

Les anti-diabétiques

Bénéfiques ou délétères sur le risque CV ?

Fabrice Bonnet
CHU de Rennes

Liens d'intérêts

Rémunération ou subventions de recherche reçues de :

Amgen

Astra-Zeneca

Boehringer-Lilly

MSD

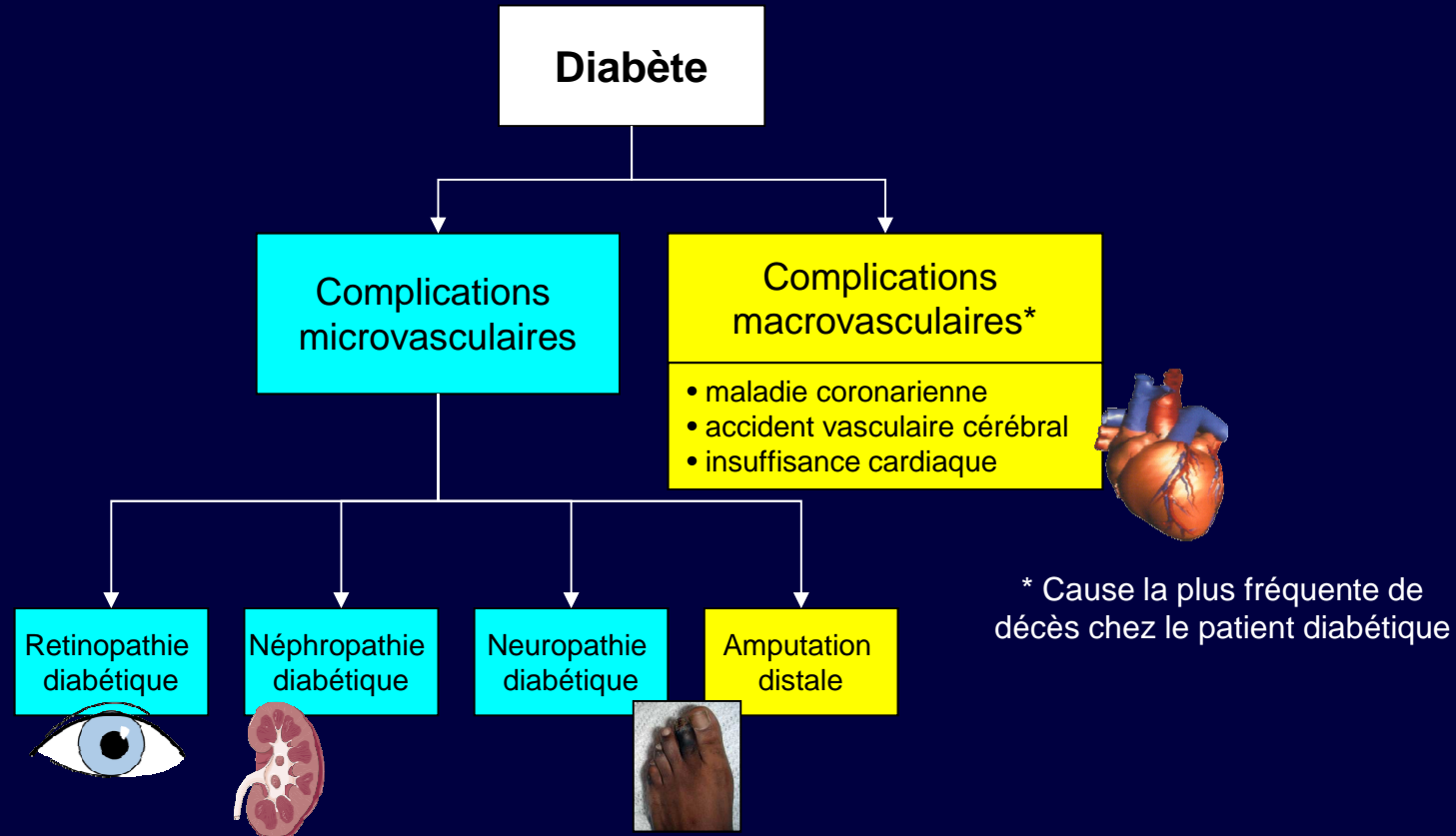
Novartis

Novo Nordisk

Sanofi

Takeda

Le but du traitement du diabète: Prévenir les complications



Il est important de traiter l'hyperglycémie...

Controverse sur la sécurité des sulfamides

Cardiovascular safety of sulphonylureas: over 40 years of continuous controversy without an answer

A. S. Abdelmoneim¹, D. T. Eurich², P. E. Light³, P. A. Senior⁴, J. M. Seubert^{1,3}, M. J. Makowsky¹ & S. H. Simpson¹

Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis

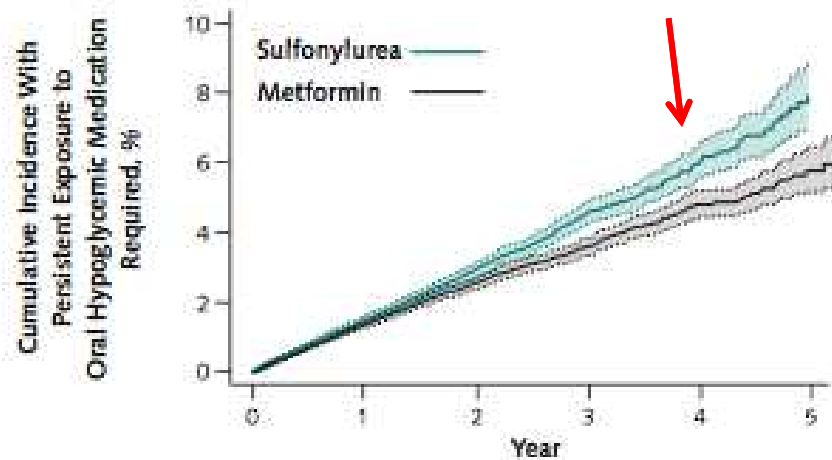
Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis

O. J. Phung^{1,2}, E. Schwartzman^{1,2}, R. W. Allen¹, S. S. Engel³ and S. N. Rajpathak³

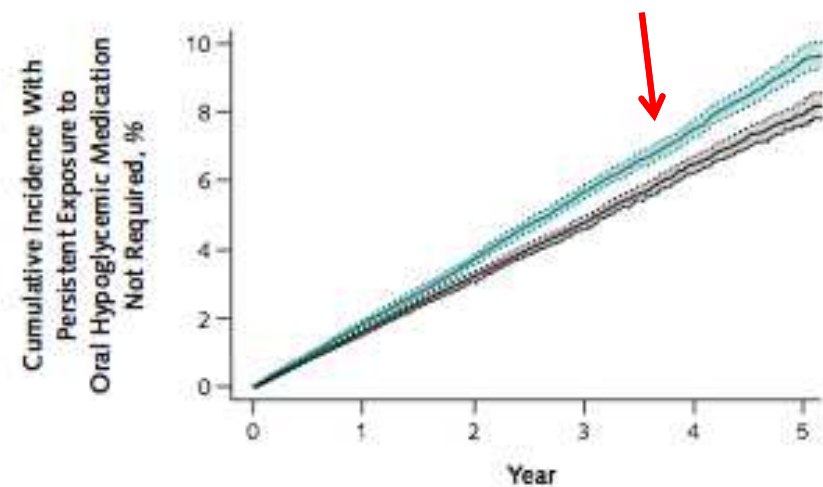
Monothérapie: sulfamides vs metformine

National Veterans Health Administration databases
n=253 690 patients initiant un traitement

