

Les quatre saisons du diabète

1

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Dr Nader Habib, MD, médecin de famille au GMF Samson à Laval et administrateur associé, président du comité scientifique

Dr Richard Dumas, MD, endocrinologue CISSS Laval, Directeur du Centre de recherches cliniques de Laval

Dre Stavroula Christopoulos, MD, Endocrinologue, Hôpital Général Juif, Professeure adjointe de clinique, Université McGill

Dr Samuel Serfaty, MD, Médecin de famille, Directeur médical au GMF Polyclinique Masson

Dr Carl Fournier, MD, Médecin de famille, Médecin responsable du GMF Cadillac

Mme Nicole Parent, Ph. D., Directrice générale, Médecins francophones du Canada

Divulgation des biais et conflits d'intérêts (comité scientifique)

Dr Nader Habib, MD

- Conférencier, modérateur, membre de comités consultatifs et comités scientifiques : Bausch Health, Otsuka, Pfizer, Lundbeck, Amgen, Bayer

Dr Richard Dumas, MD

- Recherche clinique, conférencier ou consultant (depuis deux ans) : Novo Nordisk, Eli Lilly, Abbott, Astra Zeneca, Medtronic, Arrowhead, Janssen, Amgen, Dexcom

Dre Stavroula Christopoulos, MD

- Comité aviseurs et conférencière : Eli Lilly, Merck, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Janssen, Amgen, Dexcom, Abbott, Sanofi

Dr Samuel Serfaty, MD

- Aucun conflit

Dr Carl Fournier, MD

- Aucun conflit

Mme Nicole Parent, Ph. D.

- Directrice générale, Médecins francophones du Canada

Ce programme de formation a reçu un soutien financier d'Eli Lilly Canada, sous la forme d'une subvention à visée éducative sans restriction.

Objectifs d'apprentissage

- Reconnaître l'importance du continuum de l'obésité au diabète à travers les âges;
- Identifier les comorbidités en lien avec le diabète et l'obésité ;
- Choisir les meilleures approches thérapeutiques, selon l'âge et le contexte clinique;
- Prescrire les traitements appropriés et recommandés par les lignes directrices canadiennes en diabète et obésité;
- Déterminer quel patient référer en spécialité.

Voici la famille Ladouceur

Eugénie, 86 ans

Michel, 65 ans

Isabelle, 45 ans

Andréanne, 19 ans



5



MÉDECINS
FRANCOPHONES
DU CANADA



**Andréanne, 19 ans:
diabète et syndrome des ovaires
polykystiques**

6

CAS CLINIQUE : Andréanne, jeune femme, 19 ans



Antécédents de :

- › DB type 2 diagnostiqué il y a 1 an
- › Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)
- › Revue des systèmes: menstruations irrégulières, hirsutisme
- › Sédentaire
- › Rx : Metformine 850 bid
- › TA = 120/66
- › IMC = 31
- › A1c : 7,1%

DB : diabète
A1C : hémoglobine glyquée



7

Q1. VRAI OU FAUX

Le Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

VRAI OU FAUX

Est diagnostiqué par des critères échographiques



Est associé à la résistance à l'insuline et au diabète



N'est pas amélioré par une perte de poids



Les GLP1 n'ont aucun effet sur les symptômes du SOPK



8

Q1. VRAI OU FAUX

— Le Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

VRAI OU FAUX

Est diagnostiqué par des critères échographiques

FAUX

Est associé à la résistance à l'insuline et au diabète

VRAI

N'est pas amélioré par une perte de poids

FAUX

Les GLP1 n'ont aucun effet sur les symptômes du SOPK

FAUX

9

Q2. Quel serait votre prochain geste clinique?



A

Référer Andréanne à une diététiste

B

Augmenter la Metformine à 850 mg tid

C

Ajouter une sulfonylurée

D

Débuter un agoniste GLP-1/GIP ou agoniste du GLP-1*

E

Débuter un inhibiteur du SGLT-2*

*Contre-indication en vue d'une grossesse et lors d'une grossesse
Source : Monographie des produits

10

Q2. Quel serait votre prochain geste clinique?



A

Référer Andréanne à une diététiste

B

Augmenter la Metformine à 850 mg tid

C

Ajouter une sulfonylurée

D

Débuter un agoniste GLP-1/GIP ou agoniste du GLP-1*

E

Débuter un inhibiteur du SGLT-2*

*Contre-indication en vue d'une grossesse et lors d'une grossesse
Source : Monographie des produits

11

Critères diagnostiques du SOPK

1990 NIH

- Tous les critères :
 - Anovulation
 - Hyperandrogénisme
 - Exclusion d'autres conditions (syndrome de Cushing, hyperplasie congénitale des surrénales)

2003 Rotterdam

- ≥ 2 :
 - Oligo- ou anovulation
 - Hyperandrogénisme
 - Ovaires polykystiques

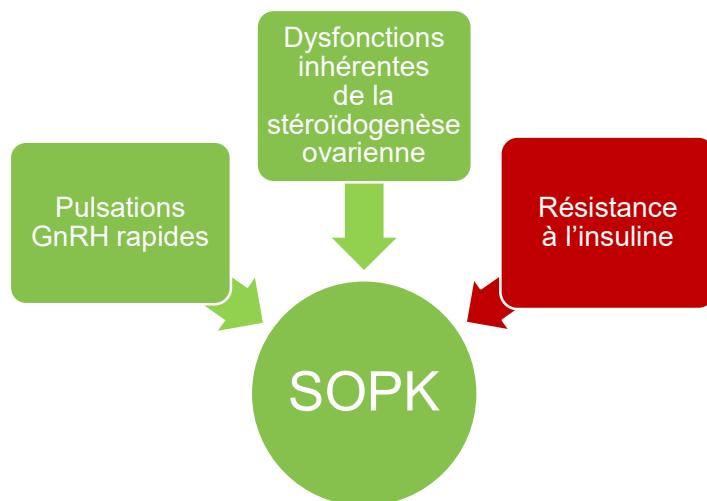
2006 Androgen Excess Society

- Tous les critères :
 - Hyperandrogénisme
 - Dysfonction ovarienne
 - Exclusion d'autres conditions (syndrome de Cushing, hyperplasie congénitale des surrénales)

JEMDSA 2009;14(2):86-95.

12

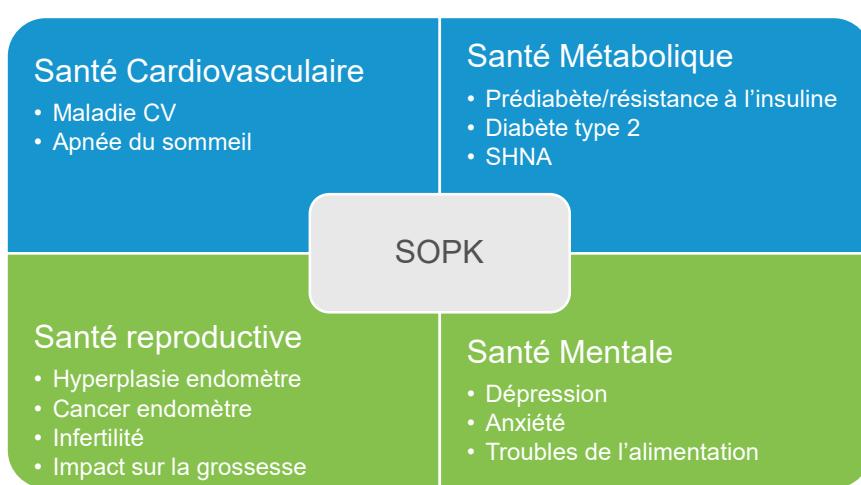
Mécanismes physiopathologiques



N Engl J Med 2016;375:54-64.

13

SOPK et conditions associées



International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023.

14

Approche thérapeutique-SOPK

1. Réduction du poids
 - › Perte de poids de 5-10% peut aider à réduire la sévérité des symptômes (irrégularité menstruelle, acné, hirsutisme et alopecie)
2. Contraceptifs oraux
3. Metformine
 - › Méta-analyse de 22 études RCT : réduction de l'IMC, de la testostérone et du glucose
 - › Considérer à ajouter aux contraceptifs oraux chez les patients à haut risque métabolique
4. Anti-androgènes au besoin
5. Bilan: Prolactine, TSH, FSH, LH, Estradiol, Androgènes, bHCG

CMAJ 2024; 196(3): E85-E94

15

Approche thérapeutique-SOPK et Fertilité

1. Soins de première ligne- Essai de 6-12 mois si <35 ans
 - › Réduction du poids
 - Perte de poids de 5-10%
 - Réduit le risque de : perte premier trimestre, retard de croissance intra utérin, accouchement prématuré, et césarienne
 - › Metformine, létrozole
2. Référence à une Clinique de fertilité
 - › Létrozole, gonadotrophines, “drilling” ovarien
3. Dépistage de toutes patientes SOPK sans diabète avec OGTT de 75 g

CMAJ 2024; 196(3): E85-E94
OGTT : oral glucose tolerance test

16

Approche pharmacologique avec agents anti-obésité

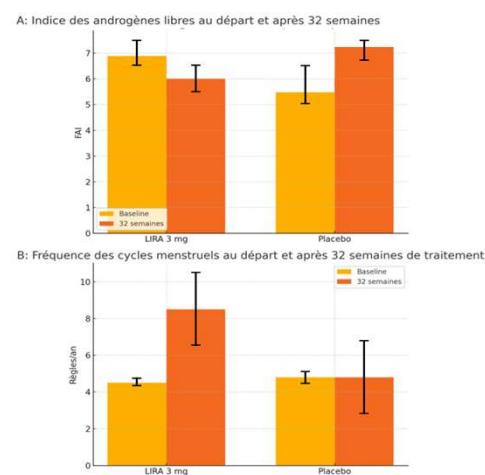
- › Les études ont démontré que l'utilisation des agonistes GLP1 (vs placebo ou metformine) diminuent de façon significative le poids, l'hyperandrogénisme, l'irrégularité des menstruations et les marqueurs cardiovasculaires.
- › Le liraglutide en préconception améliore les résultats d'insémination in vitro.
- › Le sémaglutide est à présent approuvé pour utilisation pédiatrique au Canada

Liraglutide haute dose/Saxenda et SOPK

- › n = 82
- › Critères d'inclusion: 18-45 ans, SOPK critères NIH, IMC >30 kg/m²

Changement de poids depuis le début de l'étude			
Paramètre	LIRA 3 mg	Placebo	Valeur P
Nombre de sujets	44	23	
Perte de poids depuis le début			
Perte de poids moyenne (%)	5.7 ± 0.75	1.4 ± 1.09	.002
Fréquence de perte de poids ≥5%	25 (57%)	5 (22%)	.009
Fréquence de perte de poids ≥10%	13 (29.5%)	2 (8.7%)	.046

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne ± SEM. La valeur P reflète la comparaison entre LIRA 3 mg et placebo-LIRA 3 mg. Le résultat principal est en gras. Le pourcentage moyen de perte de poids est calculé à partir de la semaine 32 (poids - poids de départ) / poids de départ). LIRA = liraglutide.
Ekerd-Hirsch. LIRA 3 mg on weight and androgens in PCOS. Fertil Steril 2022.



