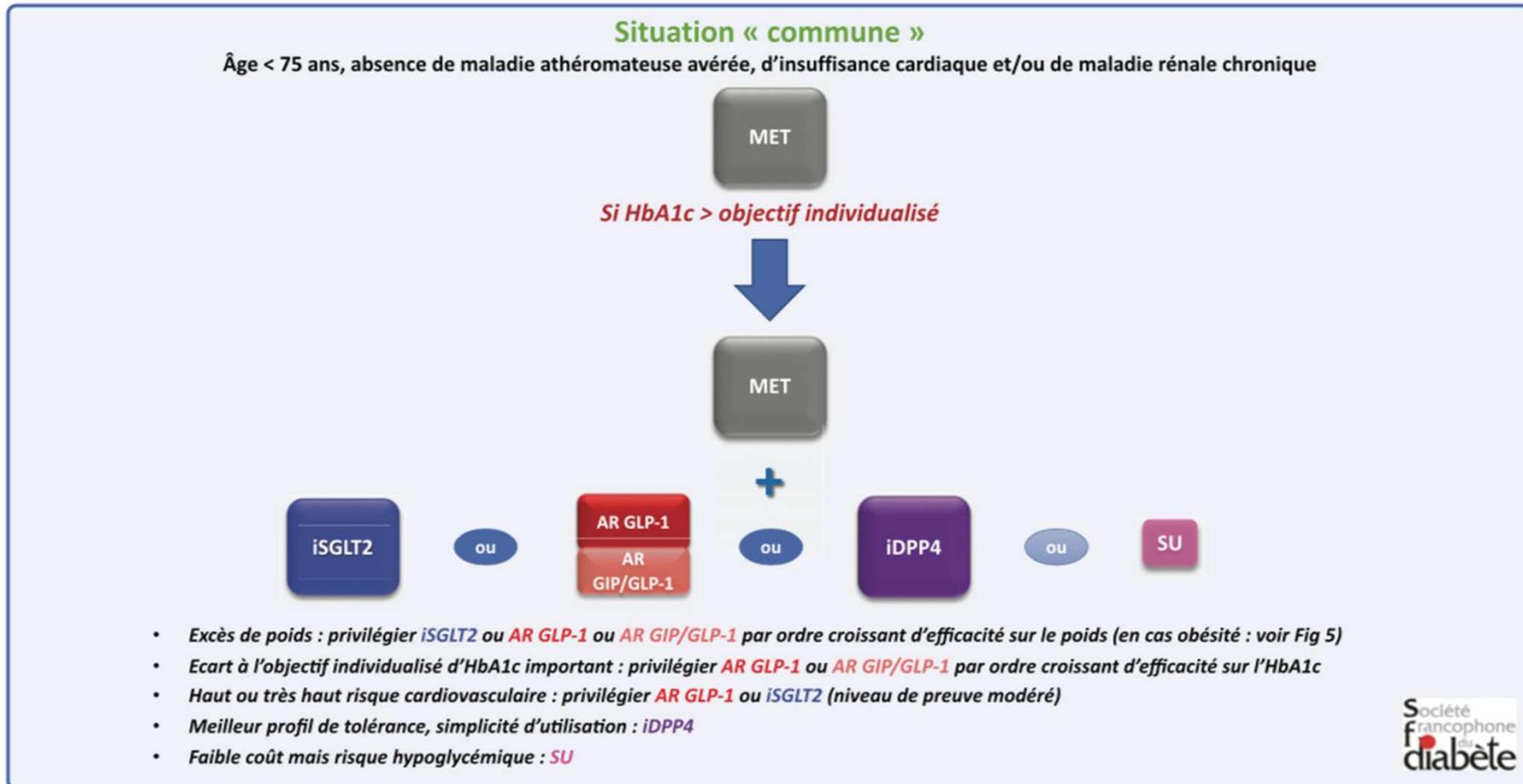
Contexte de grossesse ou de préparation à la grossesse



Objectifs glycémiques

Profil du patient		HbA1c cible
Personnes âgées de moins de 75 ans	Patients vivant avec un DT2 : - avec une espérance de vie supérieure à 5 ans - ET sans comorbidité(s) sévère(s) - ET sans IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) ¹	$\leq 7\%$ voire $\leq 6,5\%$ à condition que cet objectif soit atteignable grâce aux modifications thérapeutiques du mode de vie et/ou à des traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie
	Patients vivant avec un DT2 : - avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) - ET/OU une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) - ET/OU une IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) ¹ - OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre, en particulier lorsque l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères	$\leq 8\%$ en restant au-dessus de 7% en cas de traitement par sulfamide ², glinide ou insuline
Personnes âgées de plus de 75 ans ³	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	$\leq 7\%$ ⁴
	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 »	$\leq 8\%$ ⁵ en restant au-dessus de 7% ⁵ en cas de traitement par sulfamide ⁶, glinide ⁶ ou insuline
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polypathologie ^{polypathologie} chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9% et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L en restant au-dessus de 7,5% avec des glycémies préprandiales > 1,40 g/L en cas de traitement par sulfamide ⁶, glinide ⁶ ou insuline

Stratégie : situation commune



Stratégie : situations particulières

Maladie CV avérée :

avec un ATCD d'événement vasculaire significatif

IDM, AVC ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie...

ou une lésion athéromateuse significative

*Sténose de plus de 50% sur une coronaire, une carotide ou une artère des membres inférieurs
angor instable/ischémiemyocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test
fonctionnel*

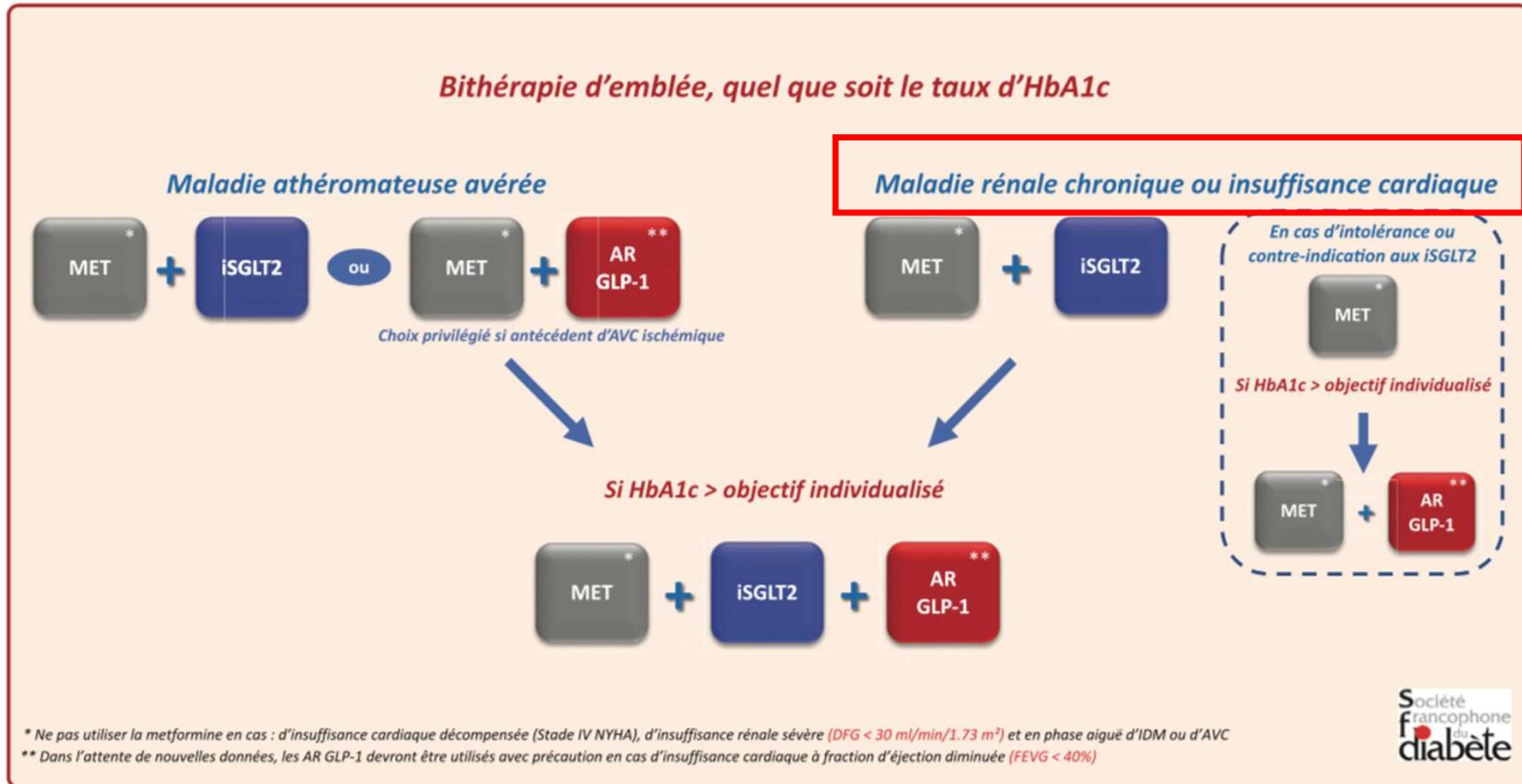
claudication intermittente avec IPS < à 0,9

Maladie rénale chronique : présence, pendant plus de trois mois,
de marqueurs d'atteinte rénale
ou d'une baisse du DFG estimé au- dessous de 60 ml/min/1,73 m²

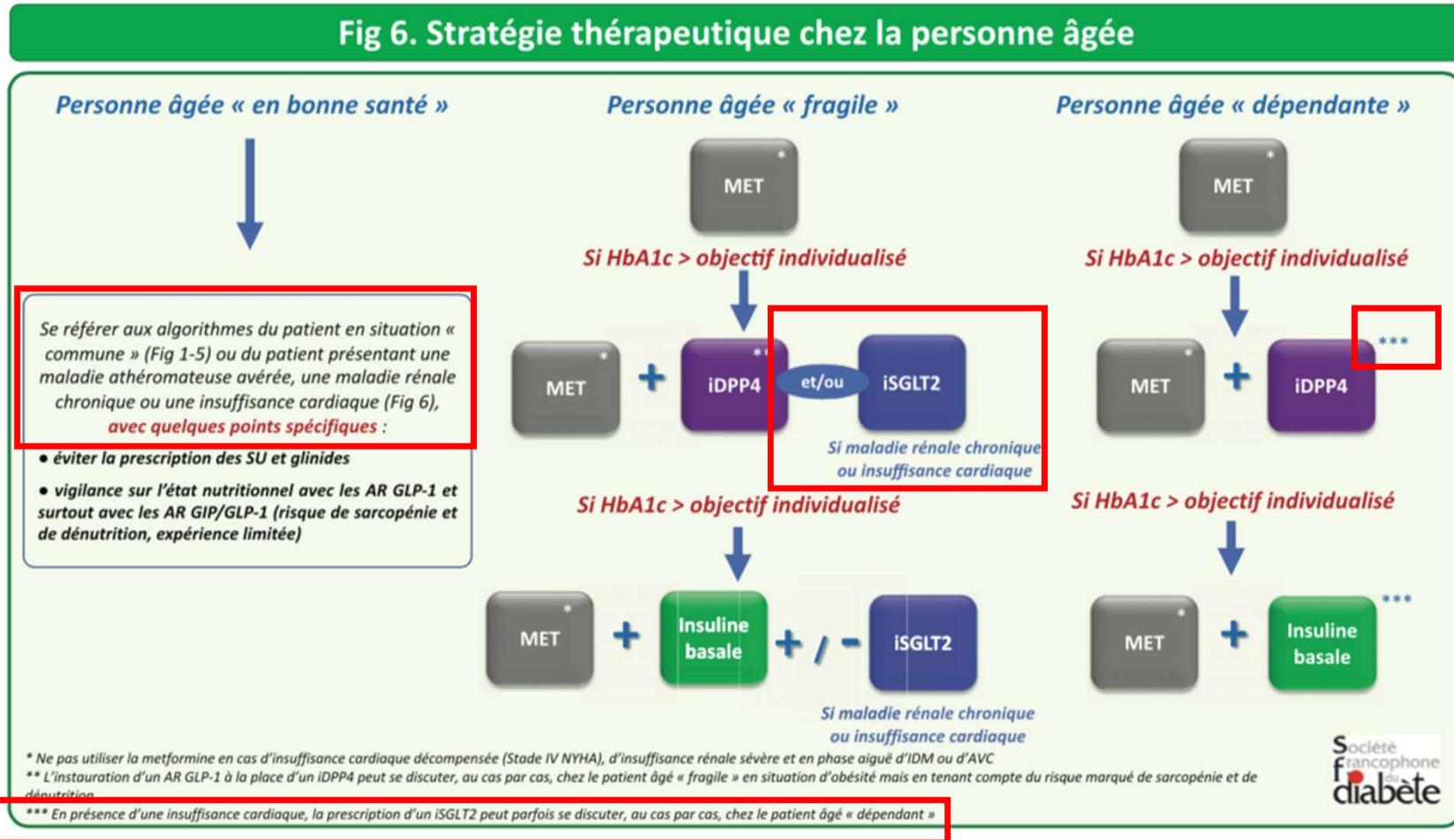
Insuffisance cardiaque : FE préservée ou FE altérée

Stratégie : situations particulières

Fig 8. Maladie athéromateuse avérée, maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque



Stratégie : sujet âgé



AR-GLP-1 : injectable

HbA1c
Poids
Pression artérielle
Lipides
Protection cardiovasculaire
Effet favorable sur l'albuminurie

Bénéfices



Risques

Nausées, vomissements, perte d'appétit
Diarrhées, Lithiases vésiculaires
↑ Fréquence cardiaque

Adaptation des traitements à risque d'hypoglycémie
Non indiqués en cas de
pancréatopathie sous jacente
Education du patient

i SGLT2 : per os

HbA1c
Poids
Pression artérielle
Protection cardiovasculaire et rénale

Bénéfices



Risques

Infections génitales (x 3 à 6)
Déplétion volémique, hTA orthostatique (rare)
Effets rares possibles : Acidocétose
euglycémique (rare, x 2)

Adaptation des traitements à risque d'hypoglycémie
Éducation du patient
Arrêt en cas de chirurgie ou d'événement aigu

Insuffisance cardiaque et diabète

Les enjeux de l'insuffisance cardiaque en France

Insuffisance cardiaque : une pathologie...

...fréquente :

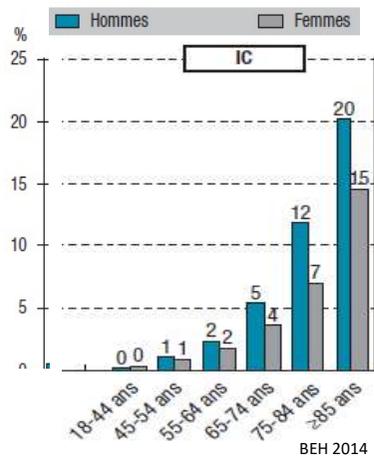
- . prévalence : 2 à 3%, croissante avec l'âge
- . 1,5 millions de patients connus

...sévère :

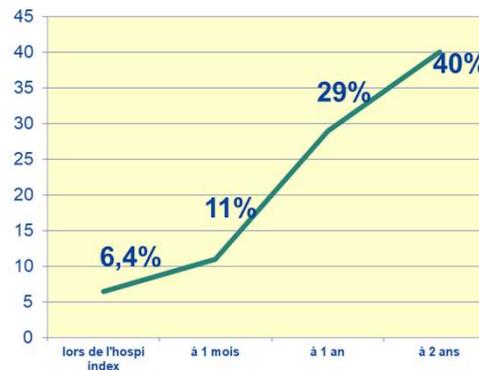
- . 70 000 décès annuels
- . 165 000 hospitalisations annuelles
- . 2 à 6 comorbidités chroniques associées*

...et coûteuse :

- . dépenses en partie liées à l'augmentation de l'espérance de vie et l'amélioration des pratiques (...mais pas uniquement...)