Augmentation du risque CV pour les sulfamides vs metformine



Patients receiving metformin, n	80 648	33 418	16 887	7976	3297	718
Patients receiving sulfonyleurea, n	80 648	29 502	14 118	6185	2301	462



Patients receiving metformin, n	80 648	65 655	47 552	30 413	16 391	4637
Patients receiving sulfonyleurea, n	80 648	64 757	45 982	29 104	15 513	4199

patients qui sont restés sous traitement

en fonction de la prescription initiale

Use of propensity score matching

Comparaison sulfamides vs metformine

Mortalité totale

Clinical Practice Research Datalink (CPRD), UK

n= 76 811 sous metformine en monothérapie

n= 15 687 sous sulfamide en monothérapie

HR: 1.58 , IC 95% (1.48-1.68), p=0.001

analyse globale

HR: 1.90 , IC 95% (1.73-2.09), p=0.001

propensity score

HR: 1.27 , IC 95% (1.02-1.58), p=0.001

analyse appariée

Sulfamides en monothérapie sont déconseillés

**En bithérapie
en association à la metformine**

Comparaison aux I-DPP4

Etudes d'observation

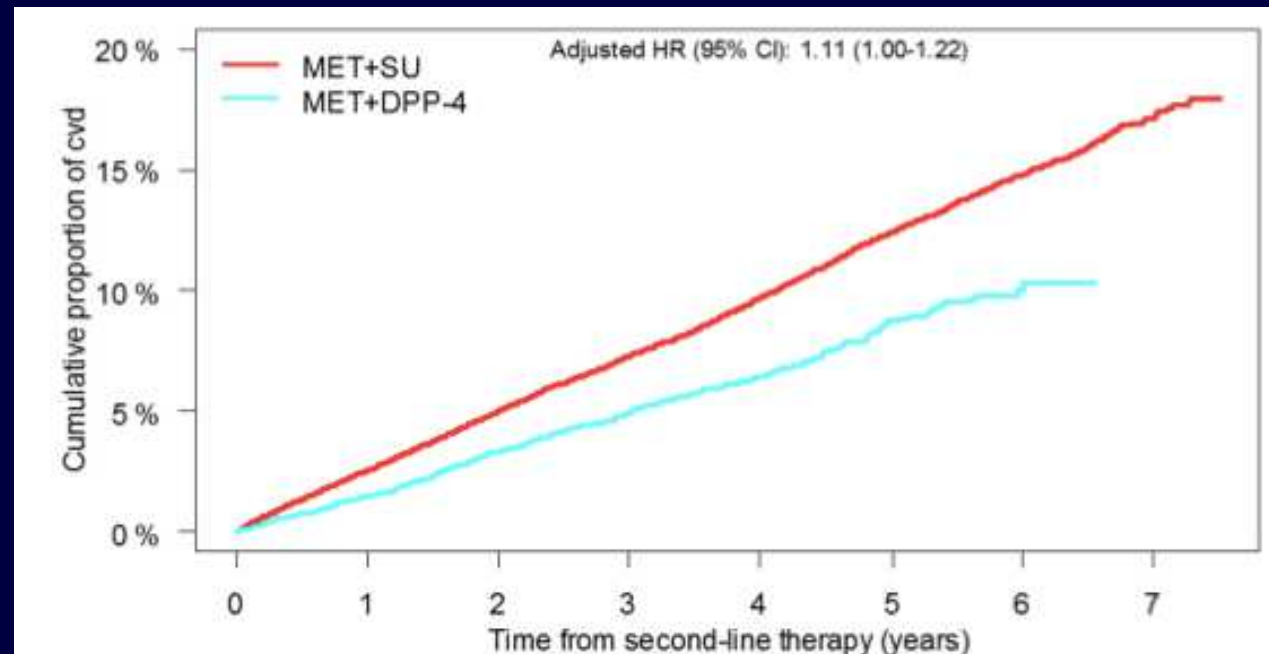
Registre national suédois

Traitements et risque CV

48 532 patients qui ont initié un changement de traitement après

metformine

(passage en bithérapie)



Risque evts CV

1.11 (IC 95%: 1.00-1.22)

Risque mortalité

1.20 (IC 95%: 1.07-1.33)

Comparaison sulfamides + metformine vs I-DPP4 + metformine

Clinical Practice Research Datalink (CPRD), UK

n= 33 983 sous sulfamides en bithérapie

n= 7864 sous I-DPP4 en bithérapie

Mortalité totale

HR: 1.36 , IC 95% (1.08-1.71); p=0.01

1^{er} événement CV majeur

HR: 1.71 , IC 95% (1.28-2.28); p<0.001

Sulfamides et insuffisance cardiaque

Méta-analyse (études cas-témoin et de cohorte)