Tirzepatide et SOPK

International Journal of Diabetes and Endocrinology
2025, Vol. 10, No. 2, pp. 37-44
<https://doi.org/10.11648/j.ijde.20251002.12>



Research Article

Role of Tirzepatide in Obesity Management Among Women with Polycystic Ovary Syndrome

Jannatul Ferdous^{1,*}, Muhammad Mobarock Hossain², Mst Jakanta Faika³, Monowara Begum⁴, Samira Mahjabeen⁵, Iffat Ara Jahan⁶, Mahira Zehreen Khan⁷, Moktadir Mobarock Monsur Hossain⁸

Étude observationnelle rétrospective portant sur 56 femmes atteintes du SOPK

PCOS symptoms improvement

Irregular Menstrual Cycles	48	85.7%	18	32.1%	< 0.0001
Acne	38	67.9%	19	33.9%	0.0003
Weight Gain/Difficulty Losing Weight	56	100%	9	16%	< 0.0001
Insulin Resistance	45	80.4%	28	50%	0.0008

Source : Fertil Steril 2022;118:371-81.

19

Chirurgie bariatrique et SOPK

4.5.1

CR

- Les médicaments anti-obésité, y compris le liraglutide, le sémaglutide, les agonistes des récepteurs du peptide-1 de type glucagon (GLP-1) et l'orlistat, pourraient être envisagés, en plus d'une intervention active sur le mode de vie, pour la gestion du surpoids chez les adultes atteints de SOPK, conformément aux lignes directrices de la population générale.

4.9.1

CR

- La chirurgie bariatrique/métabolique pourrait être envisagée pour améliorer la perte de poids, l'hypertension, le diabète (prévention et traitement), l'hirsutisme, les cycles menstruels irréguliers, ainsi que les taux d'ovulation et de grossesse chez les femmes atteintes du SOPK.

Source : International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023.

CR: Consensus recommendations

20

CAS CLINIQUE : Andréanne, jeune femme, 19 ans



Anomalies métaboliques/Facteurs de risque cardiovasculaire:

- Diabète de type 2
- Santé reproductive/Protection de l'endomètre
- Obésité
- Hirsutisme
- Hypertension



Votre plan de traitement

- Modifications mode de vie pour perte de poids 5-10%
- Continuer Metformine
- Support psychologique
- Ajouter GLP1
- Ajouter pilule contraceptive

21

Messages clés - Diabète et SOPK chez la jeune adulte

- Le SOPK est un diagnostic clinique posé sur la base de cycles anovulatoires, d'une hyperandrogénie et d'une morphologie ovarienne polykystique à l'échographie
- La résistance à l'insuline joue un rôle central dans la pathogenèse du SOPK.
- Le SOPK peut être considéré comme faisant partie du spectre du syndrome métabolique et confère un risque élevé de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2.
- Le traitement du SOPK consiste en une combinaison d'interventions pharmacologiques et non pharmacologiques, et doit être individualisé en fonction des préférences de la patiente, de ses symptômes et de son désir de fertilité.
- Rôle grandissant des agents pharmacologiques pour la perte de poids

22



MÉDECINS
FRANCOPHONES
DU CANADA



Isabelle, 45 ans: diabète type 2 de novo

23

CAS CLINIQUE : Isabelle, mère d'Andréanne, 45 ans

Description sommaire



- › Consulte pour polyurie, polydipsie, fatigue
- › Médications : Aucune
- › TA = 134/80
- › IMC = 33
- › A1c : 7,8%

Diagnostic :

- › Diabète de type 2 de novo
- › Dyslipidémie
- › Obésité

A1c : hémoglobine glyquée

24

Q3. VRAI OU FAUX

VRAI OU FAUX

La durée du diabète peut avoir un impact sur la possibilité de rémission du diabète

La rémission du diabète est définie comme une glycémie normale suite à la prise d'un GLP1

Une perte de 5 % à 10 % du poids peut améliorer la sensibilité à l'insuline et la maîtrise de la glycémie

Tous les agonistes GLP1 et GLP1-GIP ont une puissance semblable vis-à-vis de la perte de poids et la gestion glycémique

25

Q3. VRAI OU FAUX

VRAI OU FAUX

La durée du diabète peut avoir un impact sur la possibilité de rémission du diabète

VRAI

La rémission du diabète est définie comme une glycémie normale suite à la prise d'un GLP1

FAUX

Une perte de 5 % à 10 % du poids peut améliorer la sensibilité à l'insuline et la maîtrise de la glycémie

VRAI

Tous les agonistes GLP1 et GLP1-GIP ont une puissance semblable vis-à-vis de la perte de poids et la gestion glycémique

FAUX

26

Q4. Quel serait votre prochain geste clinique?



A

Référer Isabelle à une diététiste

B

Parler de la possibilité de rémission du diabète avec Isabelle

C

Ajouter de la metformine

D

Débuter un agoniste GLP-1/GIP ou agoniste du GLP-1

E

Demander la permission de parler de son poids

27

Q4. Quel serait votre prochain geste clinique?



A

Référer Isabelle à une diététiste

B

Parler de la possibilité de rémission du diabète avec Isabelle

C

Ajouter de la metformine

D

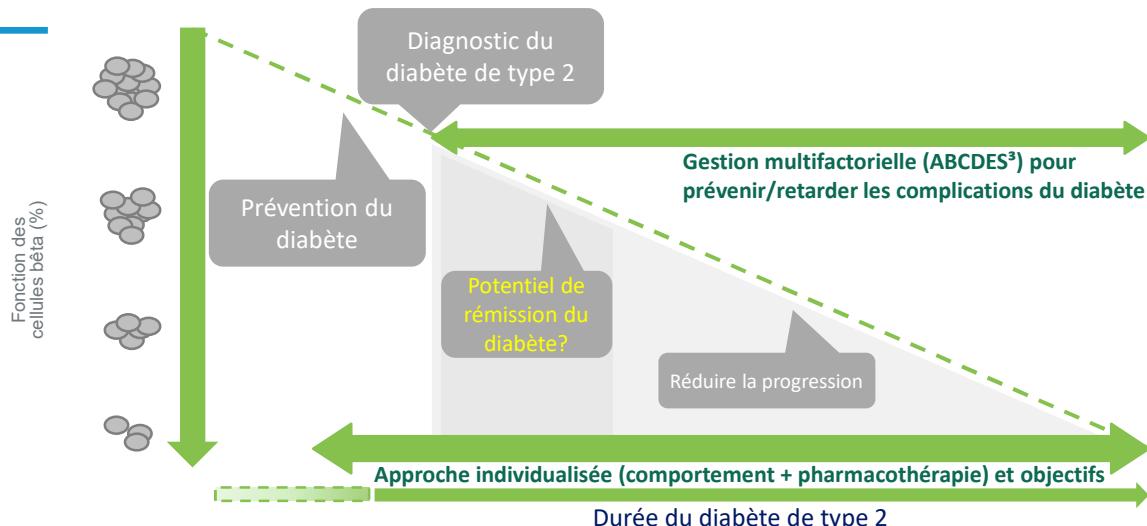
Débuter un agoniste GLP-1/GIP ou agoniste du GLP-1

E

Demander la permission de parler de son poids

28

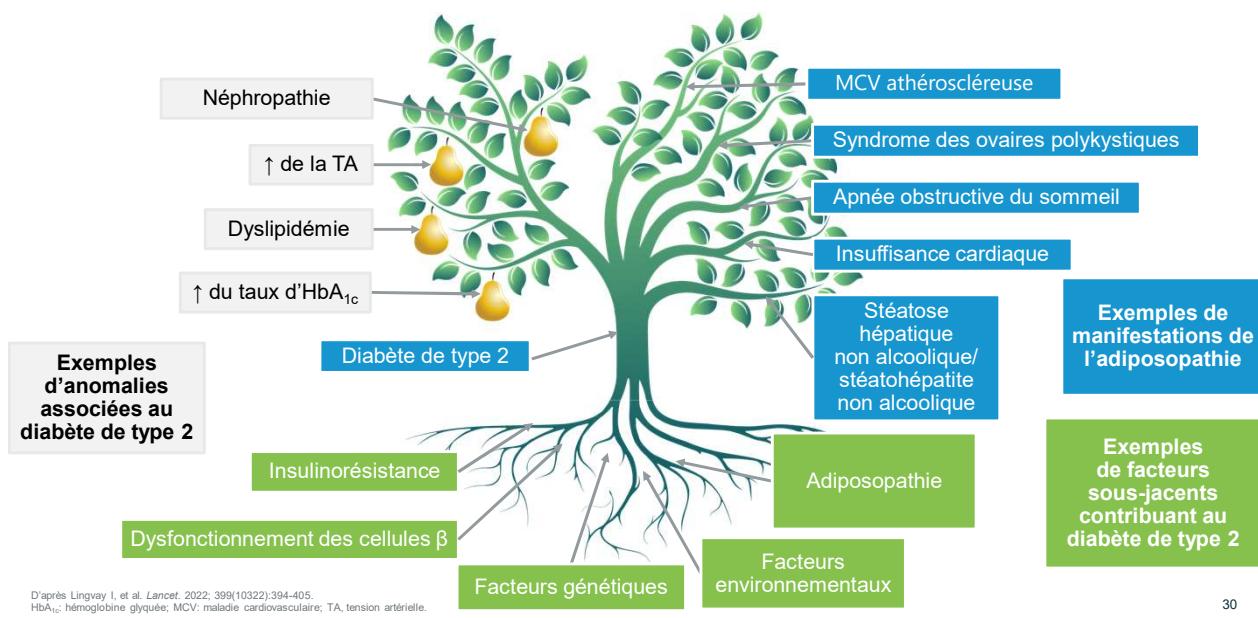
Objectifs potentiels et approches pour le diabète de type 2



Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group, Jin S, Bajaj HS, Brazeau A-S, Champagne J, MacDonald B, Mackay D, Reichert S, Vallis M, On behalf of the Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee, Bajaj HS, Gilbert J, Houlden R, Kim J, MacDonald B, Mackay D, Mansell K, Rabi D, Sherifali D, Remission of Type 2 Diabetes: User's Guide, Canadian Journal of Diabetes (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2022.10.005>.