Taux de mortalité (toutes causes) au décours d'une hospi pour IC aiguë (étude base de données Assurance Maladie, N = 70 000 patients)



. 3 milliards € en 2020
(N = 846 000 assurés analysés)

. 2 grands « phénotypes » :

- Le patient IC « géré » en ambulatoire ;
- Le patient IC hospitalisé... et ré-hospitalisé.

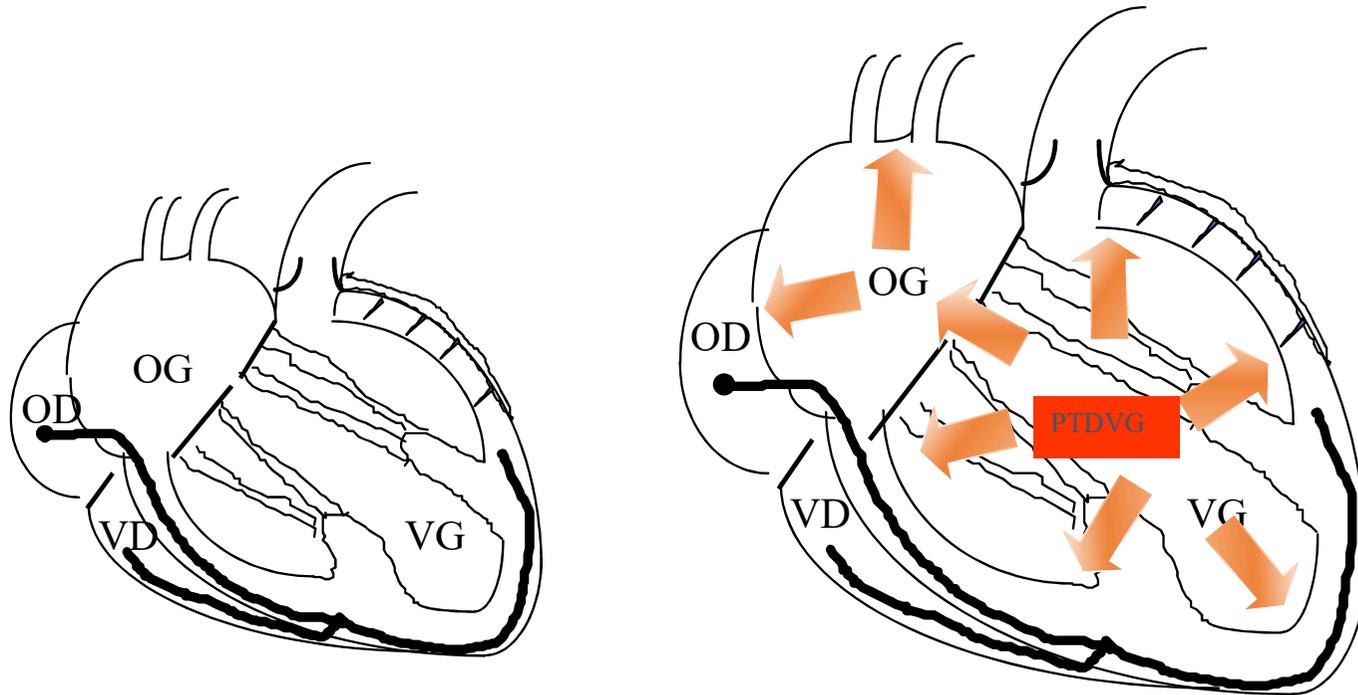
Tuppin P, Arch Card Dis 2014 - * Conrad N, Lancet 2018

Rapport Charges et Produits 2023, Assurance Maladie

Insuffisance Cardiaque (Définition)

- Incapacité des ventricules à assurer dans des conditions normales, un débit adapté aux besoins métaboliques et fonctionnels de l'organisme.
- Cette inadéquation se traduit par:
 - Une augmentation des pressions d'amont (IC congestive),
 - \pm une réduction du volume d'éjection systolique,
 - \pm une réduction du débit destiné aux circulations systémiques.

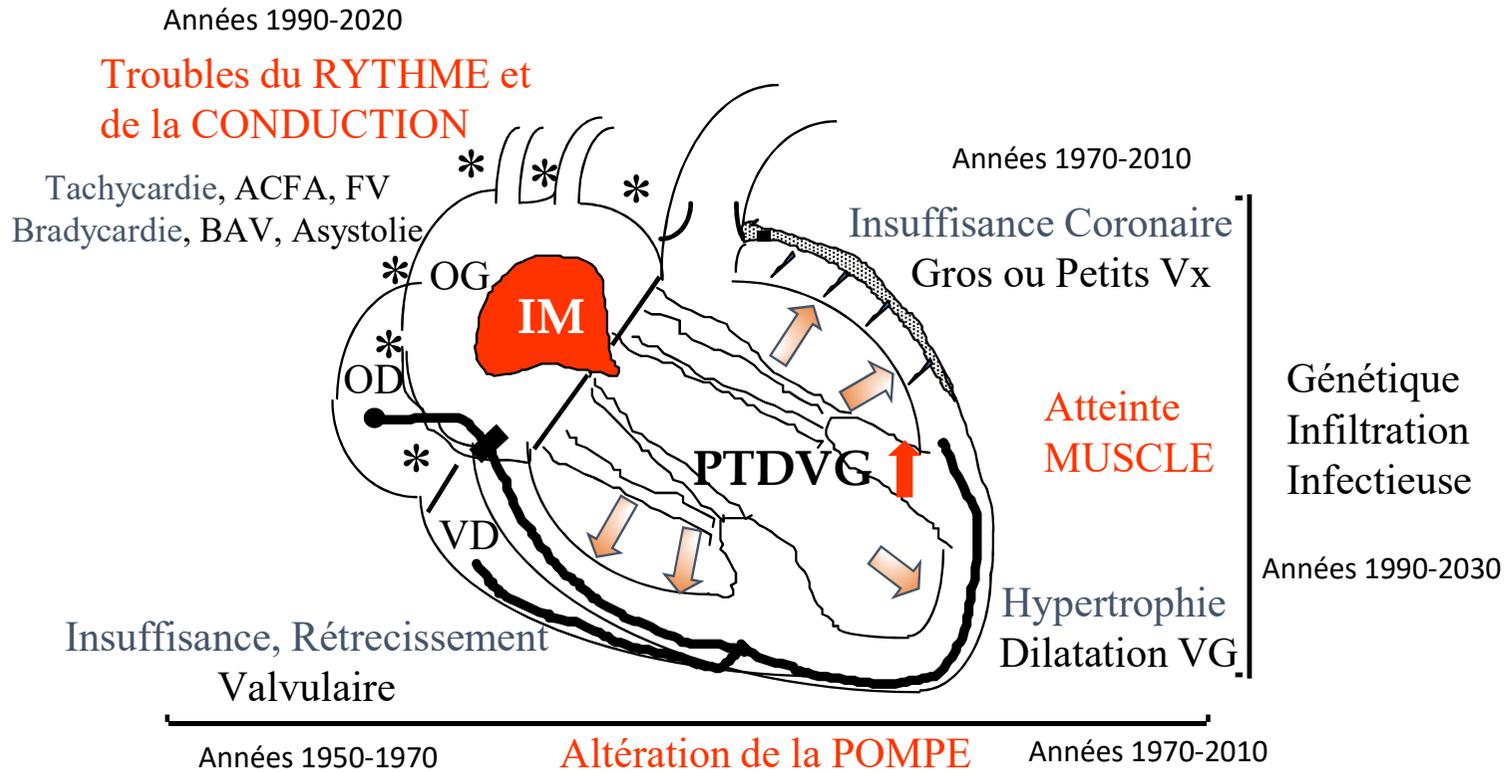
Physiopathologie (I)



Cœur Normal

Cœur I Cardiaque

Physiopathologie de l'IC FEVG réduite



Fraction d'éjection ventriculaire gauche

Les différents types d' IC



3 TYPES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE²:

AVEC FRACTION D'ÉJECTION RÉDUITE²

Fraction d'éjection mesurée par échocardiographie Doppler

≤ 40%

+ dysfonctionnement systolique

AVEC FRACTION D'ÉJECTION MODÉRÉMENT RÉDUITE²

Fraction d'éjection

41% - 49%

AVEC FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE²

Fraction d'éjection dans la norme

≥ 50%

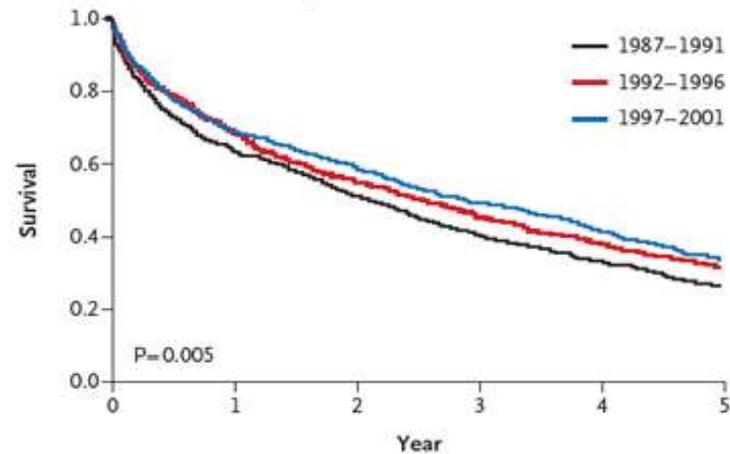
+ troubles de la relaxation et dysfonctionnement diastolique diagnostiqués par échocardiogramme

Evolution du pronostic de l'IC en fonction de la FEVG

47% LVEFI < 40 %

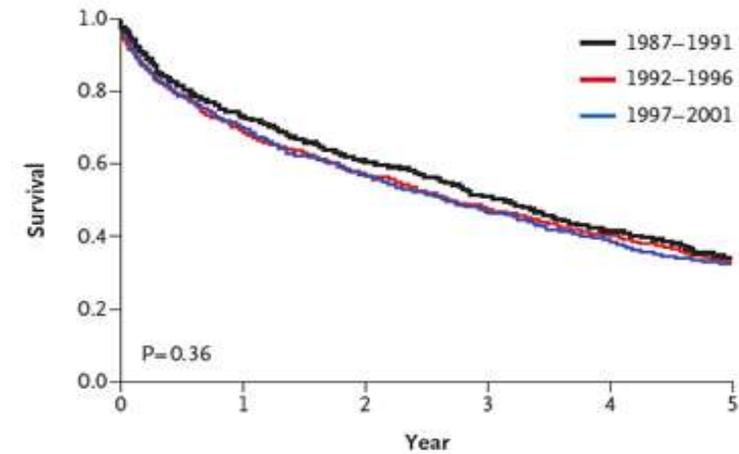
53% LVEFI ≥ 50 %

A Patients with Reduced Ejection Fraction



819	525	424	336	274	220
857	594	481	395	331	273
748	520	447	319	210	114

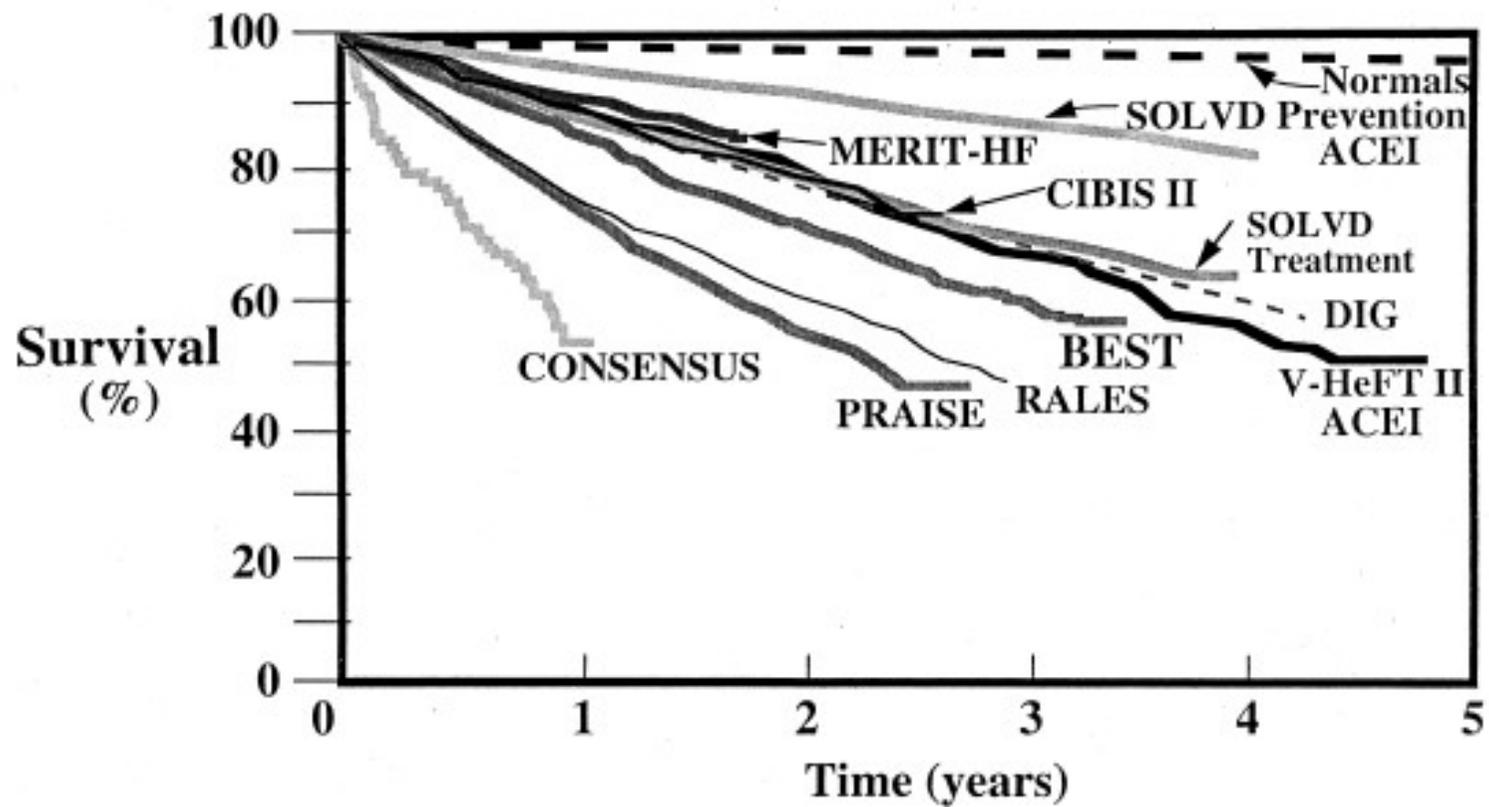
B Patients with Preserved Ejection Fraction