Sulfamides vs metformine

5 études seulement

Monothérapie

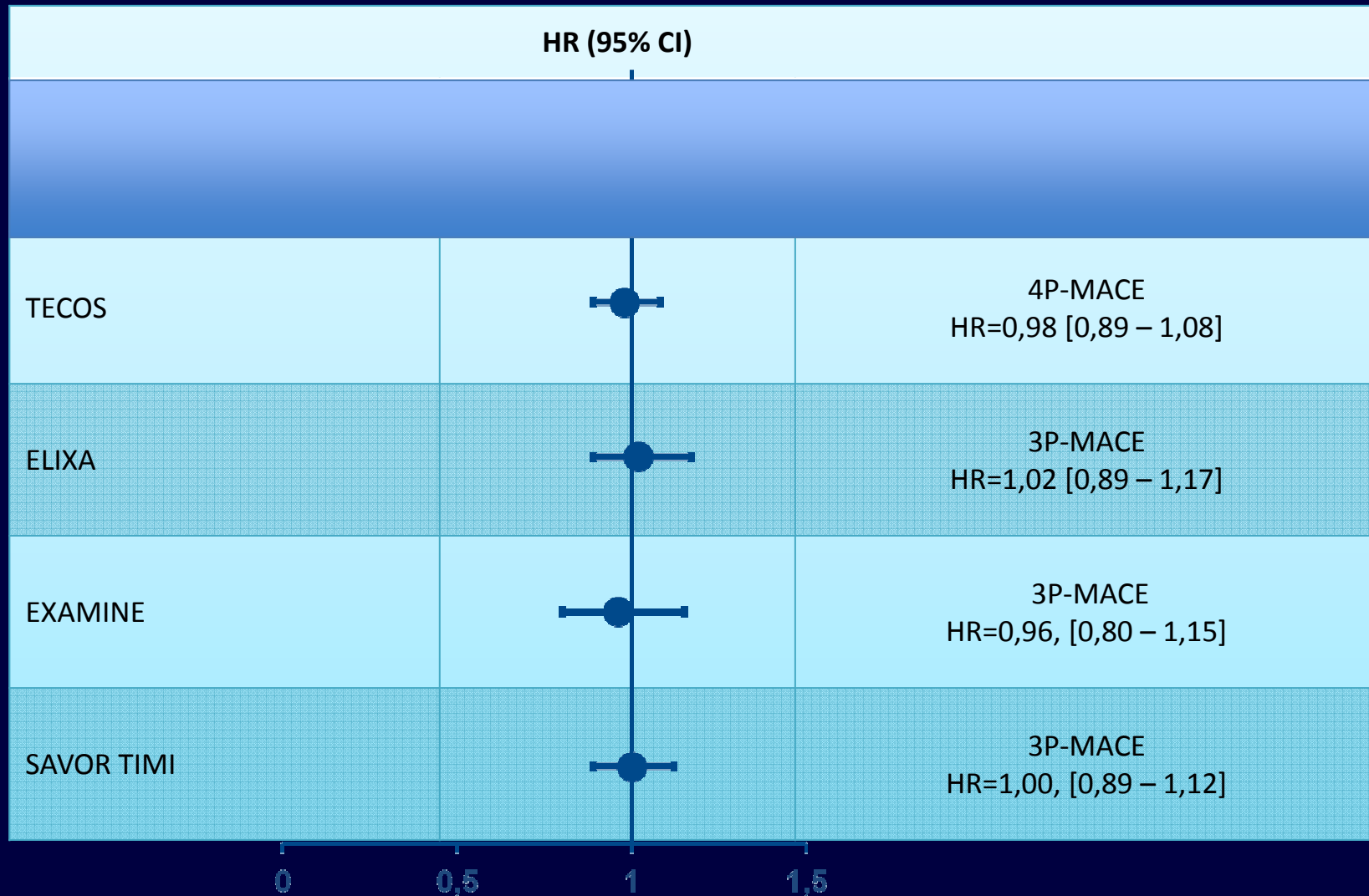
HR: 1.18 , IC 95% (1.11-1.26)

Nouveaux utilisateurs

HR: 1.22 , IC 95% (1.03-1.44)

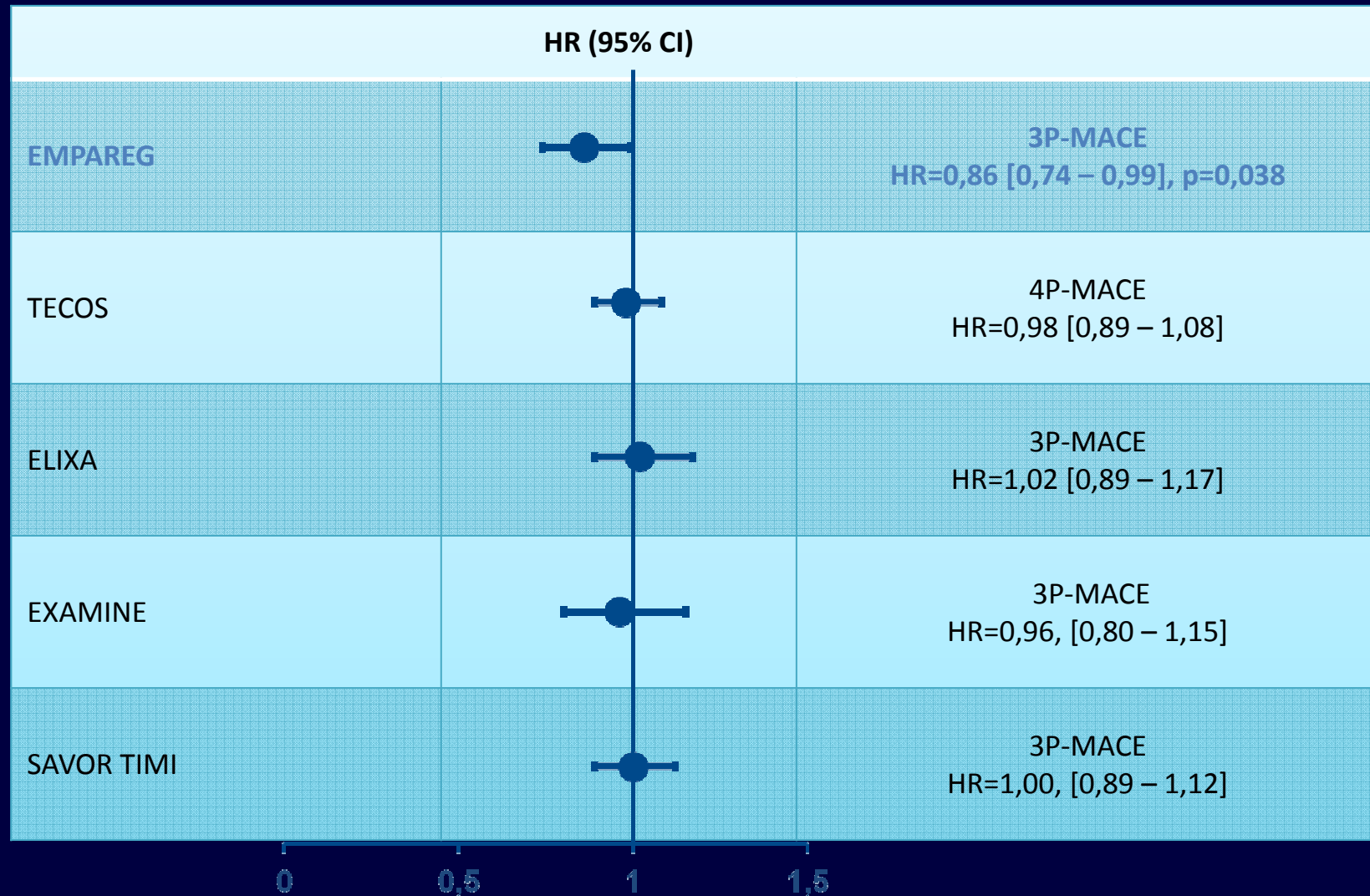
**Etudes randomisées d'intervention
avec les nouveaux anti-diabétiques**

4 essais de morbi-mortalité depuis 2008 sans bénéfices CV démontrés



Source: Marso SP et al. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22; Zinman et al. N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1094; Green B et al. N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):586; Pfeffer MA et al. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2247-57; Canagliflozin Endocrinologic and metabolic drugs advisory committee Jan 2013; White et al. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-35; Scirica BM et al. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26