29

Racines pathologiques du diabète de type 2 : Métaphore horticole



30

Modifications du mode de vie associées à des bienfaits dans les cas de DT2

Alimentation

- Diminution de l'apport en glucides/aliments à faible indice glycémique privilégiés¹
- Régime alimentaire équilibré à teneur réduite en calories et apport adéquat en micronutriments, en respectant le rythme circadien (c.-à-d. ne pas manger quand l'heure du coucher approche)²⁻¹¹

Activité physique

- Réduction du temps passé en position assise¹²⁻¹⁵
- Tranches d'exercice – petites périodes d'activité chaque fois que c'est possible¹⁶
- Activité physique après les repas¹⁷

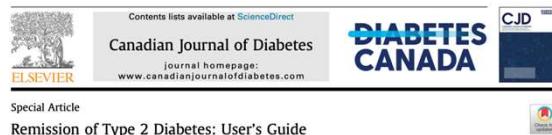
Une amélioration du sommeil a également été associée à des bienfaits¹⁸⁻²¹

DT2, diabète de type 2.

1. D'après Sievenpiper JL, et al. *Can J Diabetes*. 2018; 42:S64–S79; 2. Patterson RE, et al. *Ann Rev Nutr*. 2017; 37(1):371–93; 3. Farshchi HR, et al. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(1):16–24; 4. Poggiogalle E, et al. *Metabolism*. 2018; 84:11–27; 5. Jamshed H, et al. *Nutrients*. 2019; 11:1234; 6. Peeke PM, et al. *Nutr Diabetes*. 2021; 11:6; 7. Oosterman JE, et al. *Endocrinology* 2020; 161:bqaa180; 8. Bonnet JP, et al. *Obesity* (Silver Spring) 2020; 28:1098–109; 9. Gu C, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105:2789–802; 10. Hutchinson AT, et al. *Obesity* (Silver Spring). 2019; 27:724–732; 11. Liu D, et al. *N Engl J Med*. 2022; 386:1495–504; 12. Dempsey PC, et al. *Diabetes Care*. 2016; 39:964–72; 13. Duvivier BM, et al. *Diabetologia*. 2016; 60:490–8; 14. Winkler EA, et al. *Med Sci Sports Exerc*. 2018; 50(3):516–24; 15. Dempsey PC, et al. *Curr Diab Rep*. 2016; 16(11):114; 16. Francois ME, et al. *Diabetologia*. 2014; 57(7):1437–45; 17. Colberg SR, et al. *J Am Med Dir Assoc*. 2009; 10(6):394–7; 18. Mesarwi O, et al. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013; 42(3):617–34; 19. Donga E, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(6):2963–8; 20. Antza C, et al. *J Endocrinol*. 2021; 252(2):125–141; 21. Koren D, et al. *Metabolism*. 2018; 84:67–75.

31

Terminologie et définition de Diabète Canada



- Rémission du diabète de type 2 : pas de traitement anti-hyperglycémiants pendant au moins 3 mois consécutifs et atteinte d'un seuil d'A1C tel que défini ci-dessous.

Catégories de rémission :

- A1C <6.0% : rémission à un taux de glucose normal
- A1C 6.0% à 6.4% : rémission vers le prédiabète
- Rechute du diabète de type 2 (A1C ultérieur \geq 6.5%)

32

Critères favorables à une rémission du diabète de type 2

La rémission du diabète de type 2 est possible pour certaines personnes: obtention d'un taux d'A1C dans l'intervalle de non-diabète après l'arrêt des médicaments anti-hyperglycémiants .

La rémission est plus probable pour les individus :

- › diagnostiqués avec un diabète de type 2 depuis peu de temps (< de 6 ans)
- › qui souffrent de surpoids ou d'obésité et qui sont capables et désireux de perdre du poids
- › dont la glycémie n'est pas trop élevée
- › qui ne prennent pas d'insuline

L'arrêt de certains médicaments anti-hyperglycémiants dont les effets bénéfiques sur la réduction des complications cardiaques et/ou rénales ont été démontrés, peut ne pas être recommandé aux personnes atteintes de diabète de type 2 qui ont des antécédents de maladies cardiovasculaires et/ou rénales.

33

Discussions sur la rémission du diabète de type 2

Conseils de gestion

Les trois options suivantes sont les plus probantes en matière de rémission :

1. Chirurgie Bariatrique

Référer à un programme de chirurgie bariatrique

2. Diète hypocalorique supervisée et augmentation de l'activité physique pour le maintien de la perte de poids

Envisager de référer le patient vers une équipe de soins du diabète (les soins doivent inclure la réduction ou l'arrêt en temps voulu des médicaments antihyperglycémiants existants).

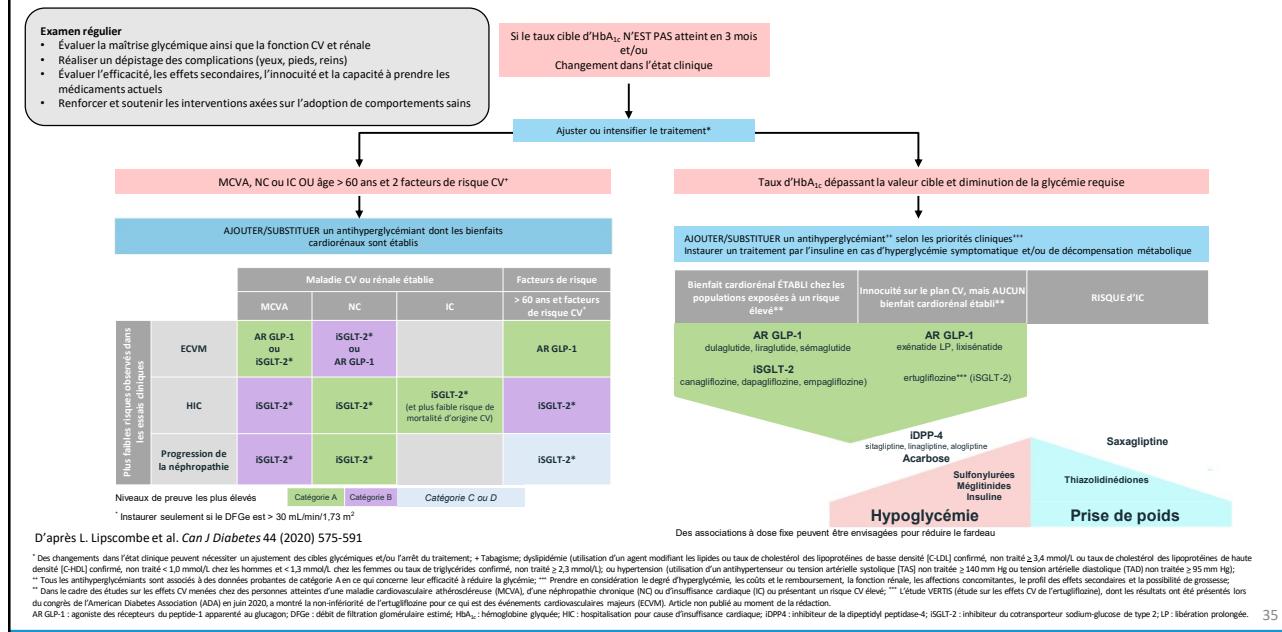
3. Programme d'exercices structurés (240 à 420 min/semaine réparties sur 5 jours par semaine) combiné à un régime alimentaire pauvre en calories.

- Soutenir la capacité, l'opportunité et la motivation de l'individu à changer, en s'appuyant sur des preuves de changement de comportement.
- L'effort peut ne pas aboutir au résultat escompté (c'est-à-dire la rémission). Le poids et la capacité à obtenir et à maintenir une rémission ne doivent pas être assimilés à l'estime de soi.

Source : Can J Diabetes 46 (2022) 762–774

34

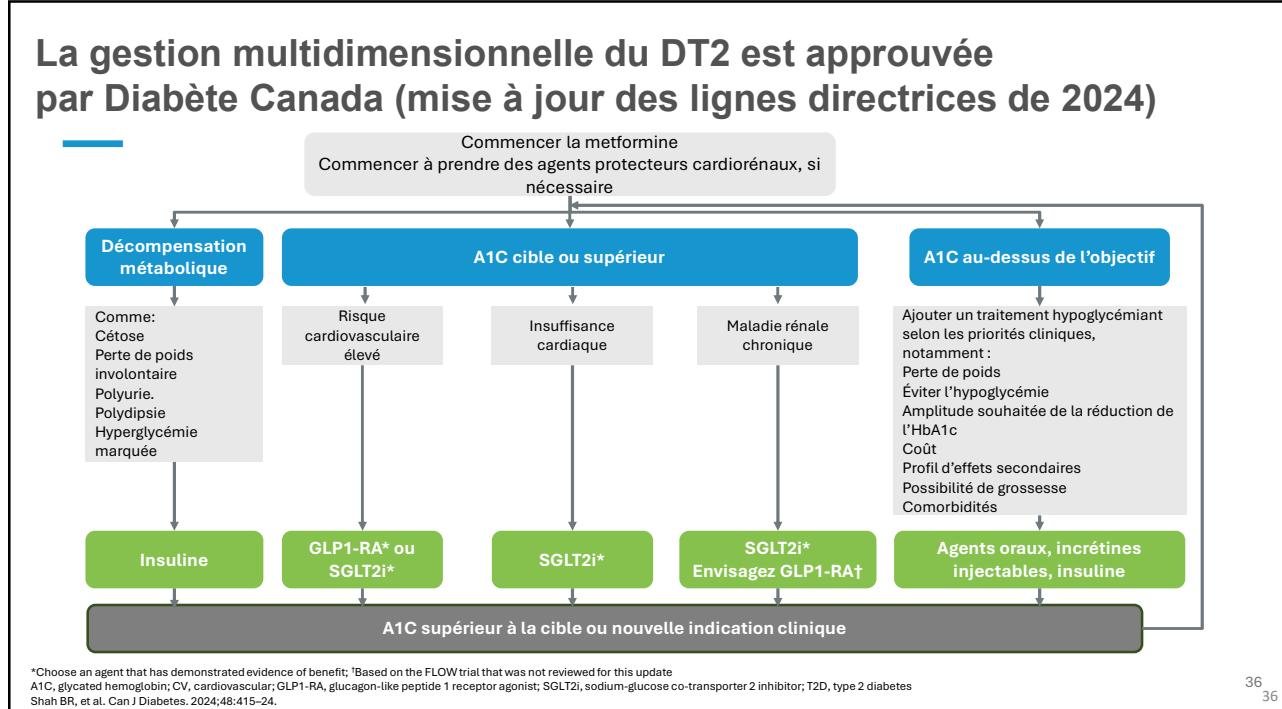
Lignes directrices: Ajuster ou intensifier le traitement du diabète de type 2



D'après L. Lipscombe et al. *Can J Diabetes* 44 (2020) 575-591

35

La gestion multidimensionnelle du DT2 est approuvée par Diabète Canada (mise à jour des lignes directrices de 2024)



36
36

Objectifs de perte de poids

Les lignes directrices thérapeutiques du Canada tiennent compte des objectifs de glycémie ($\leq 7,0\%$) et de perte de poids (5 % - 15 %) dans la prise en charge du DT2¹⁻³.