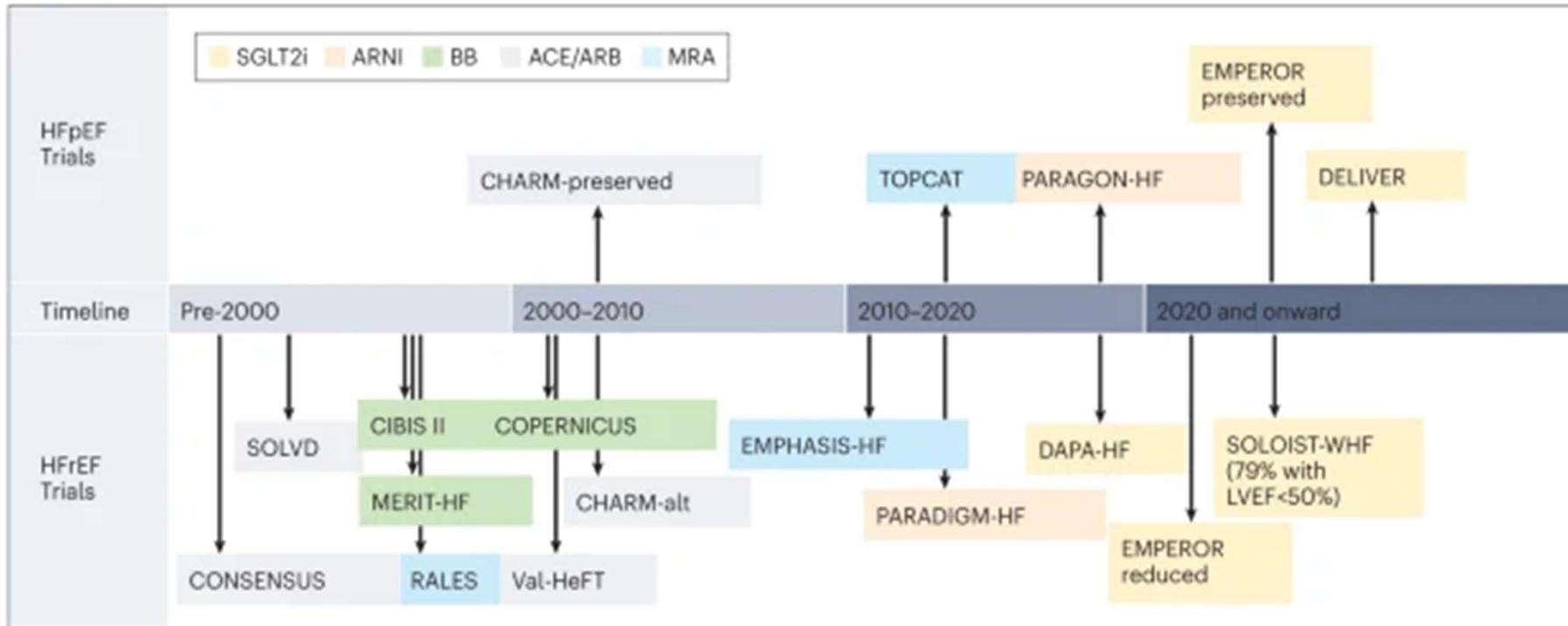
510	377	313	263	216	117
771	537	447	375	314	262
885	629	513	365	230	138

Mayo Clinic N Engl J Med 2006; 355:251

Evolution de la Mortalité au cours des essais cliniques dans l'IC à FEVG réduite

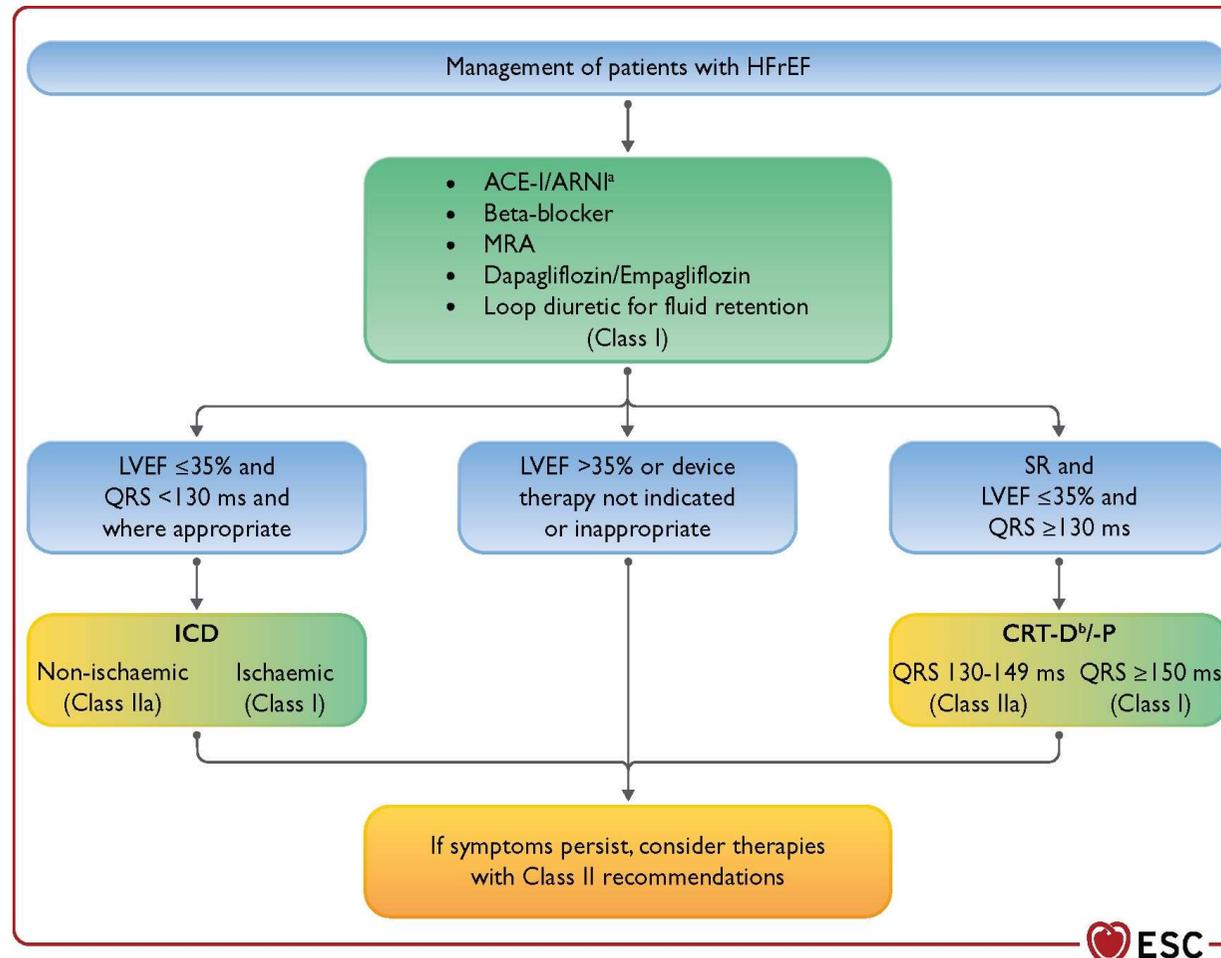


Les essais cliniques dans l'Insuffisance Cardiaque



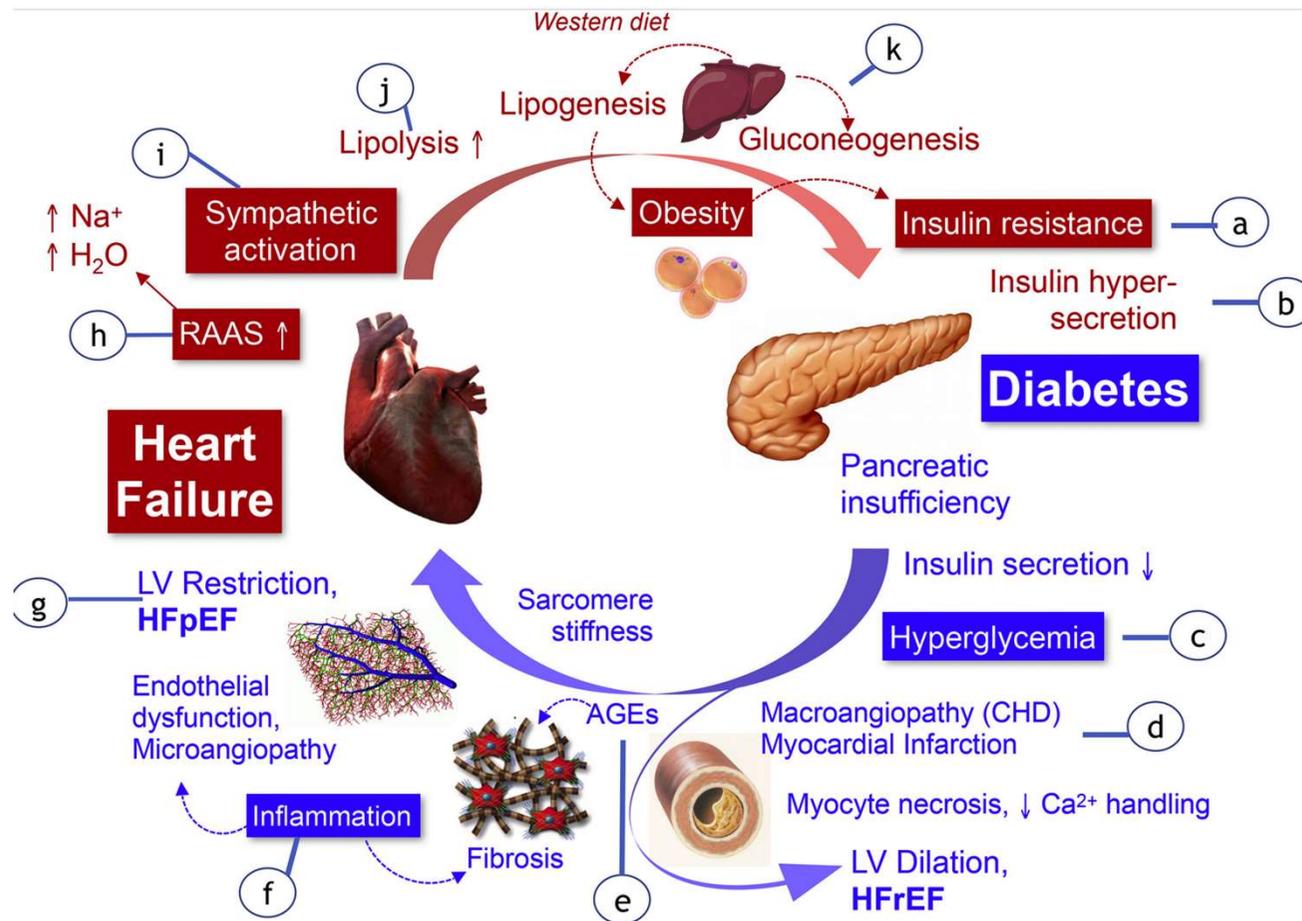
Lam CSP, Nature Med 2023; 29: 2424-37

Traitement de l'IC à FEVG réduite 2021 ESC



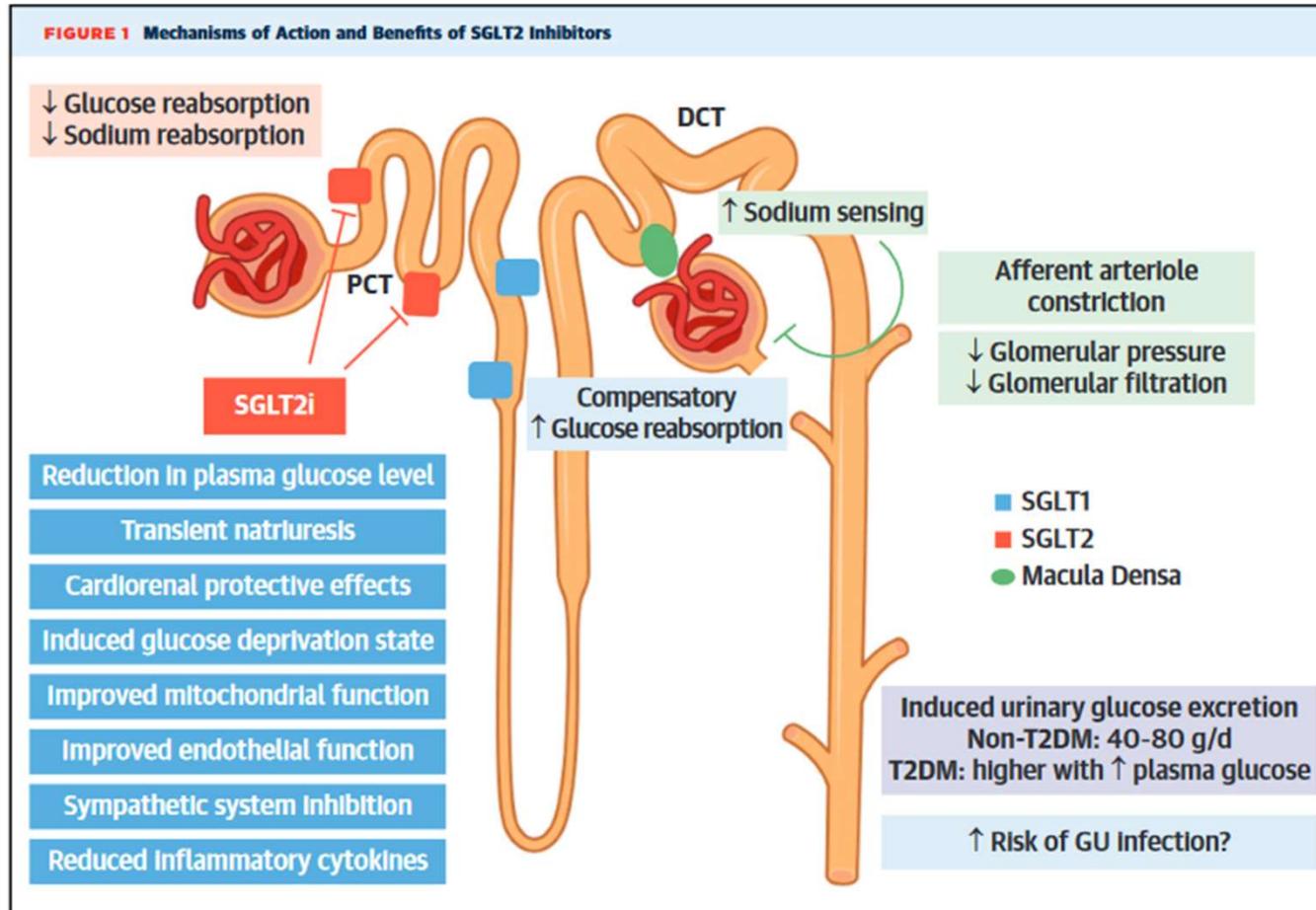
Mac Donald et al, Eur Heart J 2021; 42: 3599-3726