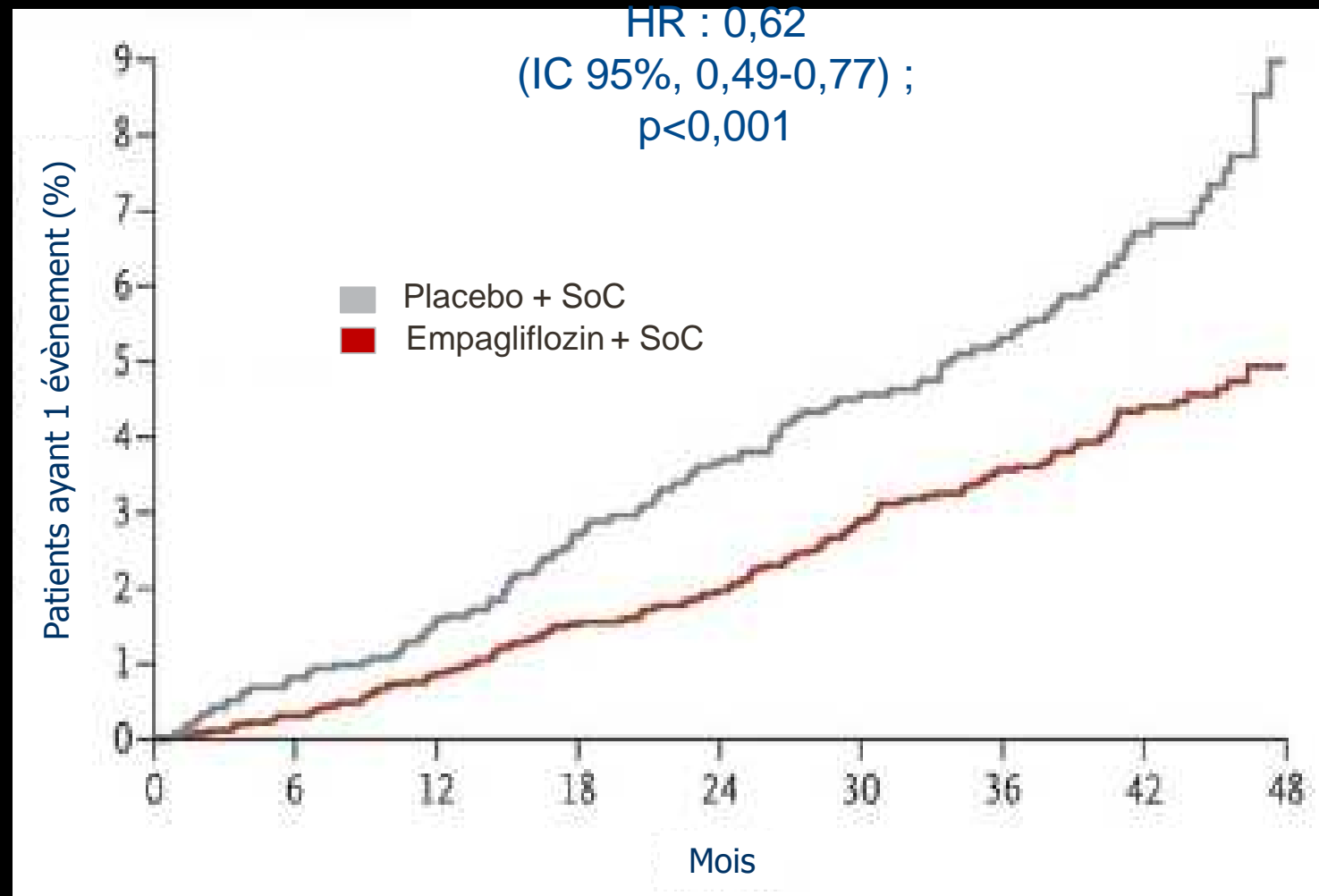
Essai EMPAREG: empagliflozine, inhibiteur réabsorption rénale de glucose



Source: Marso SP et al. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22; Zinman et al. N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1094; Green B et al. N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):586; Pfeffer MA et al. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2247-57; Canagliflozin Endocrinologic and metabolic drugs advisory committee Jan 2013; White et al. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-35; Scirica BM et al. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26

Empagliflozine : Réduction significative de la mortalité CV

38% de réduction des décès CV



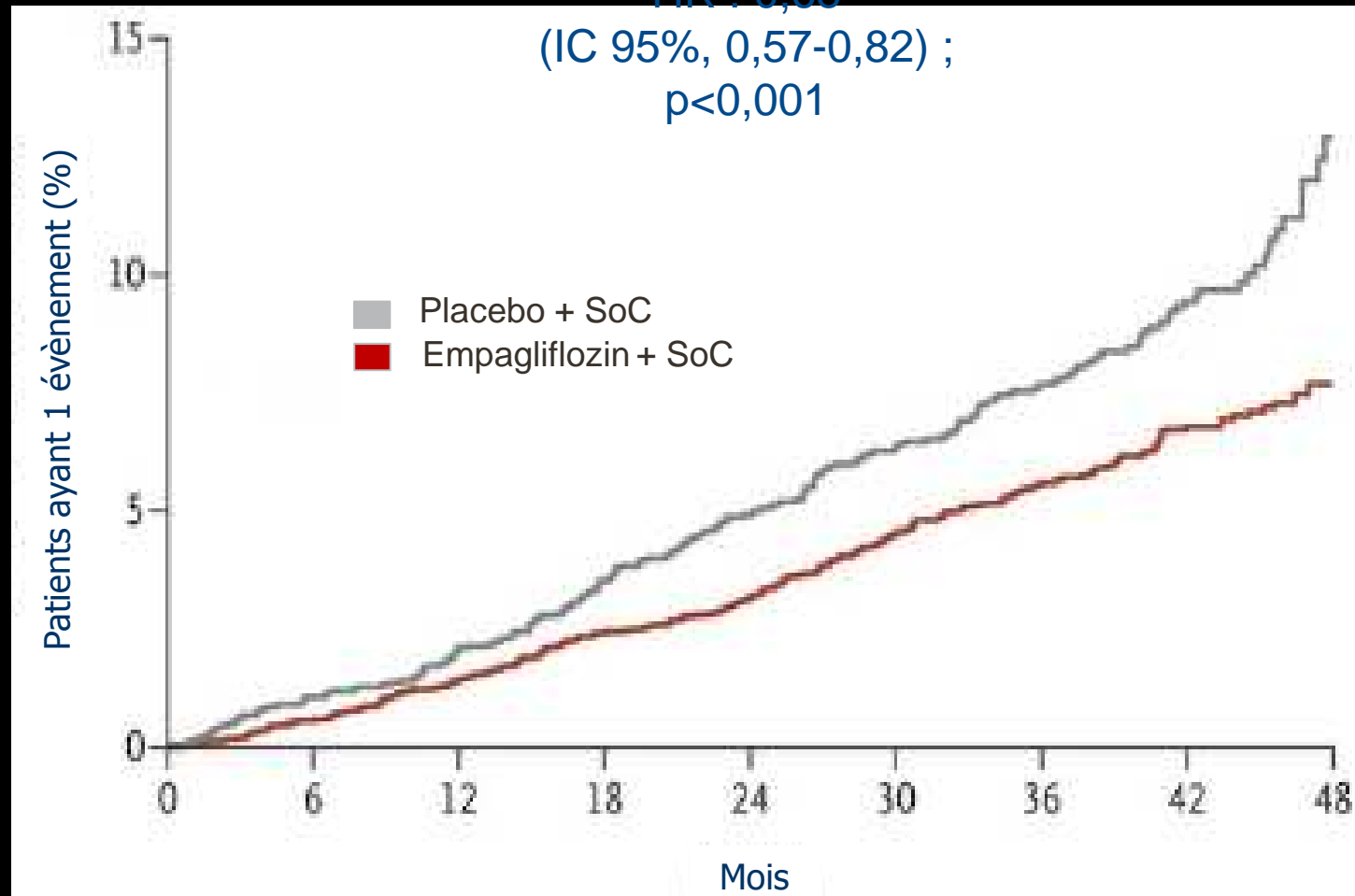
Empagliflozine : Réduction significative de la mortalité toutes causes