5% - 10%

Recommandations de Diabète Canada

« ... une perte de 5 % à 10 % du poids corporel initial peut améliorer la sensibilité à l'insuline, la maîtrise de la glycémie et la tension artérielle. »

7% - 15%

Recommandations d'Obésité Canada

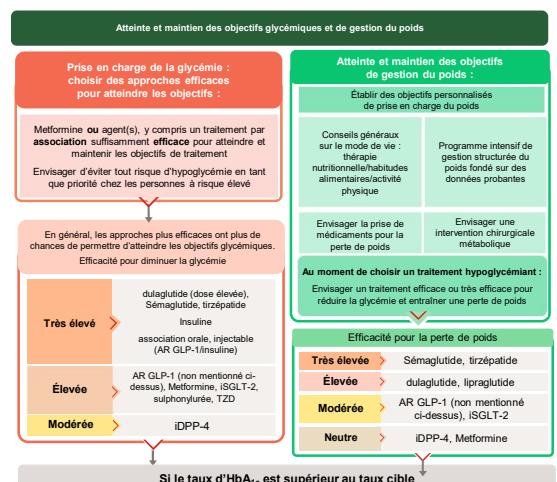
« Les adultes vivant avec l'obésité et atteints de diabète de type 2 devraient envisager de modifier radicalement leur hygiène de vie et viser une perte de poids de 7 % à 15 % pour favoriser la rémission du diabète et réduire l'incidence de la néphropathie, de l'AOS et de la dépression. »

AOS : apnée obstructive du sommeil

1. Imran et al. *Can J Diabetes* 2018;42 Suppl 1:S42-S46;
2. Wharton et al. *Can J Diabetes* 2018;42 Suppl 1:S124-S129;
3. Wharton et al. *CMAJ* 2020; 192 (31) E875-E891;

37

Recommandations relatives au traitement antihyperglycémiant chez les patients atteints de DT2 ; Rapport consensuel de l'ADA/EASD de 2022



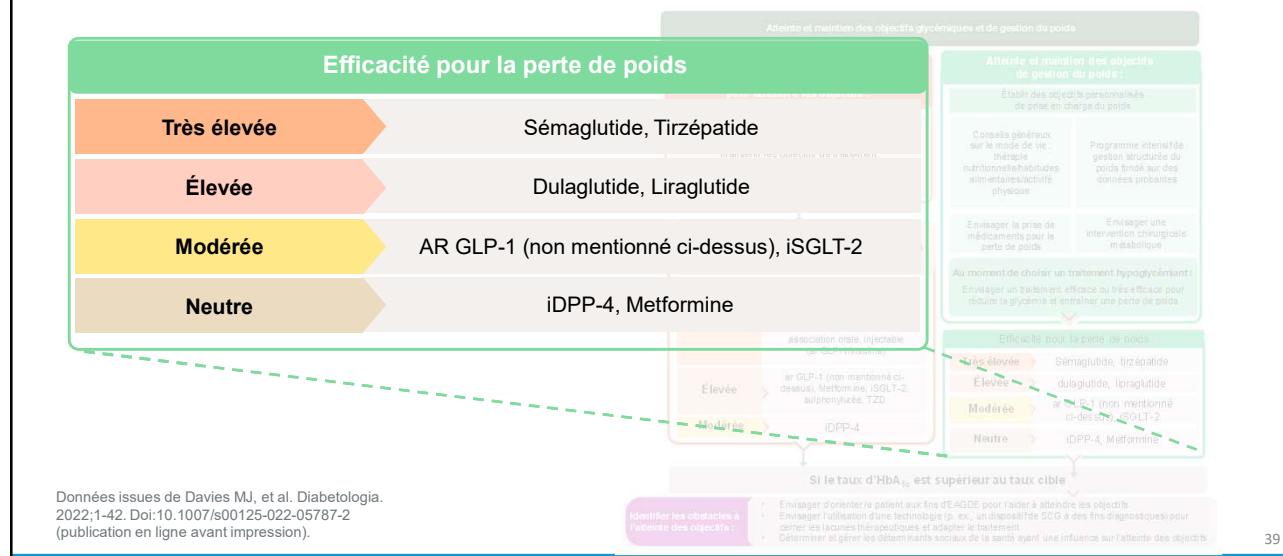
Données issues de Davies MJ, et al. *Diabetologia*. 2022;1-42. DOI:10.1007/s00125-022-05787-2 (publication en ligne avant impression).

Identifier les obstacles à l'atteinte des objectifs :

- Envisager d'orienter le patient aux fins d'EAGDE pour l'aider à atteindre les objectifs
- Envisager l'utilisation d'une technologie (p. ex., un dispositif de SCG à des fins diagnostiques) pour cerner les lacunes thérapeutiques et adapter le traitement
- Déterminer et gérer les déterminants sociaux de la santé ayant une influence sur l'atteinte des objectifs

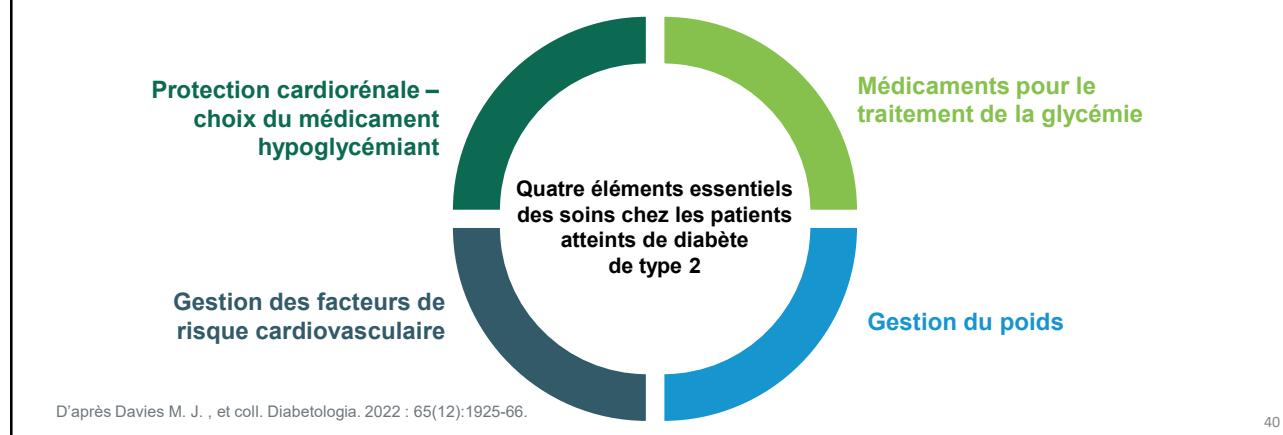
38

Recommandations relatives au traitement antihyperglycémiant chez les patients atteints de DT2 ; Rapport consensuel de l'ADA/EASD de 2022



Gestion du poids : Reconnue par les experts comme un élément fondamental des soins dans le cas du diabète

Selon un rapport consensuel sur le traitement de l'hyperglycémie publié par l'American Diabetes Association (ADA) et la European Association for the Study of Diabetes (EASD) en 2022 :



Messages clés – Diabète type 2 de Novo (âge moyen)

- Il y a possibilité de rémission du diabète avec modifications de mode de vie soutenues surtout tôt dans le diagnostic du diabète
- La perte de poids est considérée un élément fondamental des soins dans le cas du diabète de type 2
- Pharmacothérapie à privilégier est celle qui mène à une perte de poids, notamment agonistes GLP1 ou agonistes GIP/GLP1 ou iSGLT2

41



m MÉDECINS
FRANCOPHONES
DU CANADA

**Michel, 65 ans:
diabète et obésité**

42

CAS CLINIQUE : Michel, le fils, 65 ans



Diabète de type 2 depuis 10 ans

- › Obésité de longue date malgré de nombreuses visites à une nutritionniste.
- › Il a récemment rencontré un spécialiste qui lui a suggéré de perdre du poids pour du « gras sur le foie ». Il ne comprend pas car il ne boit pas d'alcool.
- › Il fait un peu d'exercice depuis une angioplastie coronarienne il y a 3 ans.
- › Son diabète « ne va pas si mal » avec de la metformine 850 mg bid et gliclazide MR 30 mg die.