Le cercle vicieux entre diabète et I cardiaque



Braunwald E, Prog Cardiovasc Dis, 2019: 62: 298-302

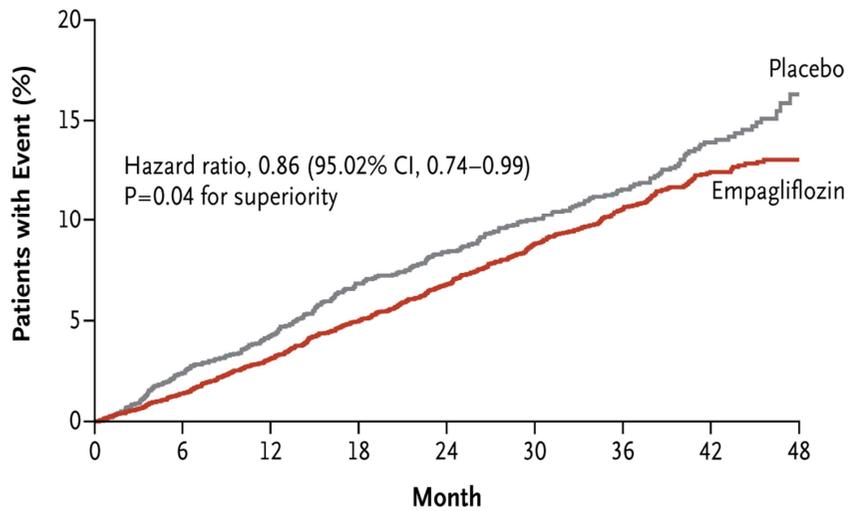
Mécanisme d'action des Gliflozines



Killipibul V, J Am Coll Cardiol 2024, 83: 1568-78

Empagliflozine et diabète

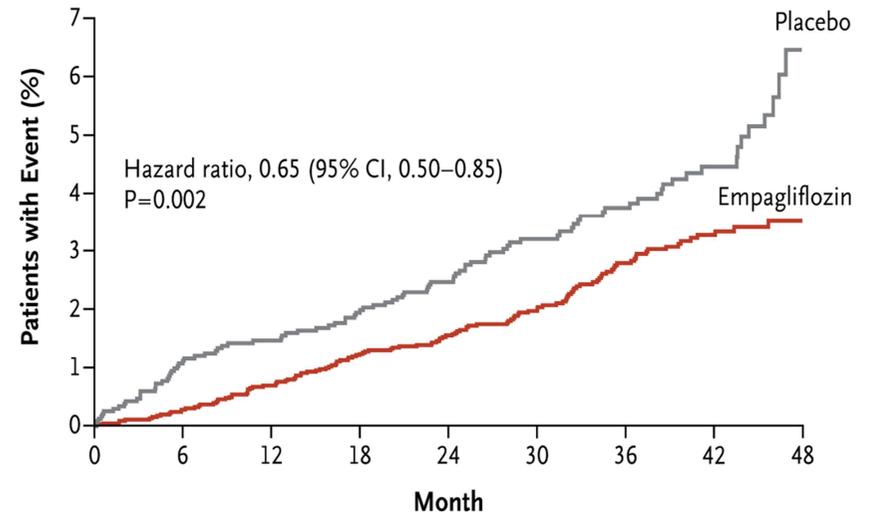
A Primary Outcome



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

D Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Zinman B New Engl J Med 2015; 373: 2117-28

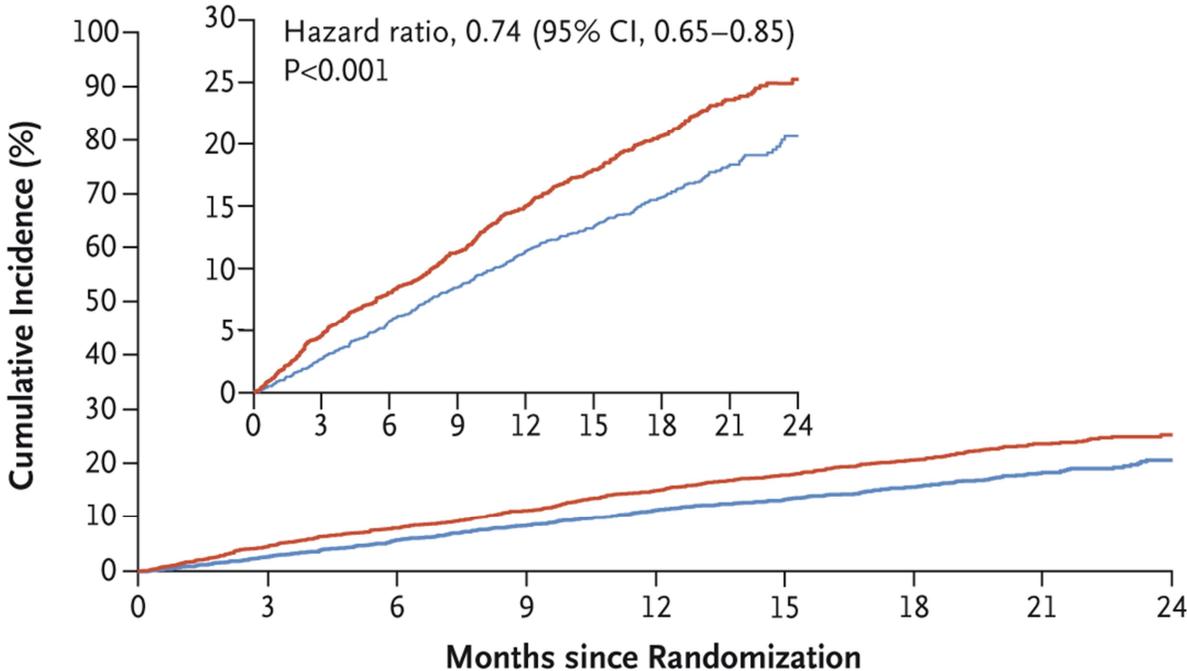
Empagliflozine et diabète

Event	Placebo (N = 2333)	Empagliflozin, 10 mg (N = 2345)	Empagliflozin, 25 mg (N = 2342)	Pooled Empagliflozin (N = 4687)
Any adverse event	2139 (91.7)	2112 (90.1)	2118 (90.4)	4230 (90.2)†
Severe adverse event	592 (25.4)	536 (22.9)	564 (24.1)	1100 (23.5)‡
Serious adverse event				
Any	988 (42.3)	876 (37.4)	913 (39.0)	1789 (38.2)†
Death	119 (5.1)	97 (4.1)	79 (3.4)	176 (3.8)§
Adverse event leading to discontinuation of a study drug	453 (19.4)	416 (17.7)	397 (17.0)	813 (17.3)§
Confirmed hypoglycemic adverse event¶				
Any	650 (27.9)	656 (28.0)	647 (27.6)	1303 (27.8)
Requiring assistance	36 (1.5)	33 (1.4)	30 (1.3)	63 (1.3)
Event consistent with urinary tract infection	423 (18.1)	426 (18.2)	416 (17.8)	842 (18.0)
Male patients	158 (9.4)	180 (10.9)	170 (10.1)	350 (10.5)
Female patients	265 (40.6)	246 (35.5)	246 (37.3)	492 (36.4)‡
Complicated urinary tract infection**	41 (1.8)	34 (1.4)	48 (2.0)	82 (1.7)
Event consistent with genital infection††	42 (1.8)	153 (6.5)	148 (6.3)	301 (6.4)†
Male patients	25 (1.5)	89 (5.4)	77 (4.6)	166 (5.0)†
Female patients	17 (2.6)	64 (9.2)	71 (10.8)	135 (10.0)†
Event consistent with volume depletion‡‡	115 (4.9)	115 (4.9)	124 (5.3)	239 (5.1)
Acute renal failure§§	155 (6.6)	121 (5.2)	125 (5.3)	246 (5.2)§
Acute kidney injury	37 (1.6)	26 (1.1)	19 (0.8)	45 (1.0)‡
Diabetic ketoacidosis¶¶	1 (<0.1)	3 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
Thromboembolic event§§§	20 (0.9)	9 (0.4)	21 (0.9)	30 (0.6)
Bone fracture	91 (3.9)	92 (3.9)	87 (3.7)	179 (3.8)

Zinman B New Engl J Med 2015; 373: 2117-28

Dapagliflozine dans l'I Cardiaque avec FEVG réduite

A Primary Outcome



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210
Dapagliflozin	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210

McMurray JJ, New Engl J Med 2019; 381 : 1995-2008

Dapagliflozine dans l'Insuffisance Cardiaque avec FEVG réduite

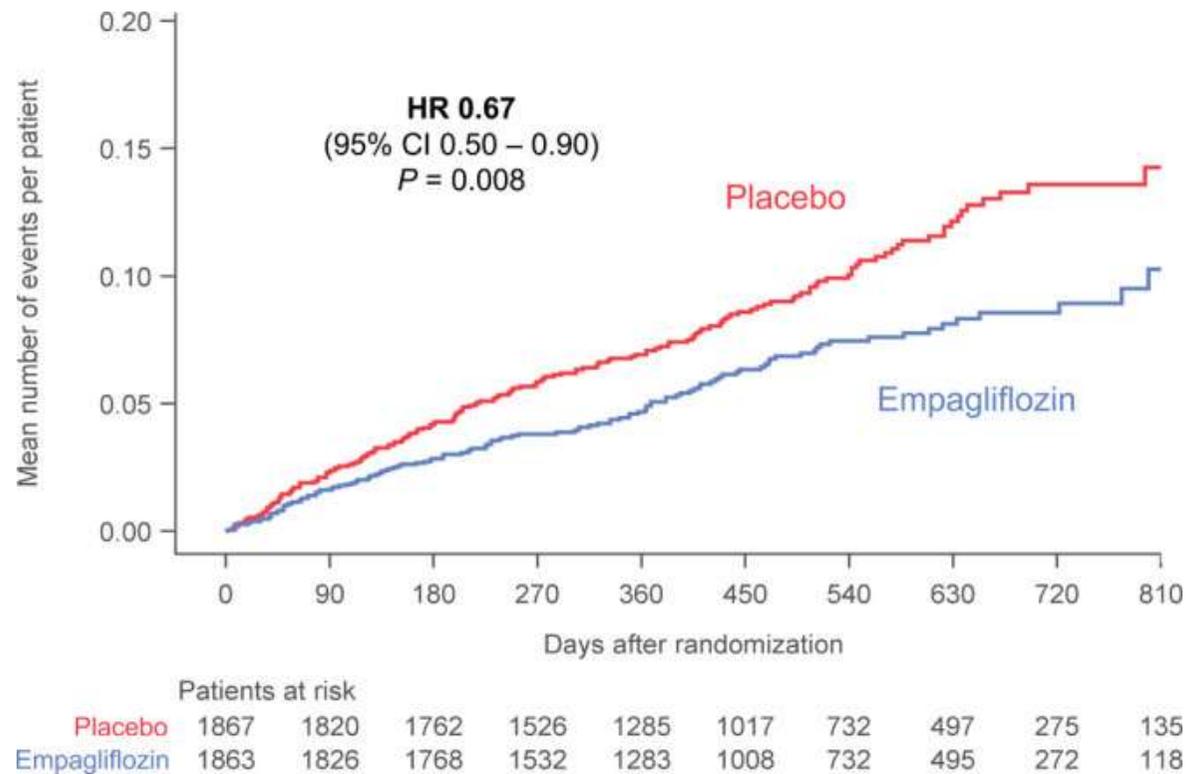
Effets secondaires

Variable	Dapagliflozin (N=2373)		Placebo (N=2371)		Hazard or Rate Ratio or Difference (95% CI)	P Value
	values	events/100 patient-yr	values	events/100 patient-yr		
Safety outcomes[§]						
Discontinuation due to adverse event — no./total no. (%)	111/2368 (4.7)	—	116/2368 (4.9)	—	—	0.79
Adverse events of interest — no./total no. (%)						
Volume depletion	178/2368 (7.5)	—	162/2368 (6.8)	—	—	0.40
Renal adverse event	153/2368 (6.5)	—	170/2368 (7.2)	—	—	0.36
Fracture	49/2368 (2.1)	—	50/2368 (2.1)	—	—	1.00
Amputation	13/2368 (0.5)	—	12/2368 (0.5)	—	—	1.00
Major hypoglycemia**	4/2368 (0.2)	—	4/2368 (0.2)	—	—	NA
Diabetic ketoacidosis††	3/2368 (0.1)	—	0	—	—	NA
Fournier's gangrene	0	—	1/2368 (<0.1)	—	—	NA

McMurray JJ, New Engl J Med 2019; 381 : 1995-2008

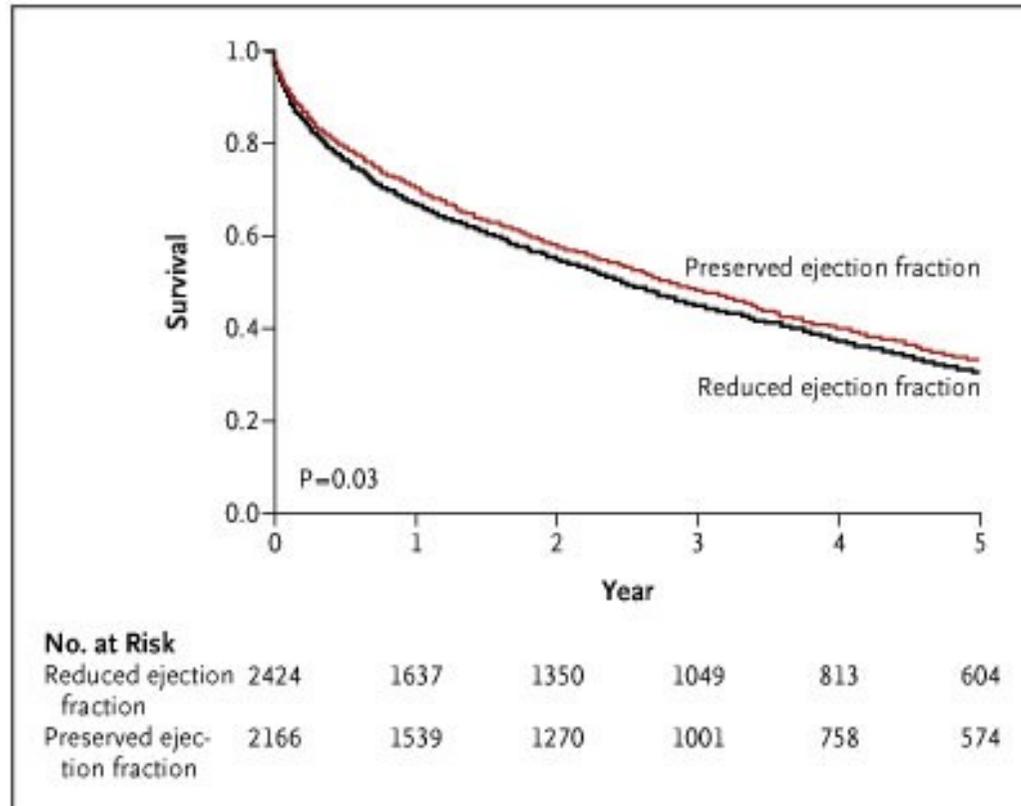
Effets de l'Empagliflozine dans l'IC à FEVG réduite

Total Hospitalizations for Acute HF episode



M Packer et al. Circulation 2021;143:326-336.