32% de réduction de la mortalité toutes causes

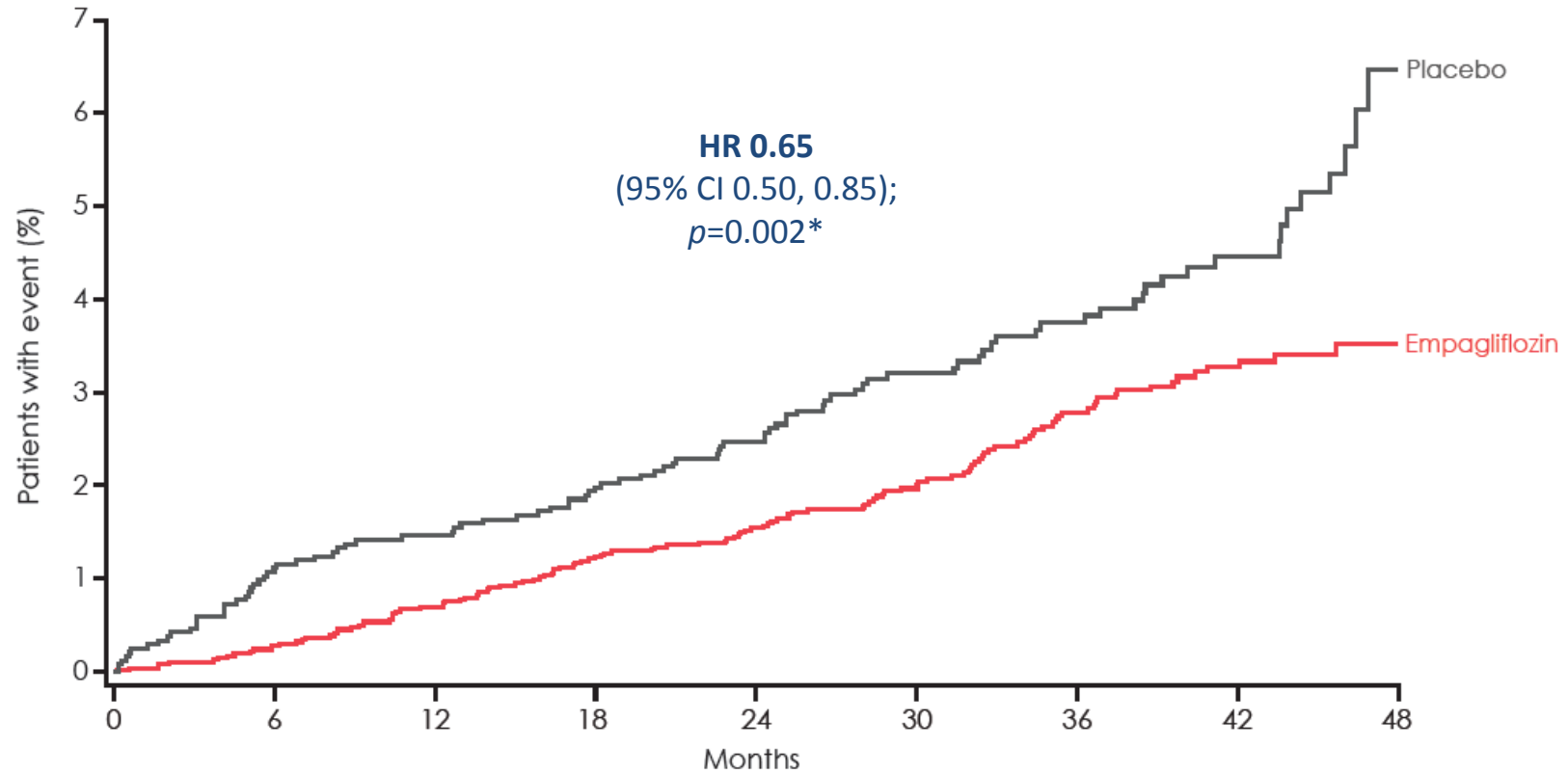
HR : 0,68

(IC 95%, 0,57-0,82) ;

p<0,001



Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



No. of patients	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

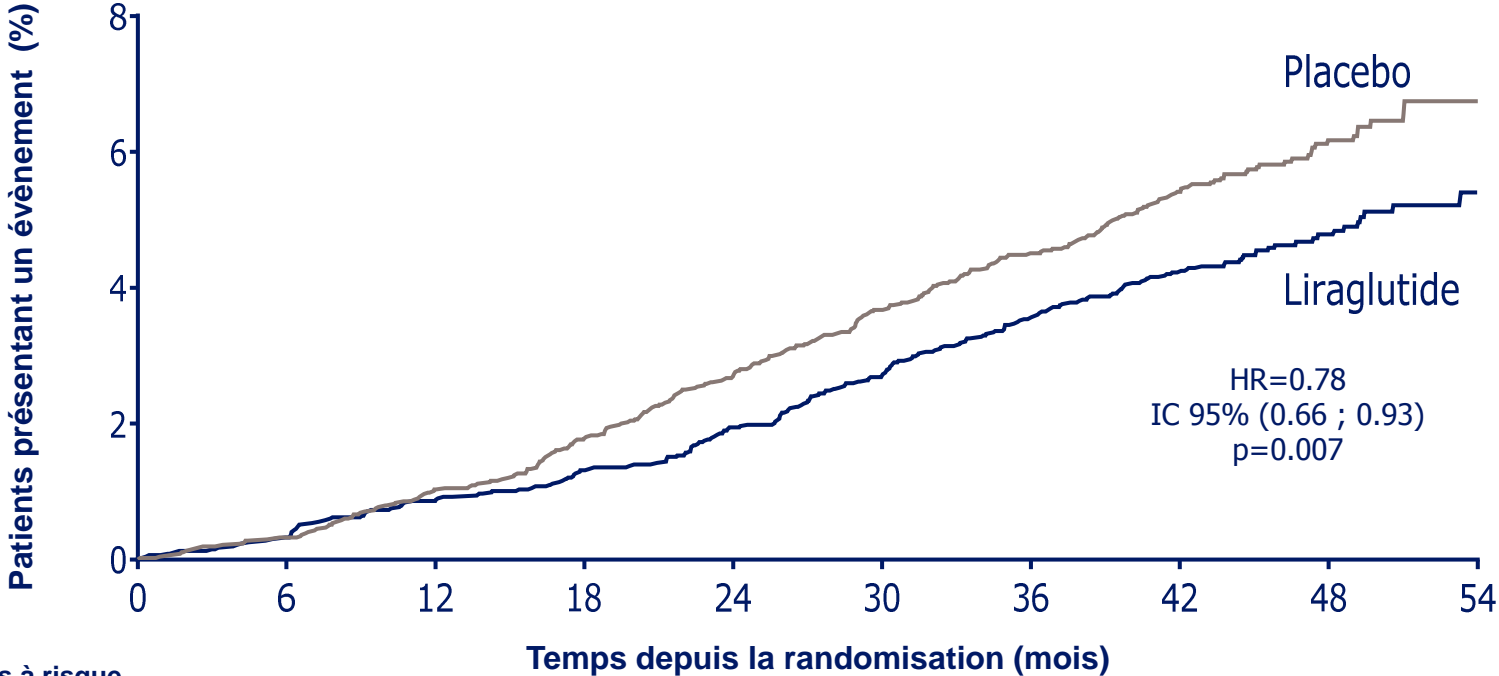
Prespecified analysis; cumulative incidence function; treated set