43

CAS CLINIQUE : Michel, le fils, 65 ans



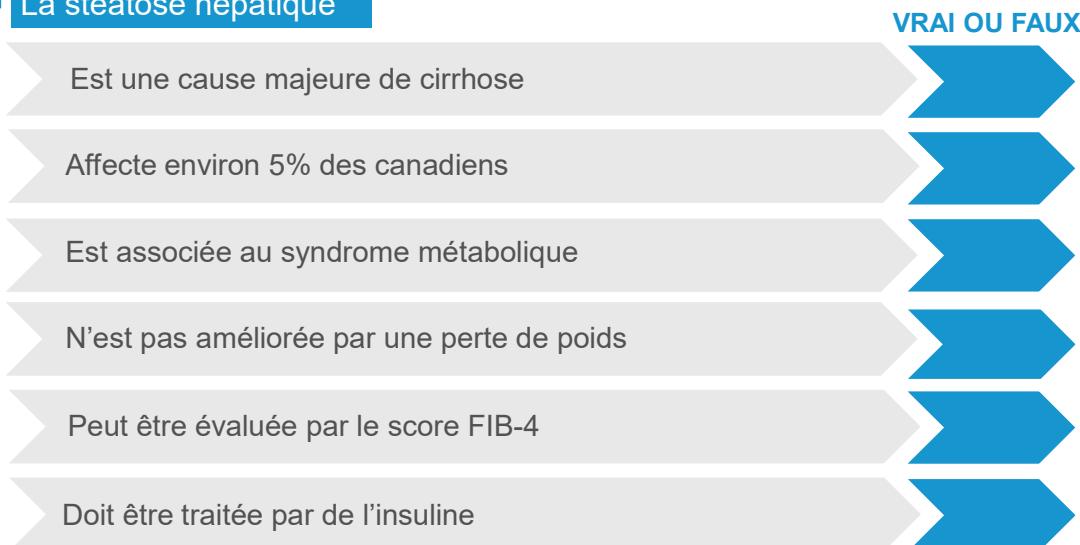
Évaluation clinique

- › 107 kilos, IMC 38.2
- › TA 123/78
- › Obésité viscérale, hépatomégalie légère
- › Réduction de la vibration aux membres inférieurs
- › TA 123/78
- › A1c 7.4%, ALT 78
- › LDL 1.3 mmol/L, fonction rénale normale

44

Q5. VRAI OU FAUX

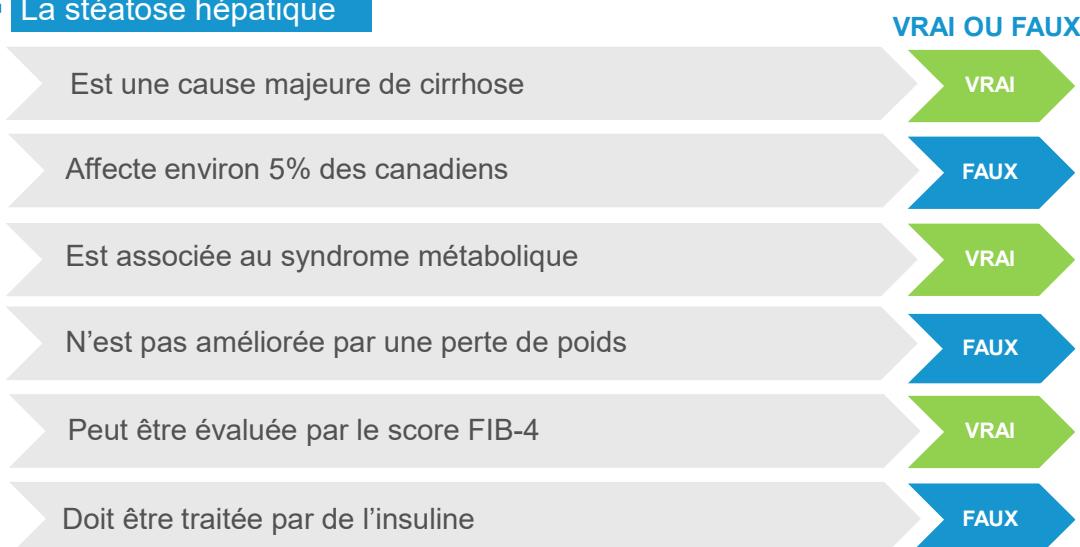
— La stéatose hépatique



45

Q5. VRAI OU FAUX

— La stéatose hépatique



46

Source: Canadian Liver Journal 5.1 2022

Q6. Quel serait votre prochain geste clinique?



A

Référer Michel à une diététiste

B

Augmenter le gliclazide MR à 60 mg

C

Ajouter de la pioglitazone 30 mg die

D

Débuter un agoniste GLP-1/GIP ou agoniste du GLP-1

E

Débuter un inhibiteur du SGLT-2

Source: Canadian Liver Journal 5.1 2022

47

Q6. Quel serait votre prochain geste clinique?



A

Référer Michel à une diététiste

B

Augmenter le gliclazide MR à 60 mg

C

Ajouter de la pioglitazone 30 mg die

D

Débuter un agoniste GLP-1/GIP ou agoniste du GLP-1

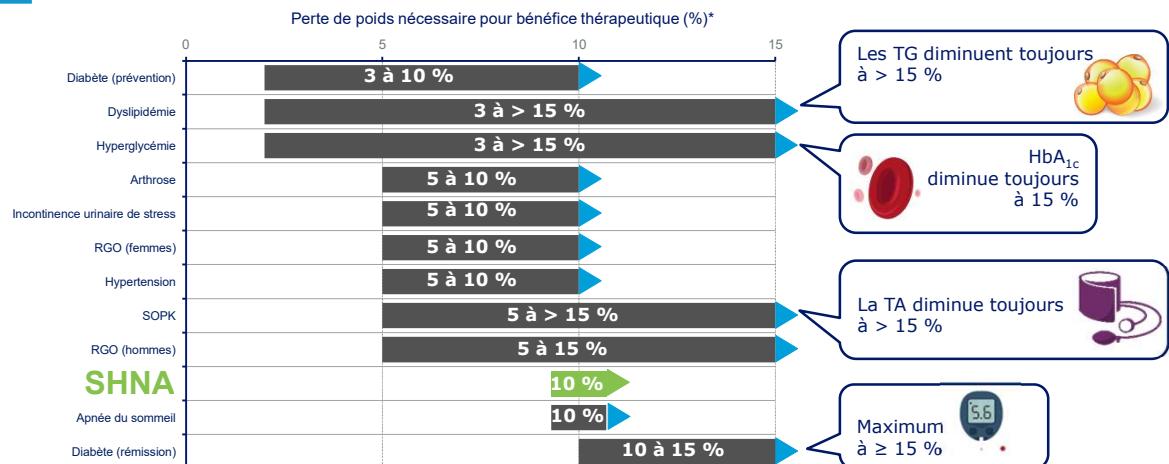
E

Débuter un inhibiteur du SGLT-2

Source: Canadian Liver Journal 5.1 2022

48

Quelle est la perte de poids nécessaire pour améliorer les complications liées à l'obésité?



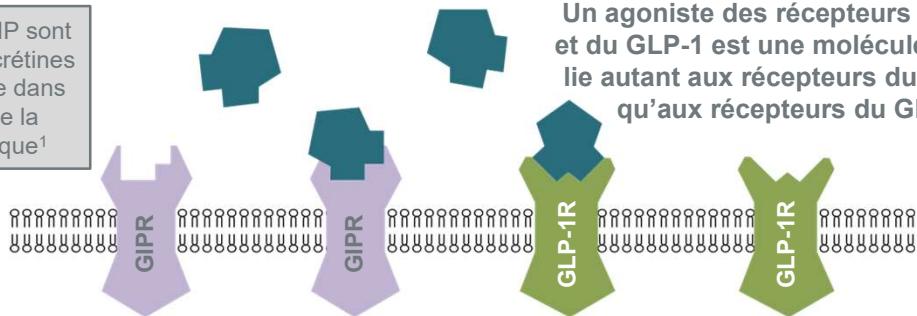
*Le graphique affiche les plages de perte de poids examinées lors des études (impact de > 10 % de poids sur la SHNA et les symptômes d'apnée du sommeil n'a pas été signalé). TA, tension artérielle; RGO, reflux gastro-œsophagien pathologique; SHNA, stéatose hépatique non alcoolique; SOPK, syndrome des ovaires polykystiques; TG, triglycérides. D'après : AACE/ACE Obesity CPG, *Endocr Pract.* 2016;22(Suppl 3); Cefalu et coll. *Diabetes Care* 2015;38:1567-82; Lean et coll. *Lancet* 2018;391:541-51; Hannah et Harrison. *Clin Liver Dis* 2016;20:339-50.

49

Un nouvel agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP

Le GLP-1 et le GIP sont des hormones incrétines qui jouent un rôle dans la régulation de la santé métabolique¹

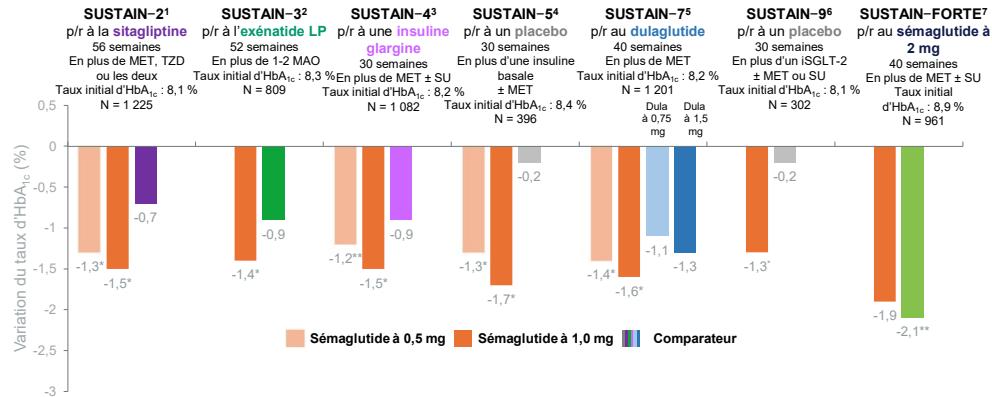
Un agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 est une molécule qui se lie autant aux récepteurs du GLP-1 qu'aux récepteurs du GIP²



Le tirzépatide est le premier agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 à être approuvé au Canada³

GIP, peptide insulinoépigastrique dépendant du glucose; GIPR, récepteur du peptide insulinoépigastrique dépendant du glucose; GLP-1, peptide-1 apparenté au glucagon; GLP-1R, récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon.
 1. Drucker DJ, et al. *Diabetologia*. 2023;66(10):1765-79. 2. Skow MA, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(9):847-54.
 3. Monographie de TIRZÉPATIDE. Eli Lilly Canada Inc. 1^{er} novembre 2023.