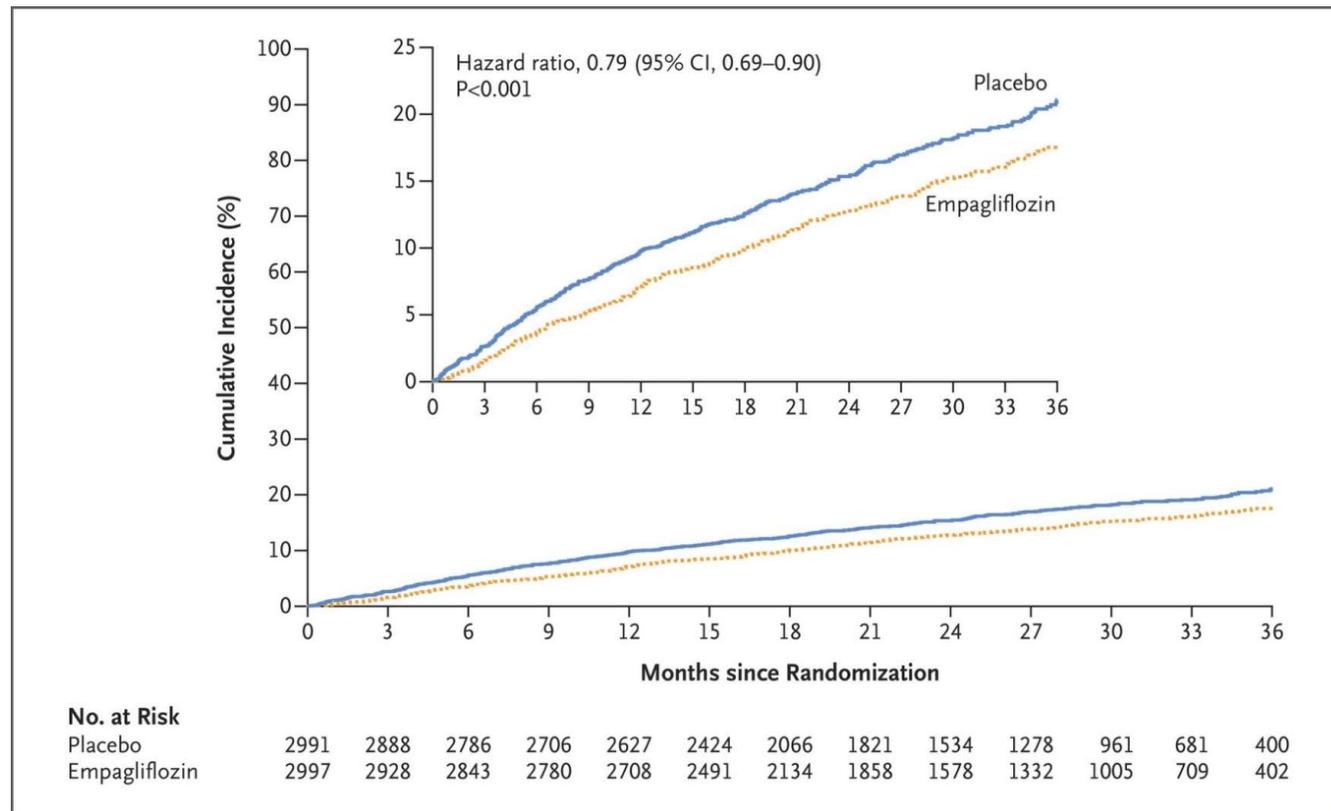
Survie dans l'IC FEVG réduite vs préservée



Owan TE, N Engl J Med 2006, 355, 251

Effets de l'Empagliflozine dans l'IC à FEVG préservée

Primary Outcome, a Composite of Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure.



SD Anker et al. N Engl J Med 2021;385:1451-1461.

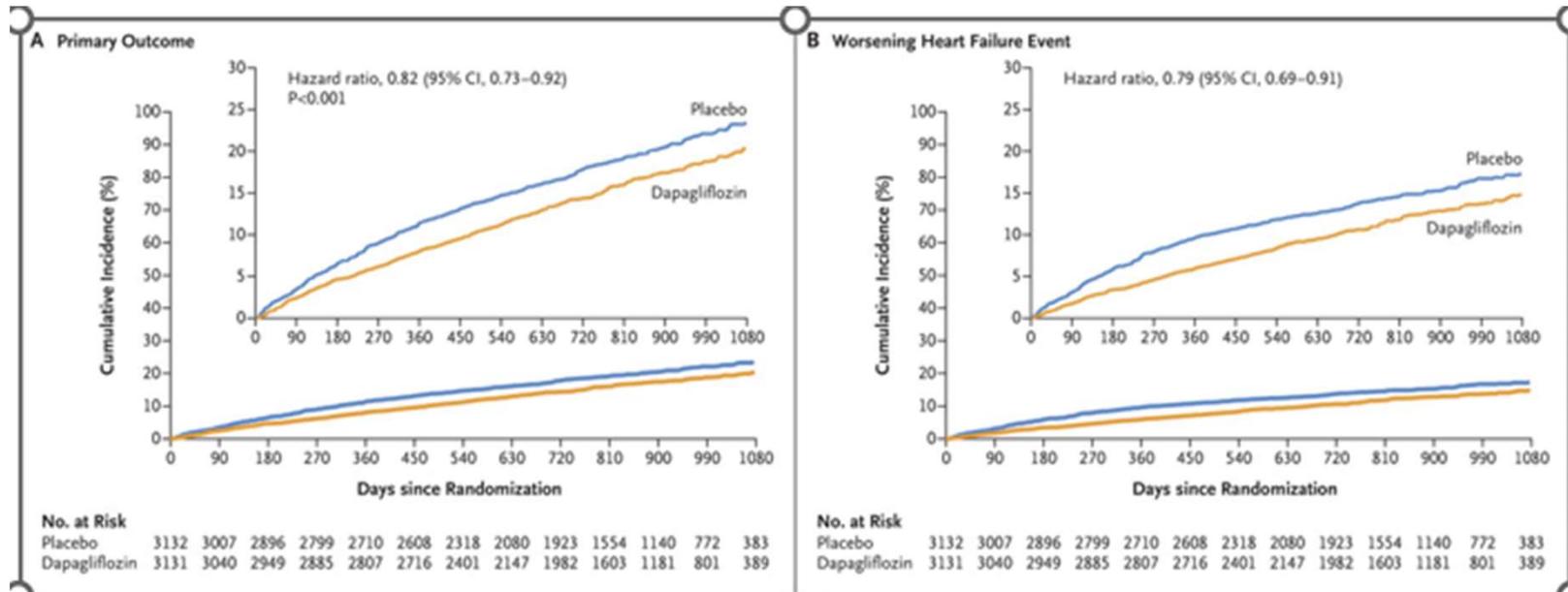
Effets de l'Empagliflozine dans l'IC à FEVG préservée

Safety

	Empagliflozin (n=2996) N (%)	Placebo (n=2989) N (%)
Patients with any adverse event	2574 (85.9)	2585 (86.5)
Patients with any serious adverse event	1436 (47.9)	1543 (51.6)
Selected adverse events of interest		
Hypotension	311 (10.4)	257 (8.6)
Symptomatic hypotension ^a	197 (6.6)	156 (5.2)
Acute renal failure	363 (12.1)	384 (12.8)
Ketoacidosis ^b	4 (0.1)	5 (0.2)
Hepatic injury	115 (3.8)	155 (5.2)
Hypoglycemic events ^c	73 (2.4)	78 (2.6)
In patients with diabetes mellitus	63 (4.3)	66 (4.5)
In patients without diabetes mellitus	10 (0.7)	12 (0.8)
Urinary tract infections	297 (9.9)	243 (8.1)
Complicated urinary tract infections	57 (1.9)	45 (1.5)
Genital infections	67 (2.2)	22 (0.7)
Complicated genital infections	8 (0.3)	8 (0.3)
Bone fractures	134 (4.5)	126 (4.2)
Events leading to lower limb amputation ^a	16 (0.5)	23 (0.8)

SD Anker et al. N Engl J Med 2021;385:1451-1461.

Effets de la Dapagliflozine dans l'IC à FEVG modérément réduite ou préservée



Solomon SD et al. N Engl J Med 2022;387:1089-1098.

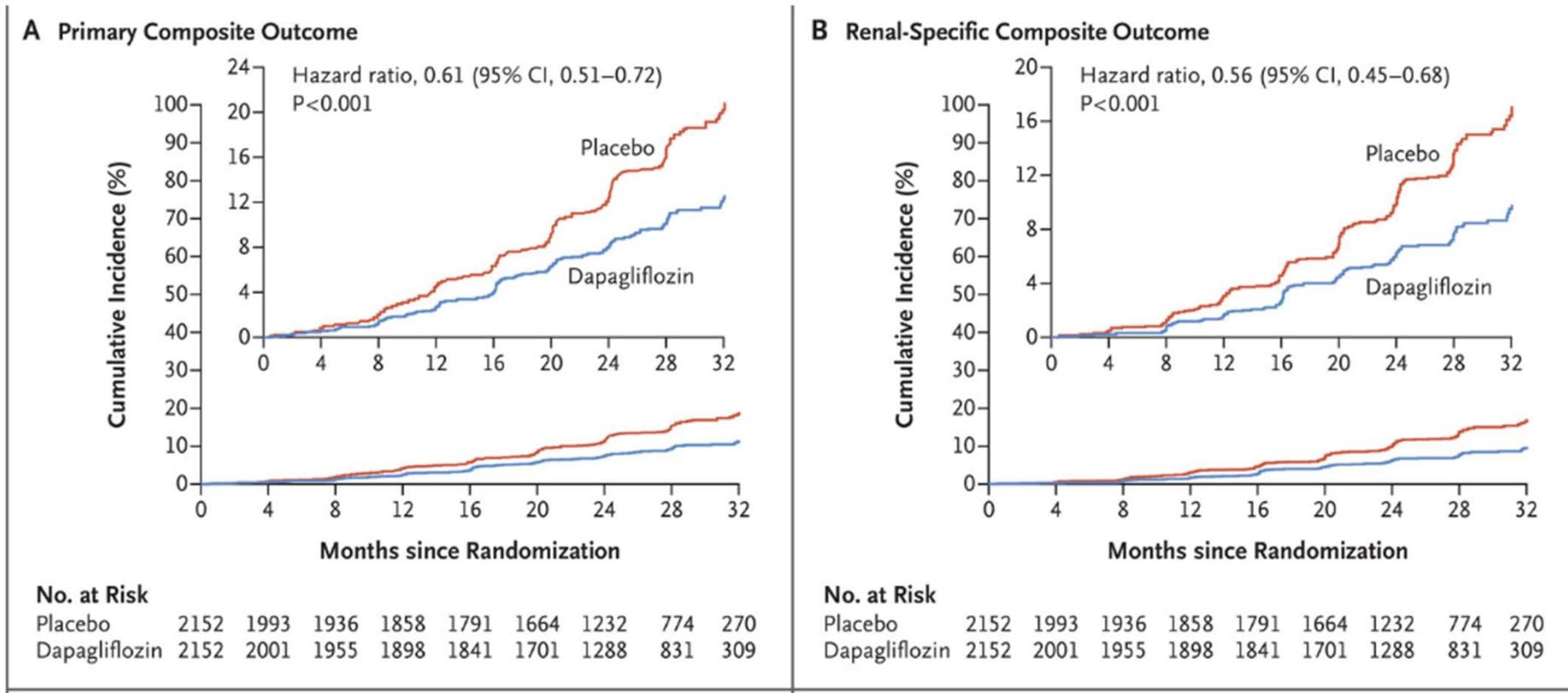
Effets de la Dapagliflozine dans l'IC à FEVG modérément réduite ou préservée

Safety

Safety outcomes — no./total no. (%)¶						
Any serious adverse event	1361/3126 (43.5)	—	1423/3127 (45.5)	—	—	—
Any adverse event that led to discontinuation of dapagliflozin or placebo	182/3126 (5.8)	—	181/3127 (5.8)	—	—	—
Any adverse event that led to interruption of dapagliflozin or placebo	436/3126 (13.9)	—	494/3127 (15.8)	—	—	—
Any amputation	19/3126 (0.6)	—	25/3127 (0.8)	—	—	—
Any adverse event that potentially placed a patient at risk for a lower-limb amputation	188/3126 (6.0)	—	199/3127 (6.4)	—	—	—
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	2/3126 (0.1)	—	0	—	—	—
Any major hypoglycemic event	6/3126 (0.2)	—	7/3127 (0.2)	—	—	—
Any serious adverse event or adverse event that led to discontinuation of dapagliflozin or placebo that was suggestive of volume depletion	42/3126 (1.3)	—	32/3127 (1.0)	—	—	—
Any renal serious adverse event or adverse event that led to discontinuation of dapagliflozin or placebo	73/3126 (2.3)	—	79/3127 (2.5)	—	—	—
Fournier's gangrene	0	—	0	—	—	—

Solomon SD et al. N Engl J Med 2022;387:1089-1098.

Effets de la Dapagliflozine dans l'I Rénale Chronique



Heespink HJL. N Engl J Med 2020;383:1436-46.

Effets de la Dapagliflozine dans l'I Rénale Chronique

Safety

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
Safety outcomes†						
Discontinuation of regimen due to adverse event	118/2149 (5.5)	—	123/2149 (5.7)	—	—	0.79
Any serious adverse event	633/2149 (29.5)	—	729/2149 (33.9)	—	—	0.002
Adverse events of interest						
Amputation§	35/2149 (1.6)	—	39/2149 (1.8)	—	—	0.73
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	0/2149	—	2/2149 (<0.1)	—	—	0.50
Fracture¶	85/2149 (4.0)	—	69/2149 (3.2)	—	—	0.22
Renal-related adverse event¶	155/2149 (7.2)	—	188/2149 (8.7)	—	—	0.07
Major hypoglycemia	14/2149 (0.7)	—	28/2149 (1.3)	—	—	0.04
Volume depletion¶	127/2149 (5.9)	—	90/2149 (4.2)	—	—	0.01

Heerspink HJL. N Engl J Med 2020;383:1436-46.