*Nominal p -value

Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117

Etude LEADER, liraglutide agoniste du récepteur du GLP-1

Mortalité CV

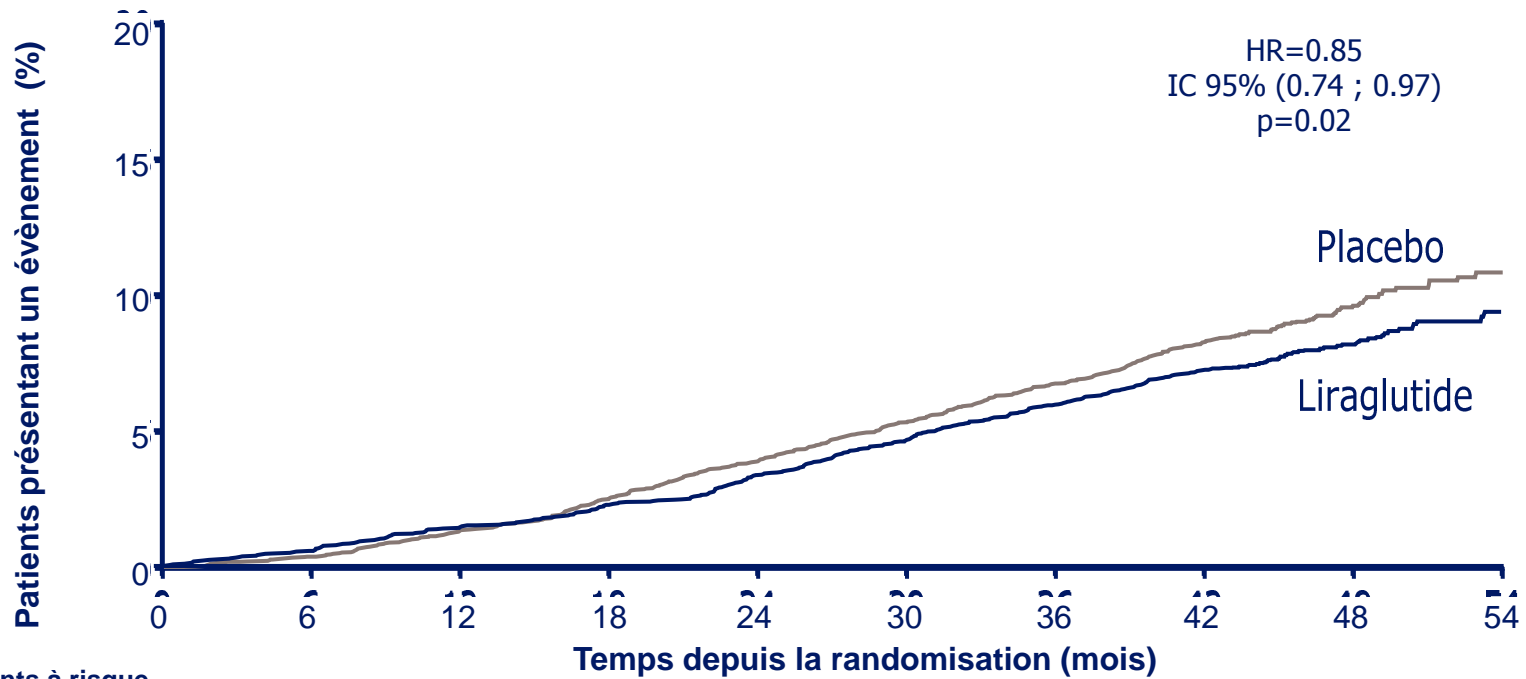


Patients à risque	Temps depuis la randomisation (mois)									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4267	1709	465

The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Etude LEADER

Mortalité toutes causes



Patients à risque

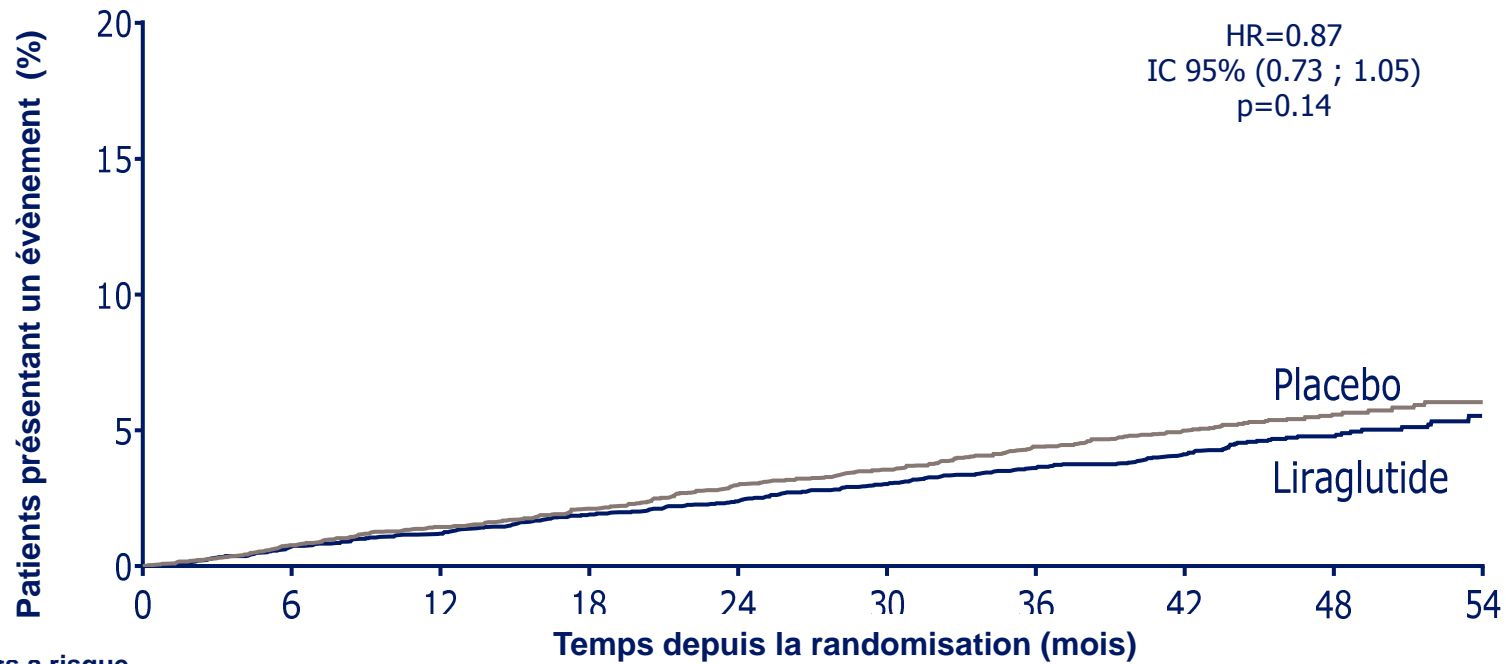
Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4268	1709	465