Études SUSTAIN: Sémaglutide et HbA1c



* p < 0,0001 p/r au comparateur; ** p < 0,01 p/r au comparateur; † p < 0,01, sémaglutide à 0,5 mg p/r au dulaglutide à 0,75 mg; ‡ p < 0,001, sémaglutide à 1,0 mg p/r au dulaglutide à 1,5 mg

Méthodologie statistique décrite dans les notes du conférencier

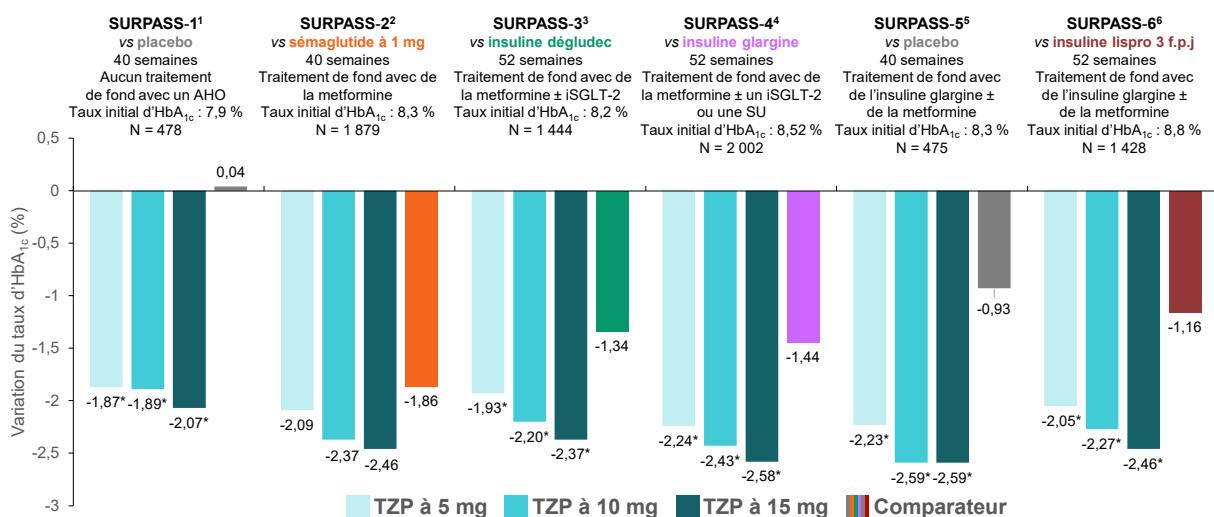
DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4; DT2 : diabète de type 2; Dula : dulaglutide; HbA_{1c} : hémostoglobine glyquée; LP : libération prolongée; MAO : médicament antiglycémiant oral; MET : metformine; SU : sulfonylurée; T2D : thiazolidinédone

Références : 1. Frits JP, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:341-54; 2. Ahmann AJ, et al. Diabetes Care. 2018;41:258-66; 3. Aroda VR, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:355-66;

4. Rodbard HW, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(6):2291-301; 5. Pratley RE, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6:273-86; 6. Zinman B, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):356-367; 7. Frits JP, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Sep;9(9):563-574.

Illustration composite d'après Novo Nordisk Canada. Monographie de ROZEMPIK®. 15 mars 2024.

SURPASS-1 à SURPASS-6 : Tirzepatide et HbA1c



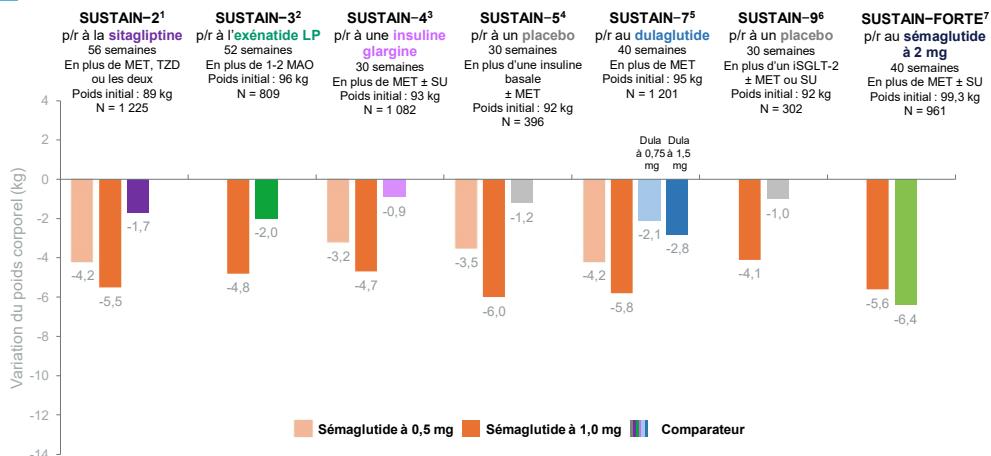
* Tous statistiquement significatifs par rapport au comparateur; résultats pour la variable défficacité

AHO : antihyperglycémiant oral; HbA_{1c} : hémostoglobine glyquée; ISGLT-2 : inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2; SU : sulfonylurée; TZP : tirzépatide.

1. Rosenstock J, et al. Lancet. 2021; 398(10265):143-55; 2. Frits JP, et al. N Engl J Med. 2021;385(6):503-15; 3. Ludvik B, et al. Lancet. 2021;398(10260):583-98;

4. Del Prato S, et al. Lancet. 2021;398(10313):1811-24; 5. Dahl D, et al. JAMA. 2022;327(8):534-45; 6. Rosenstock J, et al. JAMA. 2023;330(17):1631-40.

Etudes SUSTAIN: Sémaglutide et poids



La monographie n'indique pas la signification statistique de ces analyses; dans les études initiales, selon une méthodologie différente, toutes les comparaisons avaient une valeur $p < 0,05$ p/r au comparateur; la méthodologie statistique est décrite dans les notes du conférencier.

DT2 : diabète de type 2; GLP-1 : peptide-1 apparenté au glucagon; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; LP : libération prolongée; MAO : médicament antidiabétique oral; MET : metformine; SU : sulfonylurée; TZD : thiazolidinédone

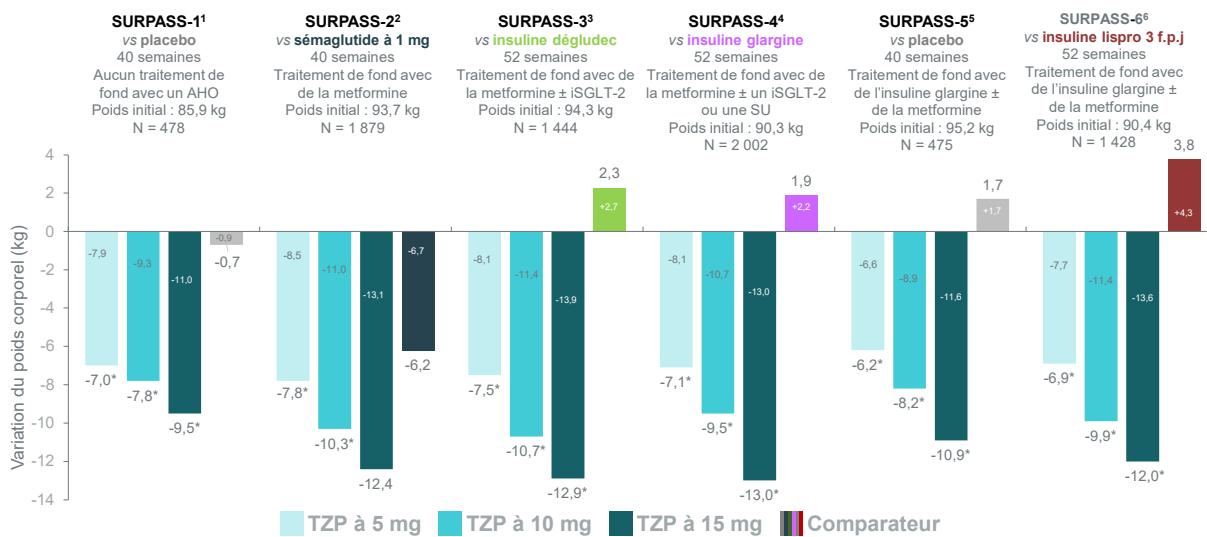
Références d'origine : 1. Ahrén B, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:341-54; 2. Ahmann AJ, et al. *Diabetes Care.* 2018;41:258-66; 3. Aroda VR, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:355-66;

4. Rocbard HW, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291-301; 5. Pratley R, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:275-86; 6. Zinman B, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356-367. 7. Frias et al., *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Sep;9(9):563-574.

Illustration composite d'après Novo Nordisk Canada. Monographie de POZEMPIC®. 15 mars 2024.

53

SURPASS-1 à SURPASS-6 : Tirzepatide et poids



* Statistiquement significatif par rapport au comparateur; résultats pour la véritable d'efficacité.

AHO : AHO antihypoglycémiant oral; iSGLT-2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2; SU : sulfonylurée; TZP : tirzepatide.

1. Rosenstock J, et al. *Lancet.* 2021; 398(10285):143-55; 2. Frias JP, et al. *N Engl J Med.* 2021; 385(8):503-15; 3. Ludvik B, et al. *Lancet.* 2021; 398(10300):583-98; 4. Del Prato S, et al. *Lancet.* 2021; 398(10313):1811-24; 5. Dahl D, et al. *JAMA.* 2022; 327(6):534-45; 6. Rosenstock J, et al. *JAMA.* 2023;330(17):1631-40.