Traitement de l'IC à FEVG préservée 2023

Recommendation Table 2 — Recommendation for the treatment of patients with symptomatic heart failure with preserved ejection fraction

Recommendation	Class ^a	Level ^b
An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin) is recommended in patients with HFpEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. ^{c 6,8}	I	A

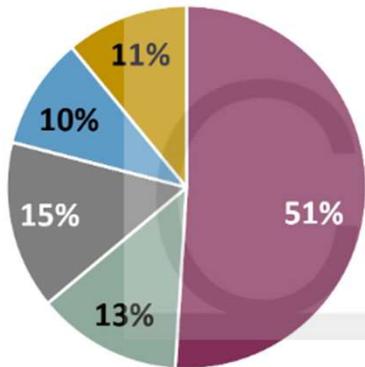
De Boer et al et al, Eur Heart J 2023; 44: 3627- 3639

The Smart-C Collaborative Meta Analysis

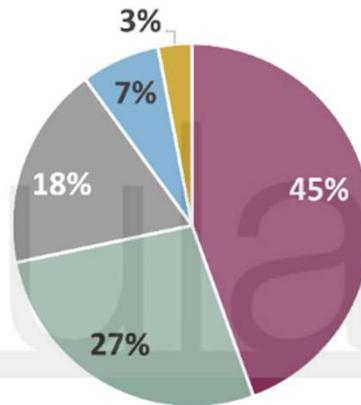
11 essais cliniques 78 607 Patients inclus

Distribution of Cardiovascular Death Subtypes Across Trial Populations

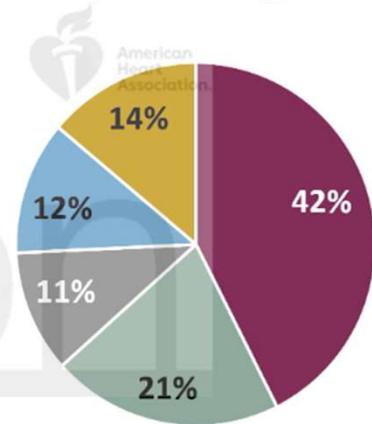
Diabetes at High Risk for ASCVD Trials
(Placebo only)



Heart Failure Trials
(Placebo only)



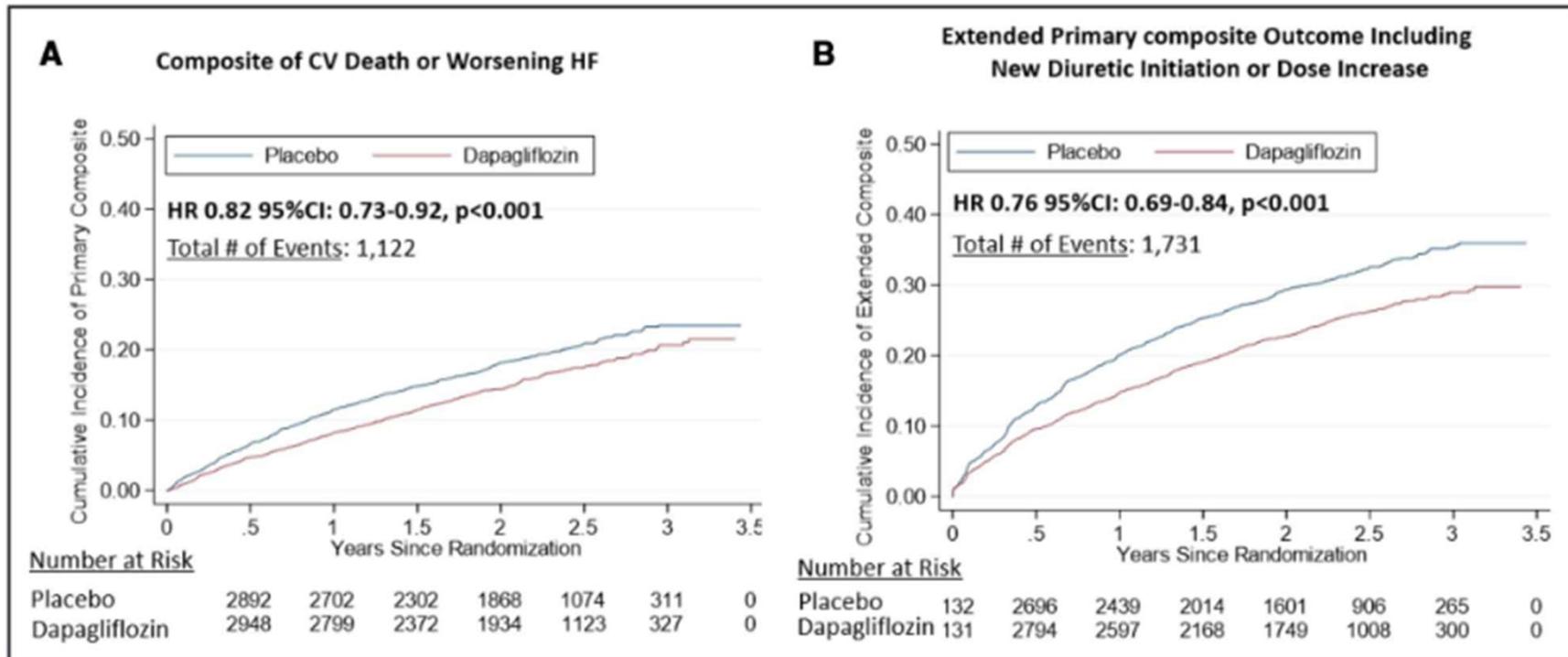
Chronic Kidney Disease Trials
(Placebo only)



■ Sudden Cardiac Death ■ Heart Failure Death ■ Other CV Death ■ Fatal MI ■ Fatal Stroke

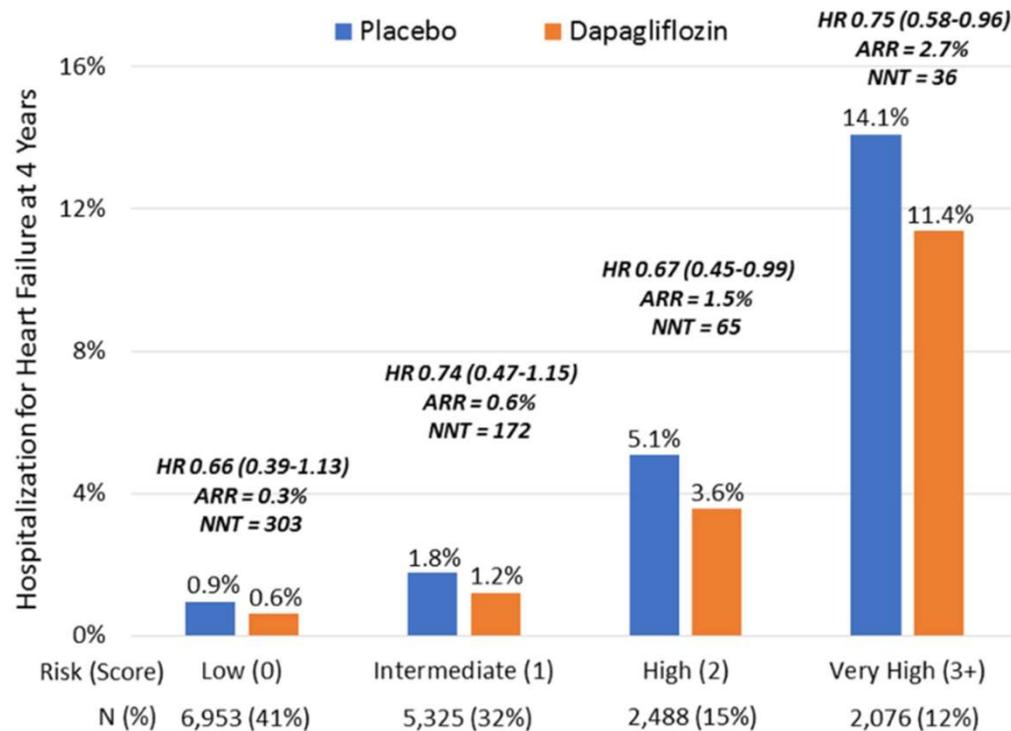
Effets de la Dapagliflozine sur les évènements CV après Tt d'une poussée aigue par diurétique dans l'IC à FEVG préservée ou modérément réduite

Sous étude de DELIVER



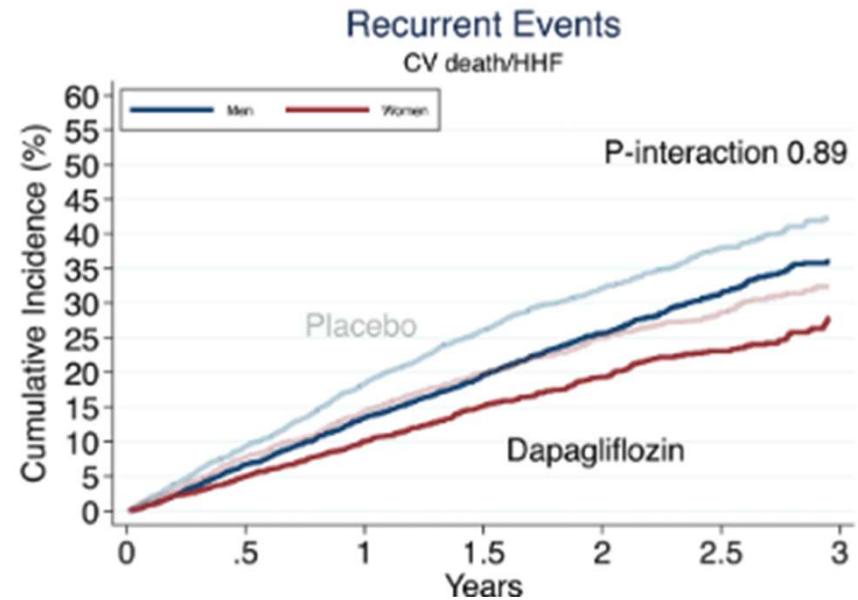
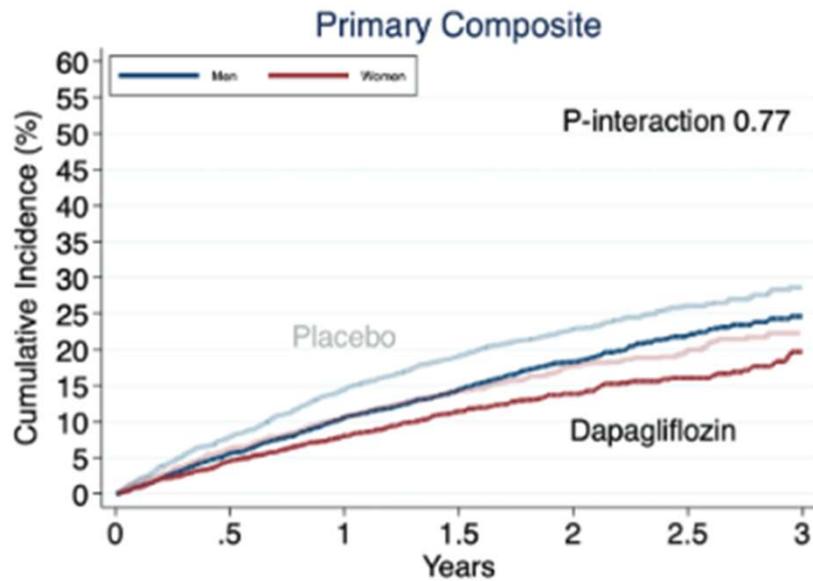
Chatur S, Circulation 2023, 148: 1735-45

Effets de la Dapagliflozine sur les réhospitalisations en fonction du risque chez les diabétiques de type 2



Calcul du risque basé sur: les ATCD d'IC, d'ACFA, de cardiopathie ischémique, du DFG et du RAC
Berg DD, Circulation 2019, 140: 1569-77

Effets de la Dapagliflozine dans l'IC en fonction du genre Dapa-HF et Deliver



Wang X, Circulation 2023, 147: 624-34

Les iSGLT2 en pratique

Mycoses génitales :

- Risque X4, effet classe, surtout chez les femmes
- En début de traitement
- Accessible à traitement local
- Prévention : conseils d'hygiène, pas de traitement préventif systématique
- Pas de nécessité d'arrêter la gliflozine

Infections urinaires :

- Risque modéré, inconstant selon les études
- Traitement antibiotique adapté et pas d'arrêt de la gliflozine si forme bénigne
- Réévaluer la balance bénéfice-~~risque~~ au-delà de 4 épisodes par an

Hypoglycémies :

- Liées aux traitements associés : insuline, sulfamides, glinides
- Adaptation des traitements :

	Baisse dose insuline	Baisse dose SU/glinide	Autosurveillance glycémique
HbA1C > 7 % hypo dans 6 mois	- 10 %	- 50 %	Intensifier++ les contrôles et réévaluer à distance
HbA1C > 8 % pas d'hypo dans 6 mois	0	0	
HbA1C de 7,1 à 8 %	- 10 %	- 50 %	Intensifier++ les contrôles et réévaluer à distance
HbA1C ≤ 7 %	- 20 %	Arrêt	Intensifier++ les contrôles et réévaluer à distance

Déplétion volémique, hypotension

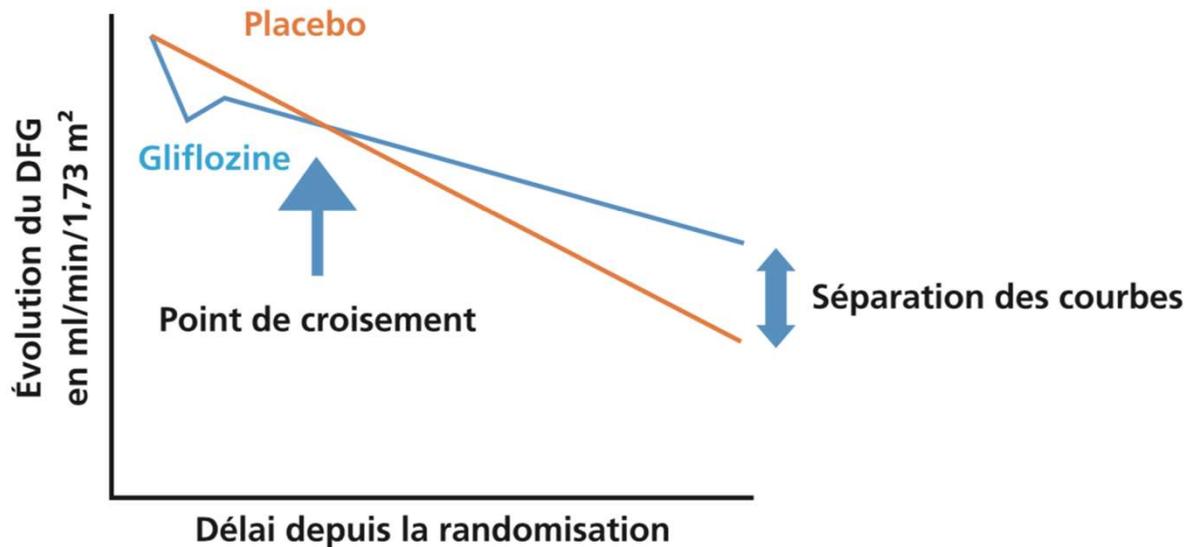
Signes : hypotension orthostatique, malaises posturaux, déshydratation, augmentation de l'hématocrite

Sujets à risque : patient avec traitement anti-HTA, antécédent d'hypotension, sujets âgés, sujets fragiles, diurétiques de l'anse

En pratique : prévention, mesurer la PAS et adapter les diurétiques de l'anse selon le schéma suivant :

Pression artérielle systolique	Posologie diurétique anse
≥ 130 mm de Hg	Non modifiée
110-129 mm de Hg	Diminuée
<110 mm de Hg	Arrêt et réévaluer

Modification de la fonction rénale



D'après Carnicelli AP et al. *Circulation*. 2021 ; 143 : 322-325. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052048

Introduction du traitement jusqu'à 20 ml/mn

Baisse initiale de 2-4 ml/min/1,73 m²

Point de croisement 6 à 18 mois

A long terme : moindre baisse sous gliflozine

Une augmentation importante de la créatininémie n'est pas associée à une baisse des bénéfices

Insuffisance rénale aiguë : -25% sous gliflozine

Modification de la fonction rénale (suite)

Pas de surveillance systématique de la fonction rénale

Surveillance régulière chez certains patients à risque :

- Traités par diurétiques de l'anse à dose élevée
- DFG < 45 ml/min/1,73m²
- PA < 120/70 mm de Hg
- antécédent de déplétion volémique
- hypotension orthostatique
- Patients > 75 ans et/ou fragiles
- En cas d'introduction de traitements avec un effet sur le DFG

Précaution avant de débuter le traitement, si le patient est à risque :

- Vérifier l'absence d'hypotension orthostatique
- Réduire la dose de diurétique de l'anse si la dose de furosémide est > 40 mg/jour, arrêter le furosémide si dose < 40 mg/jour
- Mesure créatininémie et DFG à 1 mois ou avant en cas de signe clinique d'intolérance

Si majoration de 30 % de la créatininémie :

- Recontrôler la fonction rénale
- Examen clinique
- Réduire ou arrêter diurétique anse
- Vérifier absence de troubles digestifs
- Arrêt gliflozine qu'en dernière extrémité

Acidocétose euglycémique

Signes cliniques d'une acidocétose :

- Perte de poids
- Nausées / vomissements
- Anorexie / douleurs abdominales
- Soif excessive
- Essoufflement
- Confusion / endormissement
- Fatigue inhabituelle
- Hyperglycémie moins franche que lors des acidocétoses classiques

Effet classe, rare

Glycémie souvent <250 mg/dl « trompeuse »

pH acide, baisse des bicarbonates

Cétonémie significative > 3 mmol/l

mais cétonurie faible ou absente

Facteurs favorisants :

- Faible réserve fonction bêta (LADA (latent autoimmune diabetes in adults), maladie pancréatique, peptide-C bas)
- Insulinothérapie associée
- Apports alimentaires limités
- Diète cétogène
- Déshydratation sévère
- Diminution des doses d'insuline
- Chirurgie (arrêt 3 jours avant)
- Alcool

Cette complication explique qu'en France, cette classe est non indiquée en cas de DT1

Acidocétose euglycémique (suite)

Arrêt de la gliflozine

- Cétose simple : bolus d'insuline, prise de 30 g de glucides, hydratation
- Acidocétose : hospitalisation et prise en charge classique

Pas de reprise du traitement sauf si facteur de risque évident qui a pu être corrigé

Prévention dans les situations à risque :

- Adaptation de la dose d'insuline
- Surveillance de la cétonémie notamment autosurveillance à la bandelette
- Arrêt transitoire de la gliflozine, notamment 3 jours avant une chirurgie avec anesthésie générale et jusqu'à reprise de l'alimentation.