The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



Patients a risque

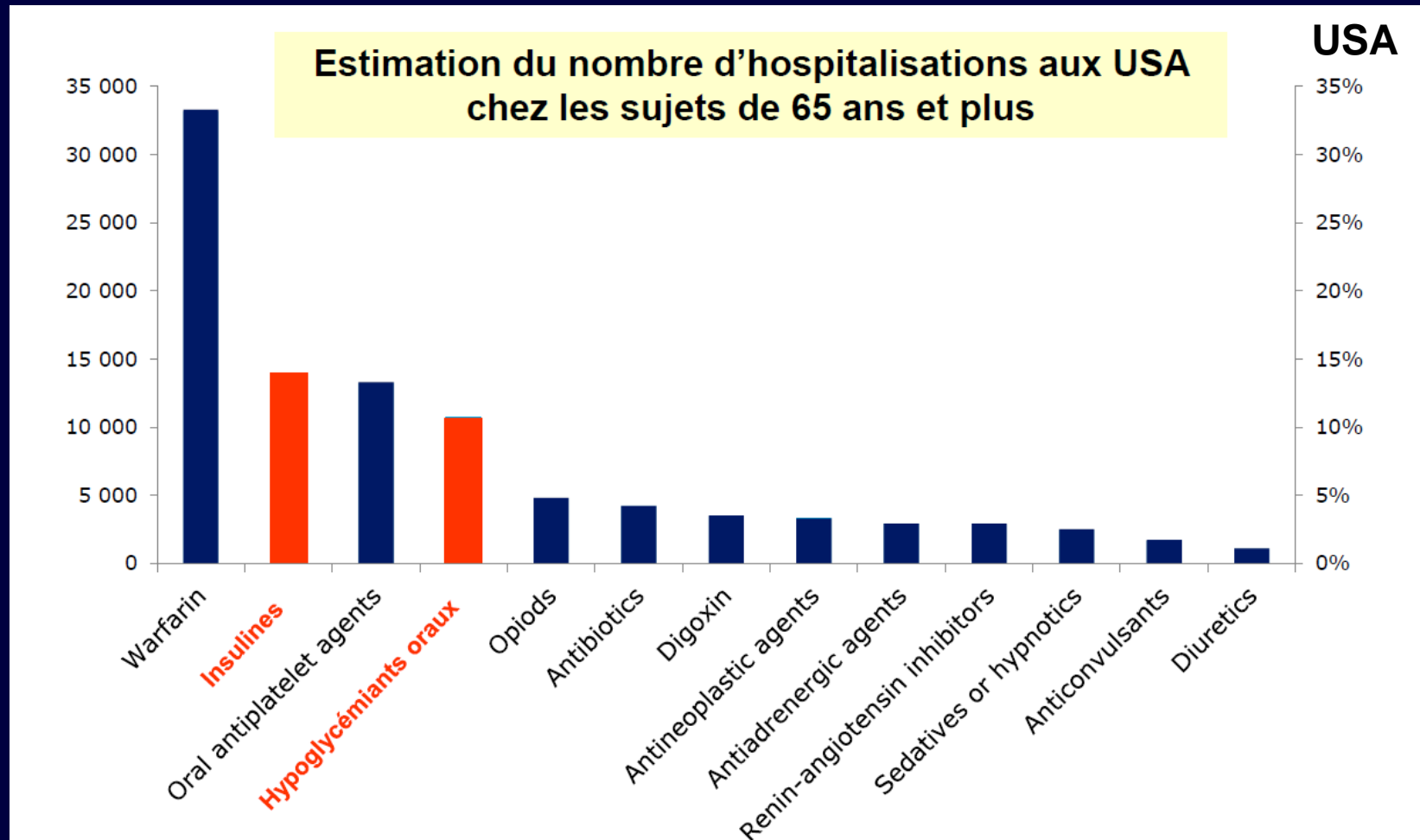
Liraglutide	4668	4612	4550	4483	4414	4337	4258	4185	1662	467
Placebo	4672	4612	4540	4464	4372	4288	4187	4107	1647	442