La perte de poids est essentielle pour la SHNA

- › Traitements antidiabétiques suggérés (*non approuvés pour la SHNA*)
- › Agonistes GLP-1
- › Inhibiteurs du SGLT-2
- › Pioglitazone
- › Tirzepatide

SHNA : steatohepatique non alcoolique

MASH/NASH : steatohepatique associée à un dysfonctionnement métabolique

55

ORIGINAL ARTICLE

f X in e

Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis

Authors: Rohit Loomba, M.D., Mark L. Hartman, M.D., Eric J. Lawitz, M.D., Raj Vuppalanchi, M.D., Jérôme Bours M.D., Ph.D., Elisabetta Bugianesi, M.D., Ph.D., Masato Yoneda, M.D., Ph.D., for the SYNERGY-NASH Investigators^a Author Info & Affiliations

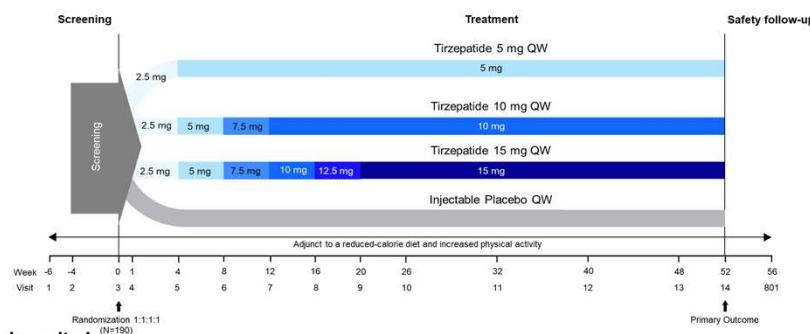
Published June 8, 2024 | N Engl J Med 2024;391:299-310 | DOI: 10.1056/NEJMoa2401943 | VOL. 391 NO. 4

Critères d'inclusion

Adultes âgés de 18 à 80 ans

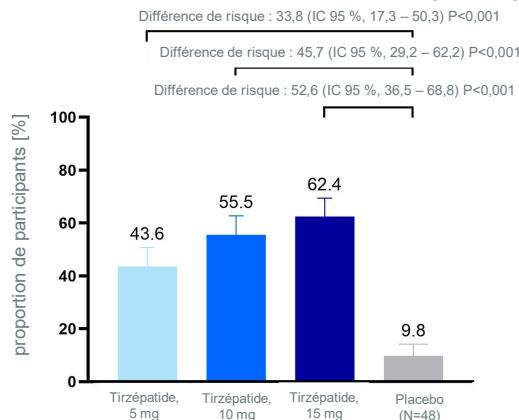
IMC ≥ 27 kg/m² et ≤ 50 kg/m² avec ou sans DT2

Diagnostic de MASH, de fibrose F2-3 et de NAS de ≥ 4 , avec point ≥ 1 pour la stéatose, le ballonnement et l'inflammation lobulaire

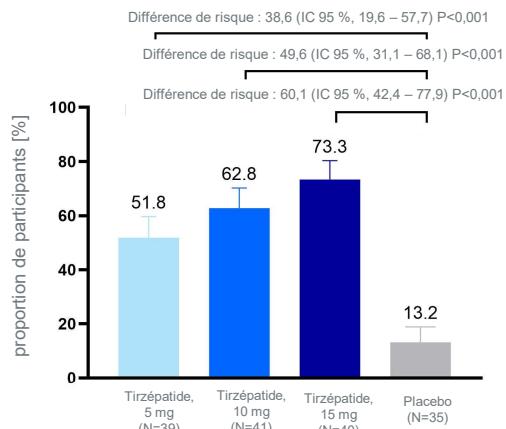


CRITÈRE PRINCIPAL : Résolution du MASH et absence d'aggravation de la fibrose

Estimand du schéma thérapeutique



Estimand d'efficacité



Les données sont des estimations ; les différences de risque avec IC à 95 % sont présentées. Les IC ne sont pas ajustés pour comparaisons multiples et ne doivent pas être utilisés pour inférer des effets définitifs du traitement. Les estimations de proportions et de différences de risque sont issues d'un modèle de régression logistique. Pour l'estimand d'efficacité, 155 participants ont complété le traitement et disposaient de biopsies hépatiques évaluables en fin de traitement.

MASH = stéatohépatite métabolique dysfonctionnelle ; N = nombre de participants dans la population analysée.

Source : Loomba R et al., N Engl J Med. 2024 Jun 8. doi: 10.1056/NEJMoa2401943

57

CAS CLINIQUE : Michel, le fils, 65 ans



Ajout de tirzépatide 15 mg sc q 7 jours, il a cessé gliclazide MR

- › Poids diminué à 95 kilos
- › ALT 44
- › A1c 6.2%
- › Il se plaint de nausées inconfortables
- › Il se demande s'il a une protection cardiovasculaire optimale

58

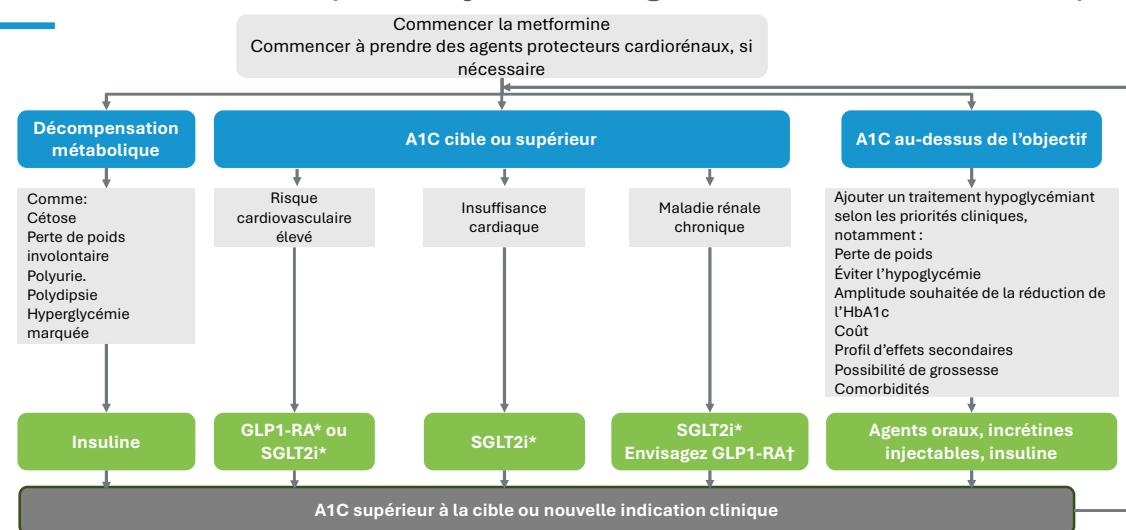
Tirzépatide : Effets indésirables les plus courants

- Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours des études cliniques étaient de nature gastro-intestinale, y compris les nausées, la diarrhée et les vomissements
- En général, ces effets étaient d'intensité légère ou modérée
- Les effets indésirables de nature gastro-intestinale (4,2 %) ont été les raisons les plus fréquentes de l'abandon du traitement
- Cas rapportés: pancréatites, rétinopathie diabétique, cholécystites

Monographie de PrMOUNJARO®. Eli Lilly Canada Inc. 1er novembre 2023.

59

La gestion multidimensionnelle du DT2 est approuvée par Diabète Canada (mise à jour des lignes directrices de 2024)



*Choose an agent that has demonstrated evidence of benefit; †Based on the FLOW trial that was not reviewed for this update
A1C, glycated hemoglobin; CV, cardiovascular; GLP1-RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; T2D, type 2 diabetes
Shah BR, et al. Can J Diabetes. 2024;48:415-24.

60
60

Tirzépatide et protection cardiovasculaire: SURPASS-CVOT^{1,2}

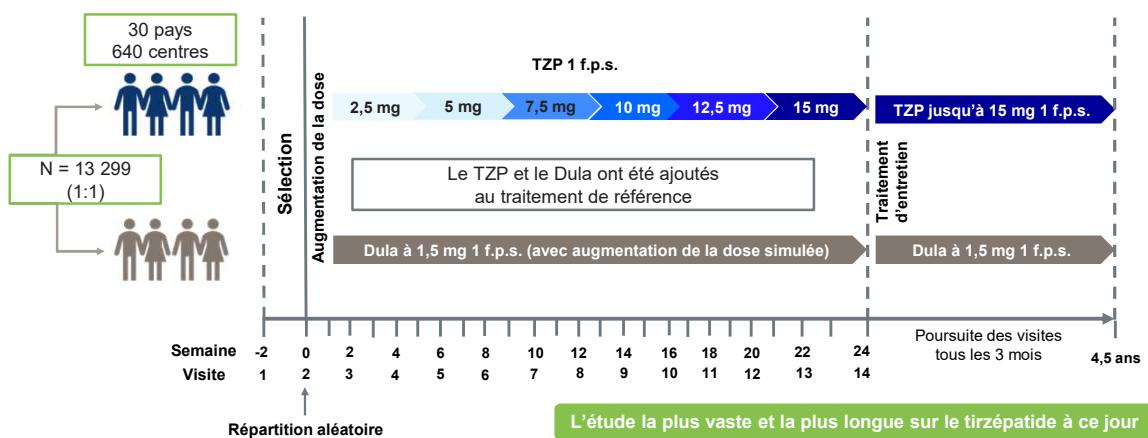
Sujets (N = 12 500) :

- › DT2
 - › MCV confirmée
 - › Taux d'HbA_{1c} ≥ 7,0 % et ≤ 10,5 %
 - › IMC ≥ 25 kg/m²
 - › Aucun événement CV majeur au cours des 60 derniers jours ni traitement de revascularisation prévu
 - › **Interventions:** Dulaglutide (AR GLP-1 avec une protection CV éprouvée³) ou tirzépatide
 - › **Paramètre d'évaluation principal:** Temps écoulé avant un décès d'origine CV, un IM ou un AVC

AR GLP-1, agoniste des récepteurs du peptide-1 appartenant au glucagon; CV, cardiovasculaire; CVOT, cardiovascular outcome trial (étude sur les effets cardiovasculaires); DT2, diabète de type 2; EECV, étude sur les effets cardiovasculaires; HbA_{1c}, hémostoglobine glyquée; IC, intervalle de confiance; IM, infarctus du myocarde; IMC, indice de masse corporelle; MCV, maladie cardiovasculaire; MCV, étude sur les paramètres cardiovasculaires 1. Nichols SJ, et al. *Am Heart J*. 2023;267:1-12. Identifiant de ClinicalTrials.gov: NCT02554533; 3. Gerstein HC, et al. *Lancet*. 2019;394:1033;121-130.

Plan de l'étude

Étude axée sur la survenue d'événements, à répartition aléatoire, à double insu, avec comparateur actif et avec groupes parallèles

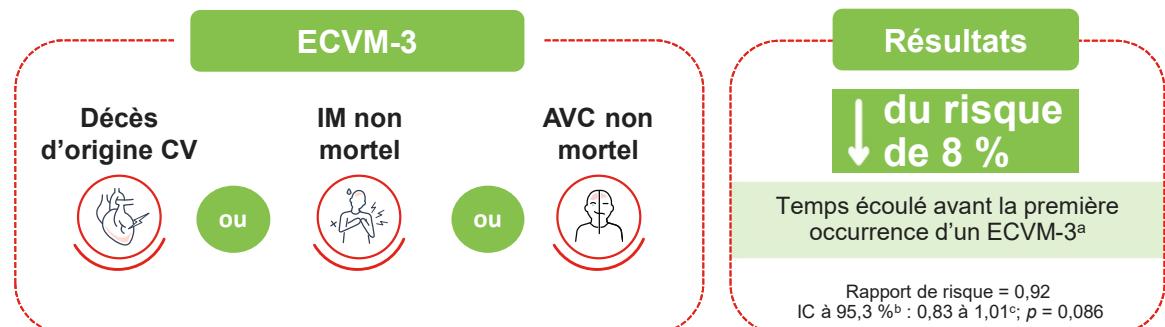


1 f.p.s. : une fois par semaine; Dula : dulaglutide; EECV : étude sur les événements cardiovasculaires; N : nombre de personnes; TZP : tirzépatide. Nicholls SJ, et al. *Am Heart J.* 2024;267:1-11.