Amputation

- Dans une seule étude : Canvas, et risque non confirmé dans les autres études
- La FDA a supprimé sa mise en garde en 2020
- Molécule particulièrement intéressante chez les patients avec AOMI*
- Pas de risque en l'absence de diabète de type 2

En cas de plaie évolutive du pied : patient non candidat à ce traitement

Si AOMI sévère et/ou antécédent d'amputation : prudence, évaluer le rapport bénéfice-risque, éducation ++ du patient

*artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Gangrène de Fournier

- Fasciite nécrosante rare organes génitaux externes et périnée
- Urgence médico chirurgicale, hospitalisation
- Relation causale avec les gliflozines non démontrée
- Surtout les hommes
- Facteurs favorisants : diabète, âge avancé, obésité, immunodépression

En cas de douleur, sensibilité, érythème, tuméfaction zone génitale ou périnéale, fièvre : arrêt gliflozine et consulter en urgence

Conclusion

- La prise en charge du diabète de type 2 a changé et s'adapte au phénotype du patient
- Les nouvelles classes thérapeutiques permettent d'améliorer le pronostic cardio-rénal des patients
- L'insuffisance cardiaque est souvent méconnue chez le patient vivant avec un diabète
- Son diagnostic précoce améliore son pronostic
- La stratégie thérapeutique est bien codifiée

Conclusion

Des progrès majeurs ont été réalisés ces quarante dernières années dans la prise en charge de l'IC à FEVG réduite conduisant à une amélioration du pronostic et de la qualité de vie des patients. Cela est en grande partie lié aux blocages des systèmes neuro-hormonaux et aux développements des pace-makers et défibrillateurs implantables qui limitent le risque de mort subite.

D'autres molécules ou procédures sont susceptibles d'améliorer encore la prise en charge des patients avec FEVG réduite ou préservée

Les gliflozines améliorent le pronostic des patients avec fraction d'éjection réduite et sont recommandées en première intention.

Après de multiples échecs dans les essais cliniques, la classe des gliflozines améliore la survie et les ré-hospitalisations dans l'IC à FEVG préservée

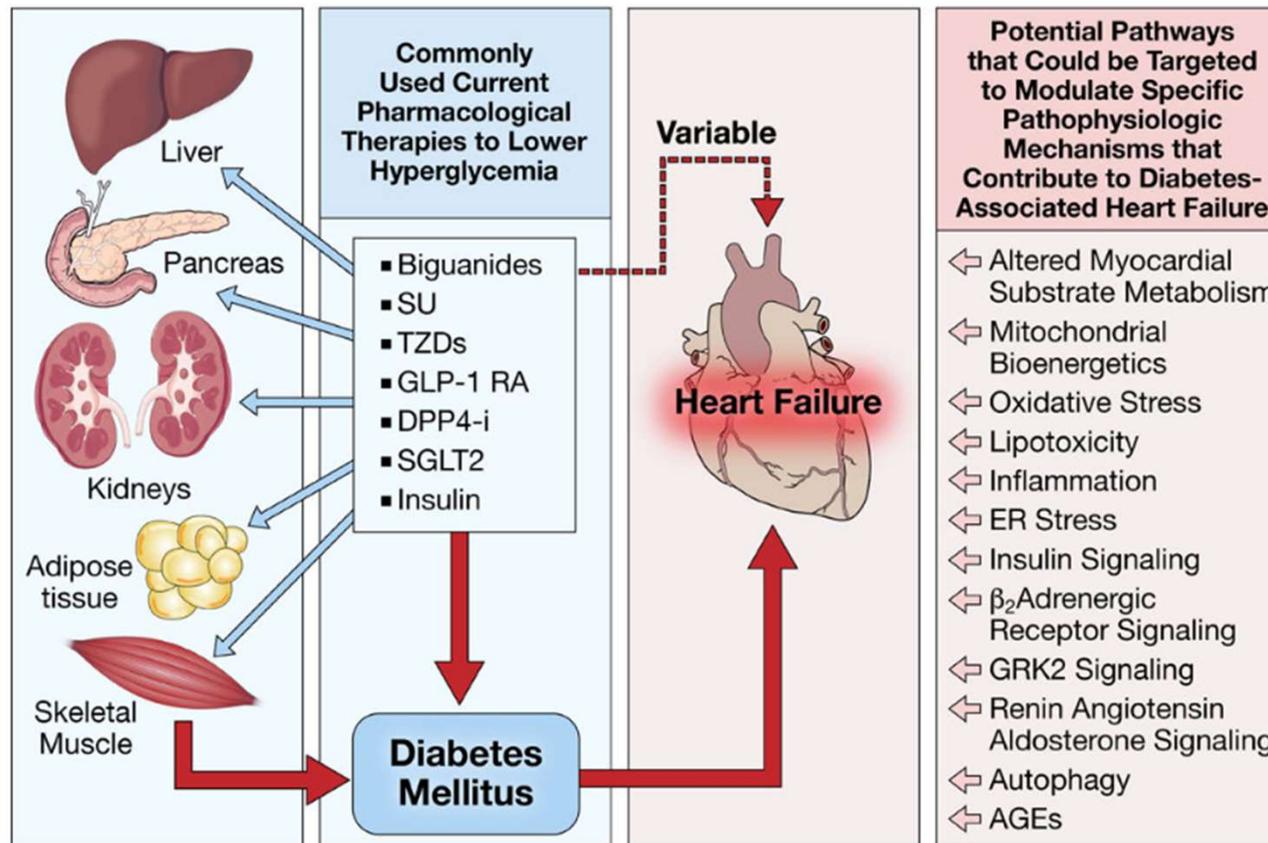
Parmi les complications du diabète, l'insuffisance cardiaque est une complication sévère.

La démonstration des effets bénéfiques des gliflozines dans de grands essais cliniques convie à leur prescription quelque soit le degré de gravité de l'insuffisance cardiaque ainsi qu'en prévention chez les patients diabétiques.

Back up

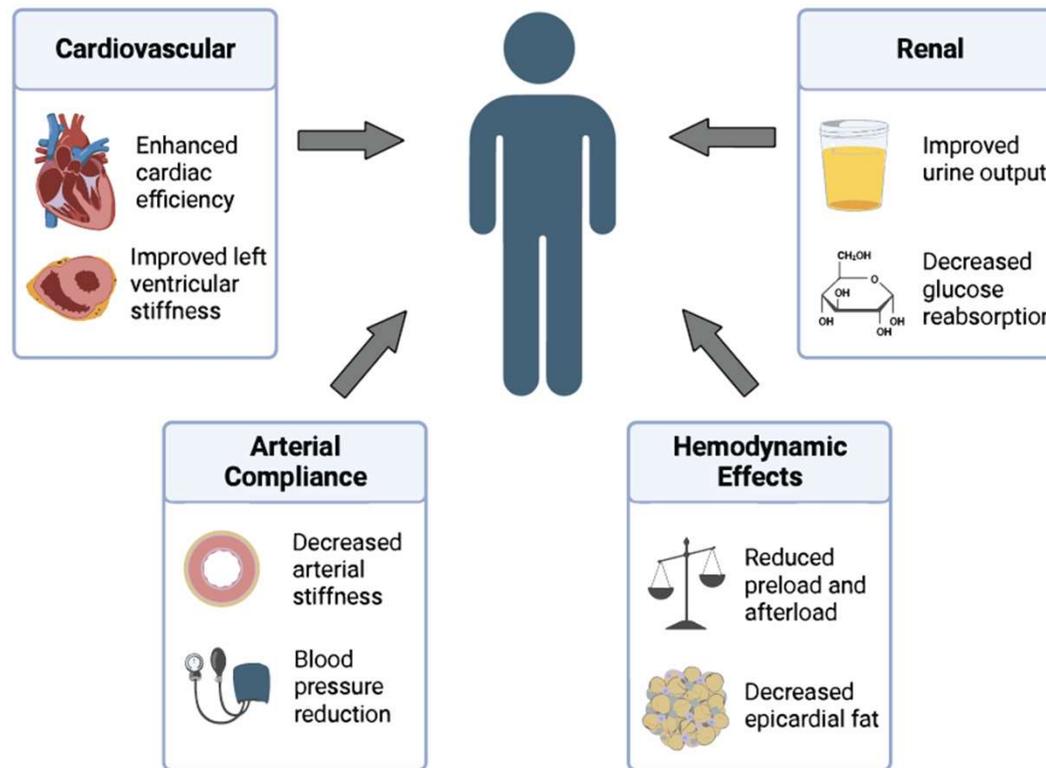
Diapositives supplémentaires à mettre à la fin
pour la discussion