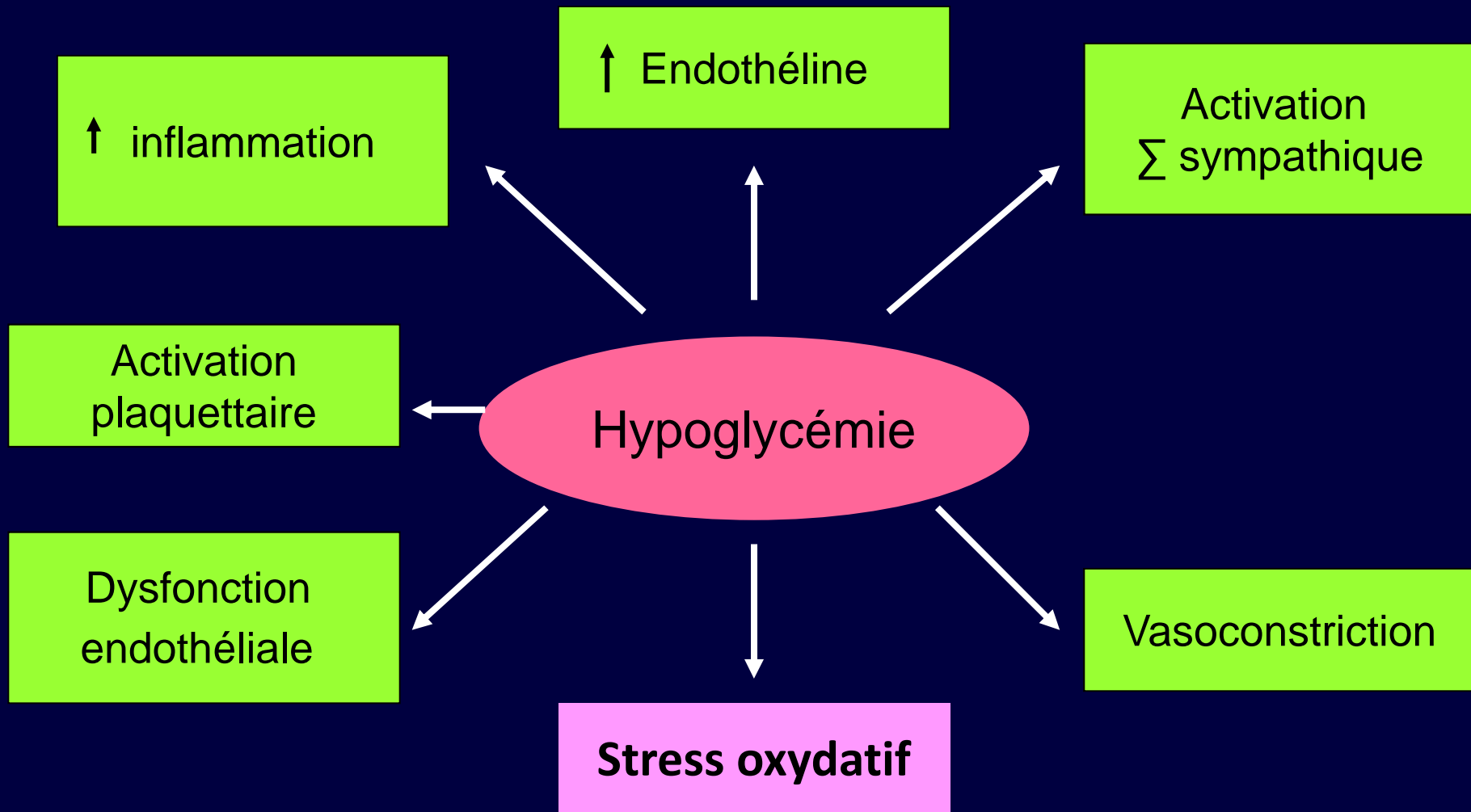
The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Hospitalisations liées aux médicaments chez les sujets de ≥ 65 ans

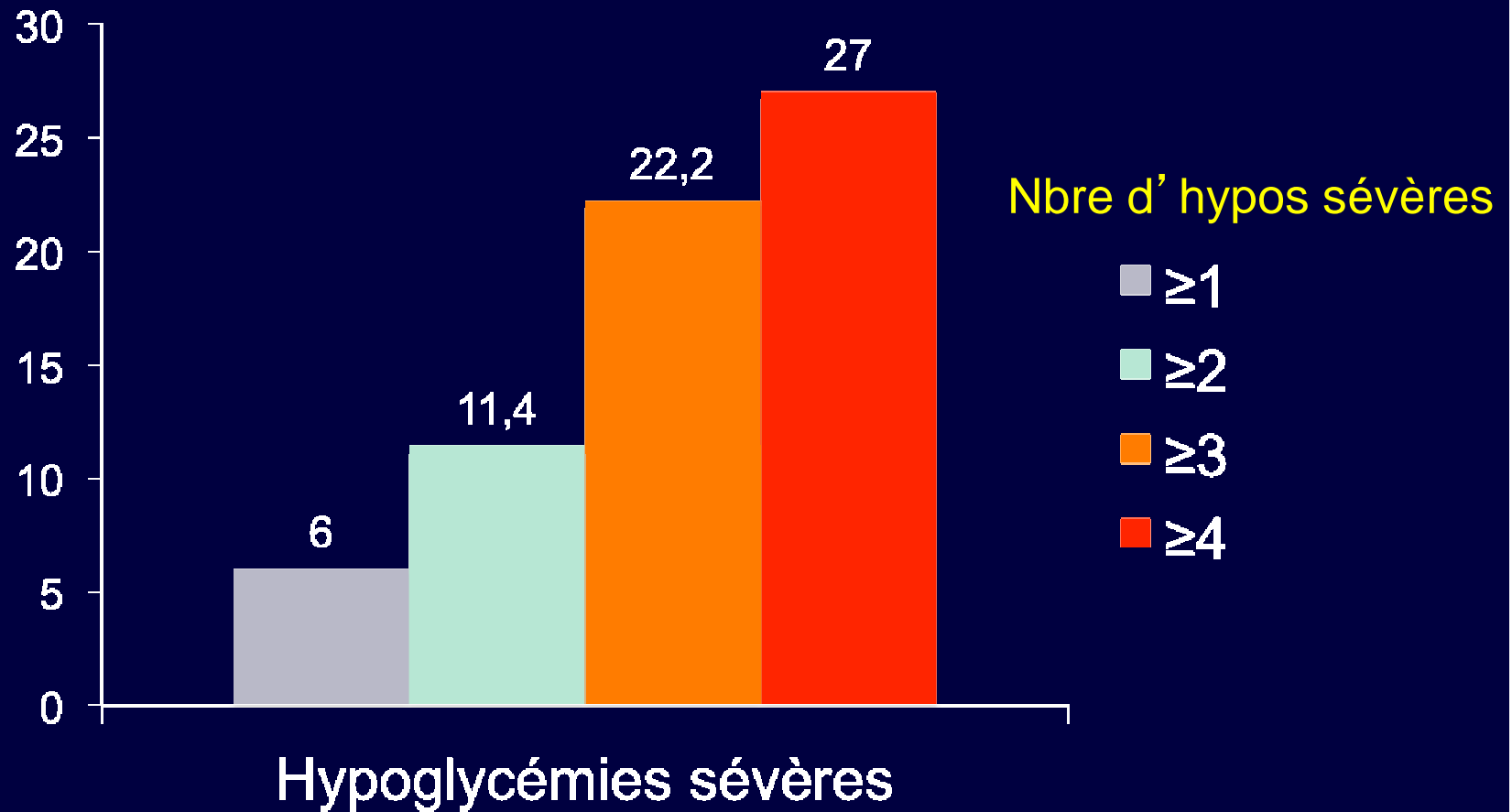




Relation entre le nombre d'hypoglycémies sévères et les arythmies fatales

% arythmies fatales

ORIGIN



n=584 (avec arthmies fatales)

Conclusion

Niveau de preuves très médiocre pour les sulfamides...

Cardiovascular safety of sulphonylureas: over 40 years of continuous controversy without an answer

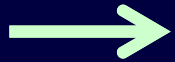
A. S. Abdelmoneim¹, D. T. Eurich², P. E. Light³, P. A. Senior⁴, J. M. Seubert^{1,3}, M. J. Makowsky¹ & S. H. Simpson¹

Prudence chez le diabétique à haut risque CV

Bénéfices avec empagliflozine et liraglutide

Conclusion

Bénéfices incontestables du contrôle de l'hyperglycémie



Permet la prévention des complications

Controverses sur la sécurité CV des sulfamides

Absence de sur-risque CV avec les inhibiteurs de DPP4

Bénéfices CV avec l'empagliflozine et le liraglutide

Vers un traitement personnalisé du diabète...