Liens entre diabète et I cardiaque

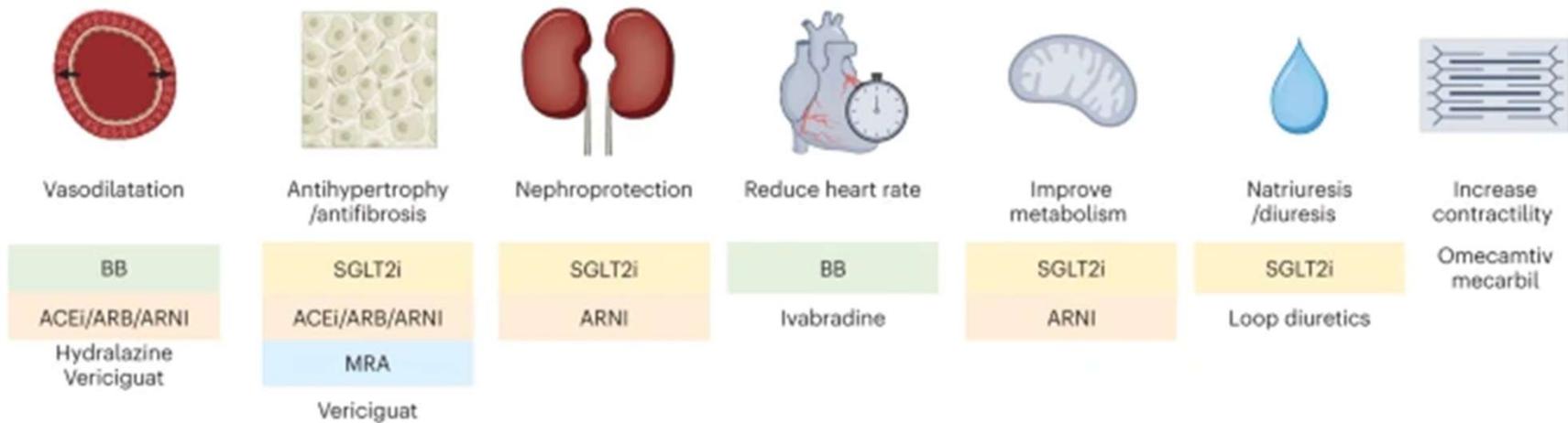


Kenny HC, Circ Res 2019; 124: 121-41

Effets des Gliflozines chez un patient diabétique nouvellement diagnostiqué

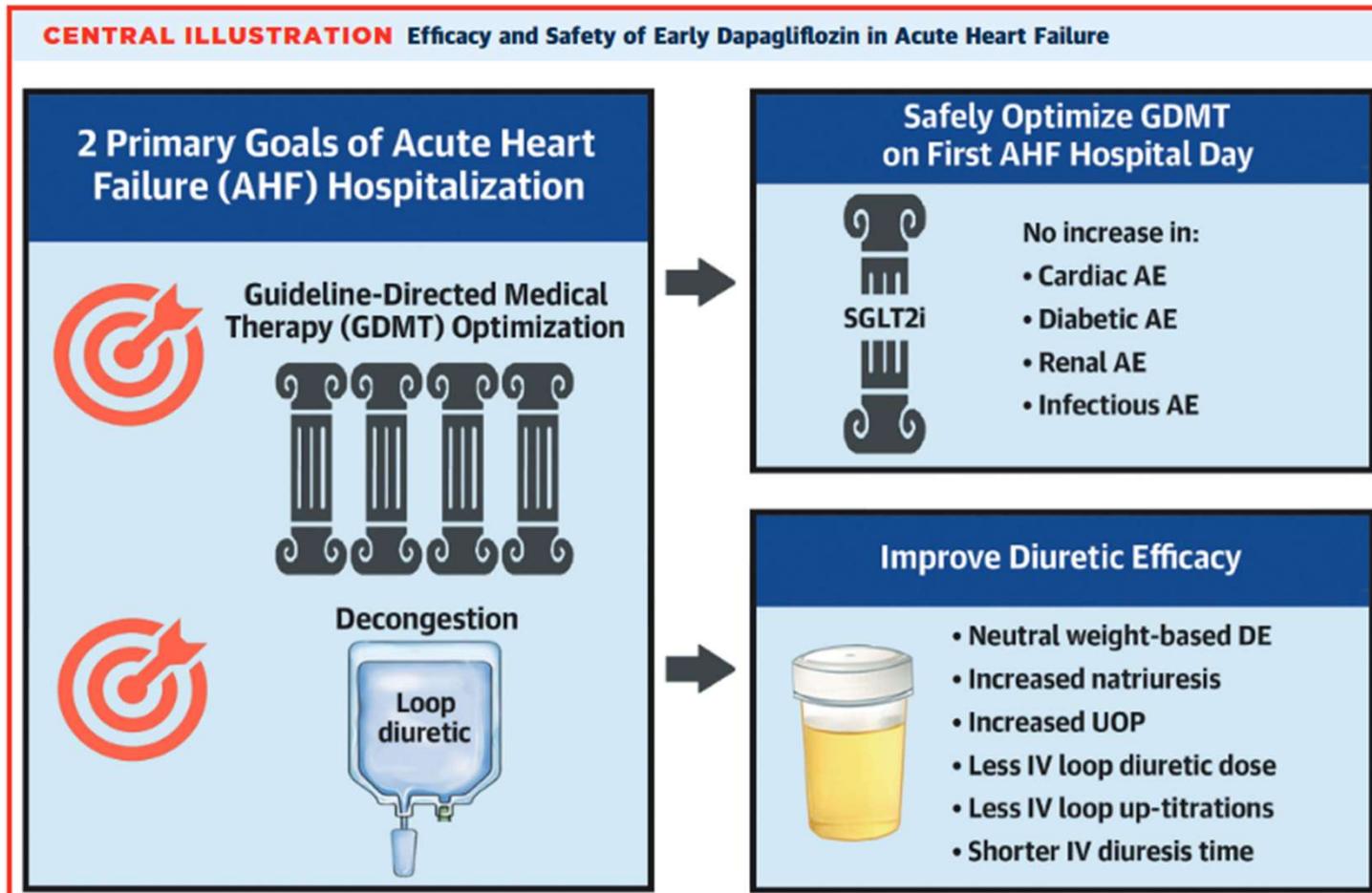


Les effets des médicaments dans l'insuffisance cardiaque

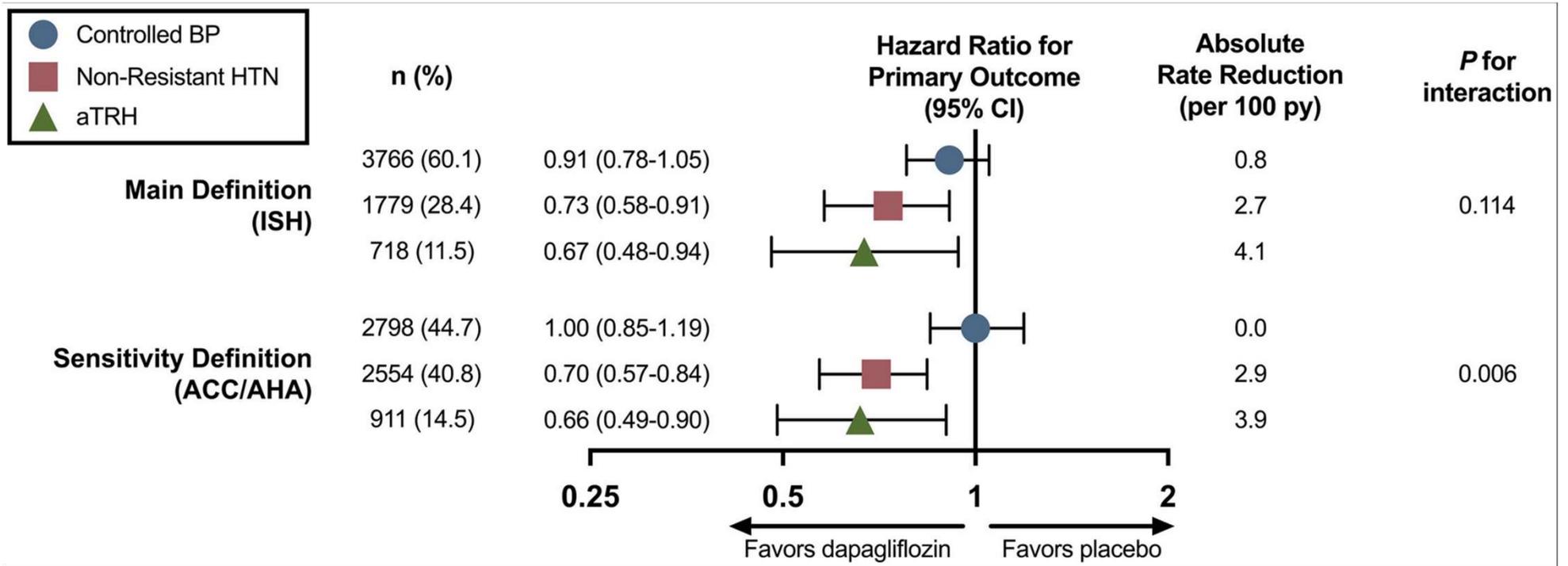


Lam CSP, Nature Med 2023; 29: 2424-37

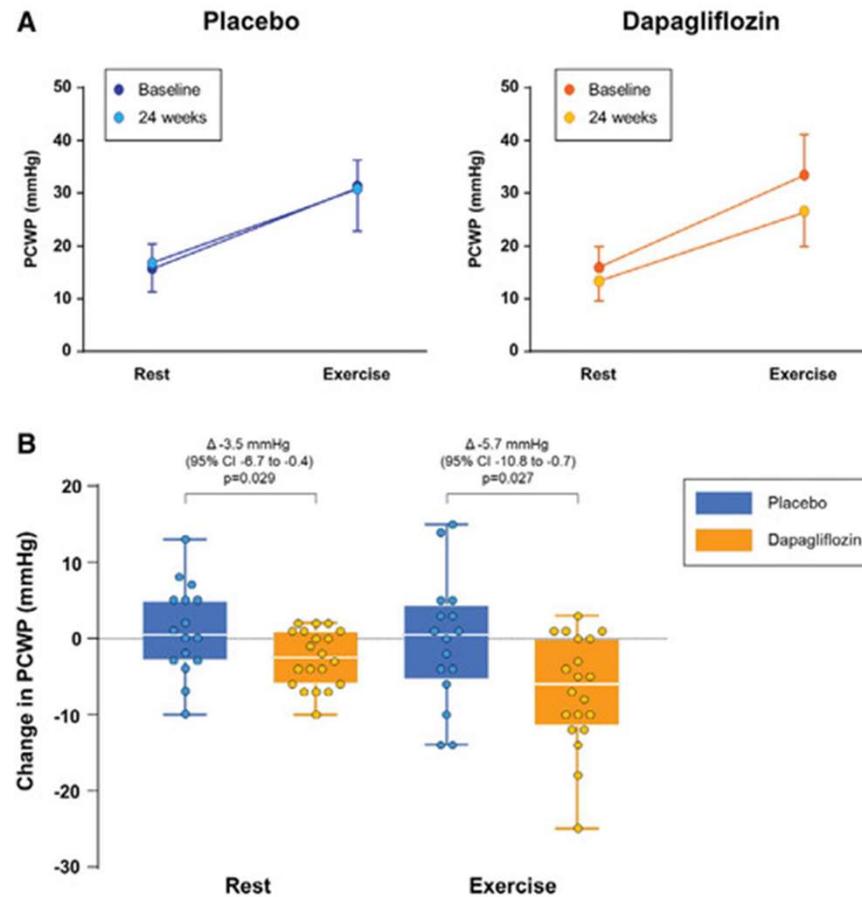
Effets de la DapaGliflozine dans l'IC Aigue



HTA résistante au traitement
Sous étude de DELIVER

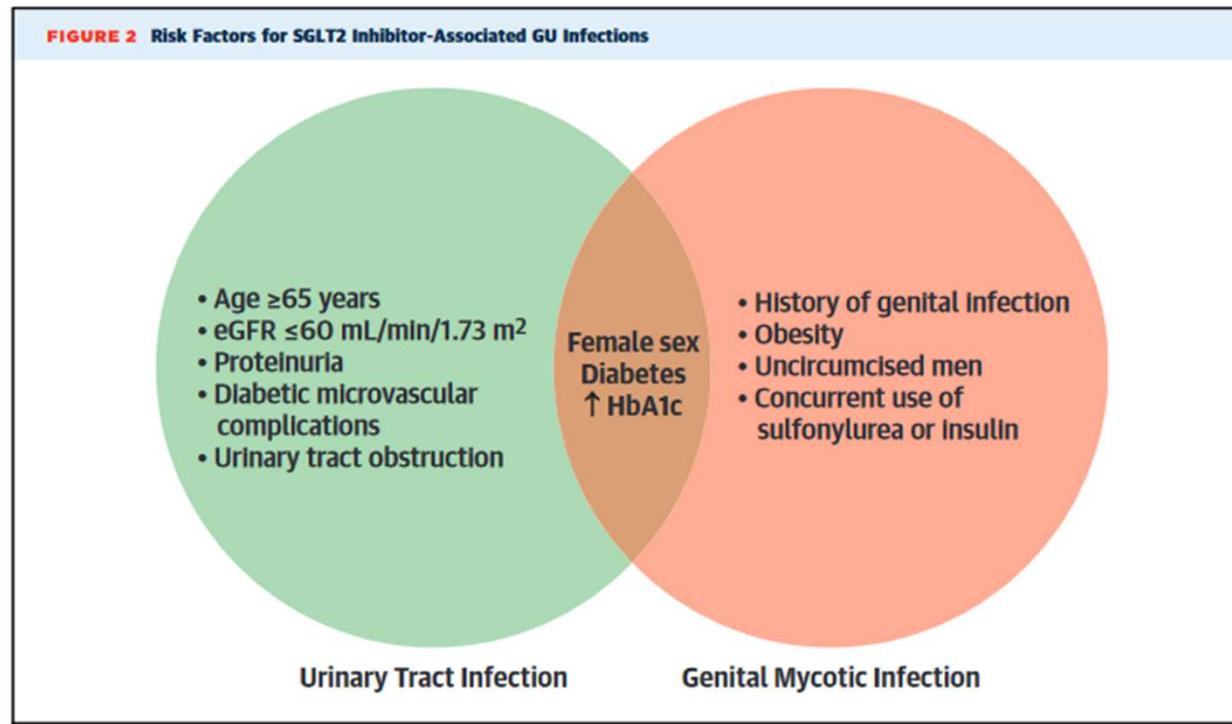


Effet de la Dapagliflozine sur la capacité d'effort dans l'IC préservée



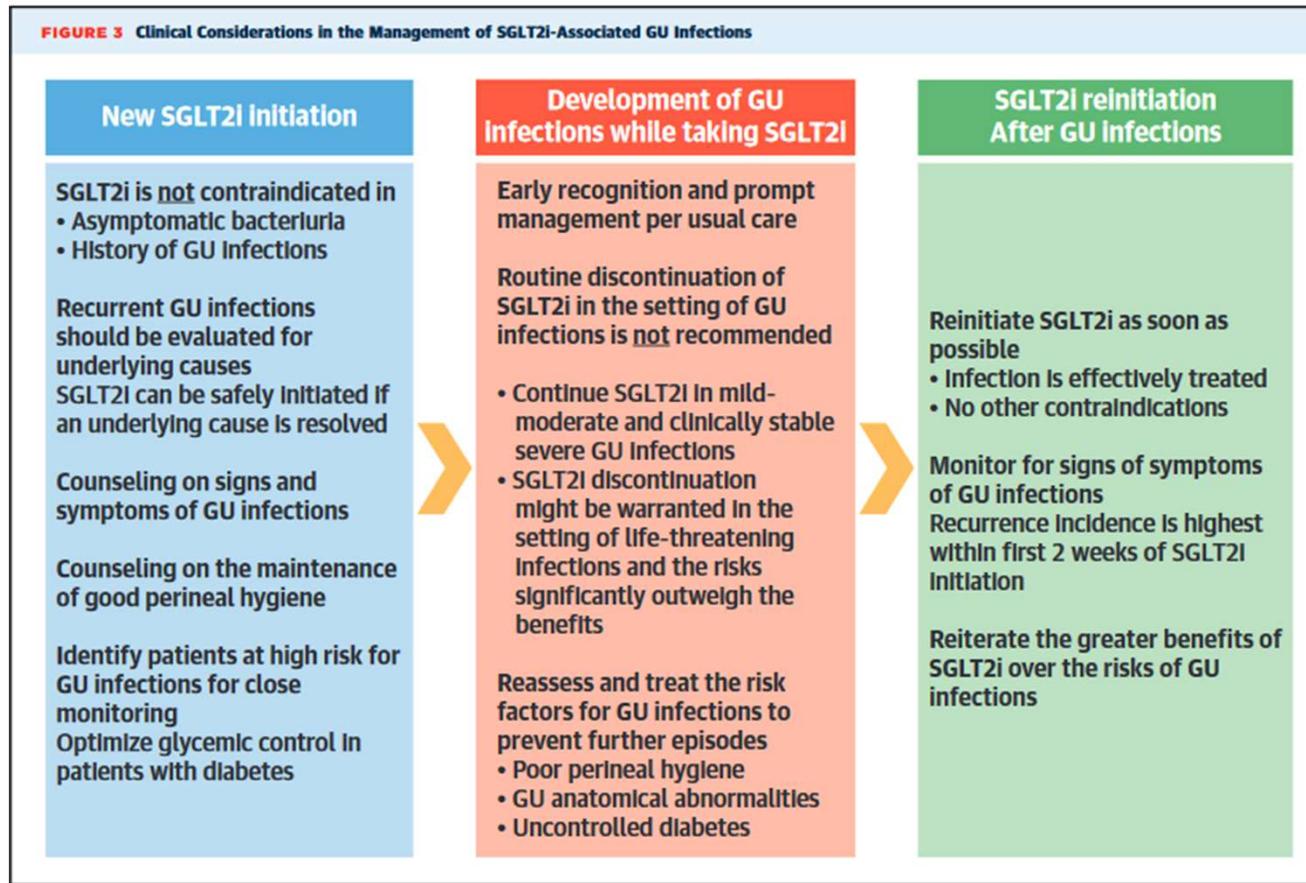
Borlaug BA, Circulation 2023, 148: 834-44

Facteurs de risques des infections urogénitales avec les Gliflozines

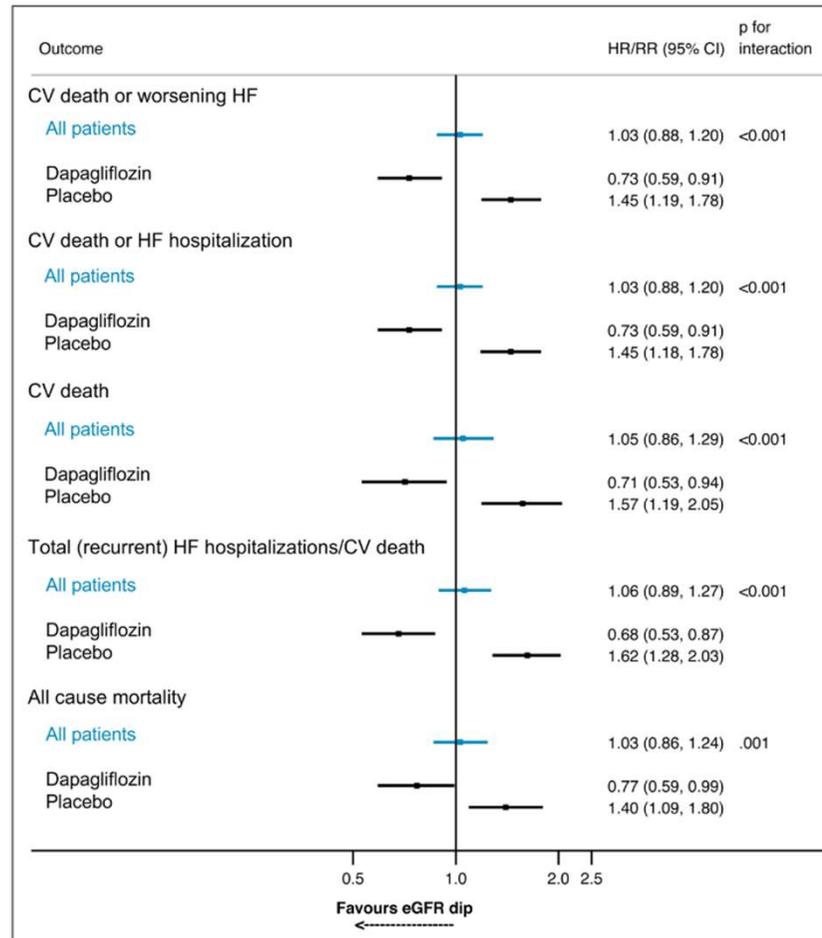


Killipibul V, J Am Coll Cardiol 2024, 83: 1568-78

Éléments à prendre compte dans la gestion des infections urogénitales avec les Gliflozines



Effet de la Dapagliflozine vs placebo sur les événements CV après une diminution initiale du DFG de 10% à 14 j
Sous étude de DAPA HF



Adamson C , Circulation 2022, 146: 438-49