Information confidentielle de l'entreprise.

Le tirzépatide a entraîné un taux d'ECVM-3 non inférieur par rapport au dulaglutide

Paramètre d'évaluation principal



Le tirzépatide démontre des résultats cohérents pour les trois composantes du critère d'évaluation composite ECVM-3

^a Analyse du temps écoulé avant le premier événement à l'aide du modèle des risques proportionnels de Cox. ^b IC à 95,3 % déclaré en raison du taux d'erreur de type 1 ajusté pour l'analyse intermédiaire de l'efficacité. ^c Limite de signification statistique de la non-infériorité < 1,05.

AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; ECVM-3 : événement cardiovasculaire majeur à 3 points; EECV : étude sur les événements cardiovasculaires; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde.

<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/trulicity-dulaglutide-demonstrates-superiority-reduction> (consulté le 31 juillet 2025).

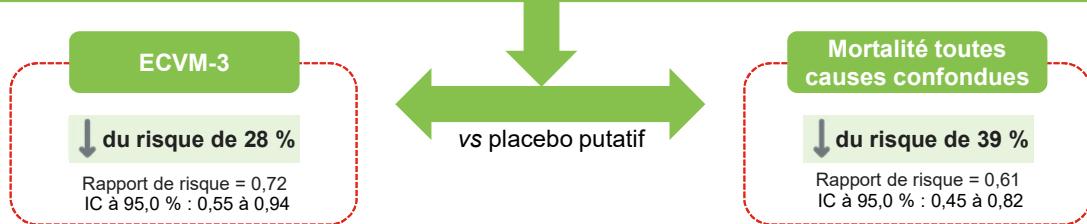
Information confidentielle de l'entreprise.
© 2025 Eli Lilly and Company

TZP vs PBO : Réduction estimée du risque CV

Il s'agit d'une étude à comparateur actif¹

La limite supérieure de l'IC pour le RR de 0,92 vs dulaglutide est de 1,01¹; en deçà de la limite de 1,05 définie par la FDA pour l'effet cardioprotecteur². Elle confirme également la supériorité du TZP par rapport au PBO putatif¹

Une analyse comparative indirecte prédéfinie des données sur les patients appariés tirées des études REWIND et SURPASS-CVOT a révélé que le TZP réduisait les risques suivants¹ :



Remarque : Cette analyse exploratoire des cohortes d'études appariées au niveau des patients ne peut remplacer les données de comparaison directe de l'étude contrôlée à répartition aléatoire.

CV : cardiovasculaire; EECV : essai sur les événements cardiovasculaires; IC : intervalle de confiance; ECVM-3 : événement cardiovasculaire majeur à 3 points; FDA : Food and Drug Administration des États-Unis; PBO : placebo; RR : rapport de risque; TZP : tirzépatide.

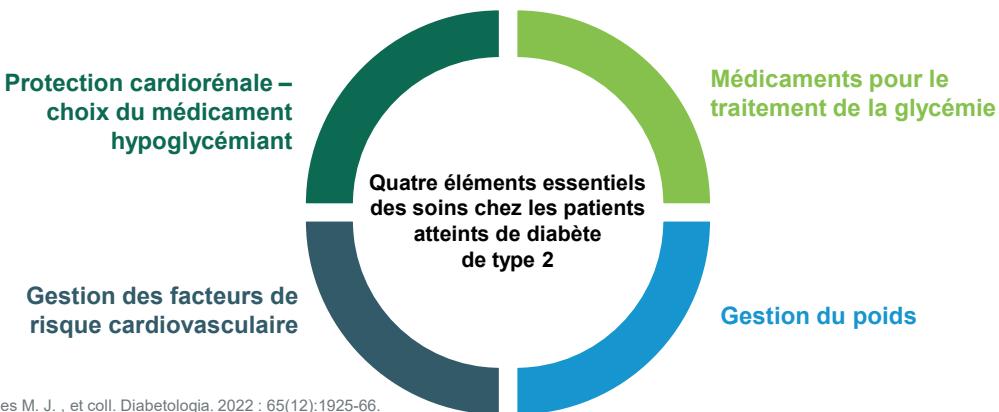
1. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/trulicity-dulaglutide-demonstrates-superiority-reduction> (consulté le 31 juillet 2025). 2. Nicholls SJ, et al. Am Heart J. 2024;267:1-11.

Information confidentielle de l'entreprise.
© 2025 Eli Lilly and Company

64

Gestion du poids : Reconnue par les experts comme un élément fondamental des soins dans le cas du diabète

Selon un rapport consensuel sur le traitement de l'hyperglycémie publié par l'American Diabetes Association (ADA) et la European Association for the Study of Diabetes (EASD) en 2022 :



D'après Davies M. J. , et coll. Diabetologia. 2022 : 65(12):1925-66.

65

MESSAGES CLÉS – Diabète et obésité (âge avancé)

- La stéatose hépatique est associée au diabète et à l'obésité
- La perte de poids est la pierre angulaire du traitement
- Seuls la pioglitazone et le sémaglutide sous-cutané ont des recommandations officielles pour la fibrose liée au MASLD.
- Les agonistes GLP-1/GIP PR ne sont pas encore inclus dans le chapitre de Diabète Canada sur le MASLD chez les patients atteints de diabète de type 2.
- Les inhibiteurs du SGLT-2 et les agonistes du GLP-1 sont les agents de choix pour la protection cardio-rénale



Eugénie, 86 ans: diabète et sarcopénie

67

CAS CLINIQUE : Eugénie, la grand-maman, 86 ans



Diabète de type 2 depuis 24 ans

- › Rx: metformine 850 mg bid, gliclazide 80 mg bid, empagliflozine 25 mg die et sémaglutide 1 mg sc q 7 jours
- › Son diabète est bien contrôlé (A1c 6.0%) mais elle présente plusieurs hypoglycémies récentes
- › Son fils Michel est inquiet. Il trouve qu'elle ne mange pas assez et qu'elle perd trop de poids. Il soupçonne un cancer.
- › Eugénie marche avec une canne car ses cuisses sont trop faibles

68

CAS CLINIQUE : Eugénie, 86 ans



Évaluation clinique

- › 68 kilos (IMC 25.7), elle pesait 82 kilos il y a 5 ans
- › TA 103/52, elle est étourdie par moment
- › RAC 26.5, DFG 48
- › LDL 0.4



69

Q7. VRAI OU FAUX :



Diabète et gériatrie

VRAI OU FAUX

Les agonistes du GLP-1 ou GLP-1/GIP ne peuvent pas être utilisés en gériatrie

Les inhibiteurs du SGLT-2 ne peuvent pas être utilisés en gériatrie

Les agonistes du GLP-1 ou GLP-1/GIP sont une cause de sarcopénie

La sarcopénie est aggravée chez les personnes diabétiques

La sarcopénie peut être traitée par de l'insuline en cas d'hyperglycémie

70

Q7. VRAI OU FAUX :

— Diabète et gériatrie

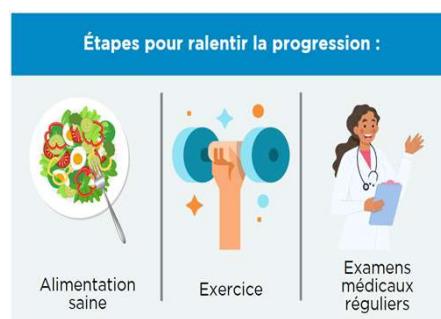
- | | VRAI OU FAUX |
|---|--------------|
| Les agonistes du GLP-1 ou GLP-1/GIP ne peuvent pas être utilisés en gériatrie | FAUX |
| Les inhibiteurs du SGLT-2 ne peuvent pas être utilisés en gériatrie | FAUX |
| Les agonistes du GLP-1 ou GLP-1/GIP sont une cause de sarcopénie | VRAI |
| La sarcopénie est aggravée chez les personnes diabétiques | VRAI |
| La sarcopénie peut être traitée par de l'insuline en cas d'hyperglycémie | VRAI |

71

Avec l'âge : Attention à la perte de la masse musculaire

— Sarcopénie

- › Débute vers 50 ans
- › Réduction de la force, démarche plus lente, perte de l'équilibre



Infographie inspirée de : <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23167-sarcopenia>

72

Q8. Quel serait votre prochain geste clinique?



A

Référer Eugénie à une diététiste.

B

Cesser le glicazide

C

Réduire la sémaglutide à 0.5 mg sc q 7 jours

D

Réduire l'empagliflozine à 10 mg die

E

Réduire les doses de statine et d'antihypertenseurs

73

Q8. Quel serait votre prochain geste clinique?



A

Référer Eugénie à une diététiste.

B

Cesser le glicazide.

C

Réduire la sémaglutide à 0.5 mg sc q 7 jours

D

Réduire l'empagliflozine à 10 mg die

E

Réduire les doses de statine et d'antihypertenseurs

74

CAS CLINIQUE : Eugénie, 86 ans



Approche clinique

- › Augmenter l'apport en protéines
- › Référer en physiothérapie pour augmenter activité physique et maintenir l'équilibre
- › Réduire les doses de sémaglutide, l'empagliflozine, la statine et les anti-hypertenseurs
- › Rassurer Michel que vous allez investiguer si la perte de poids continue

75

Cibles glycémiques chez la personne âgée

État	Indépendant a/n fonctionnel	Dépendant a/n fonctionnel	Fragile et/ou avec démence	Fin de vie
Échelle de fragilité clinique	1-3	4-5	6-8	9
Cible A1c				
Faible risque d'hypoglycémie (i.e. sans insuline ni sécrétagogue)		< 8.0%	< 8.5 %	Mesure de l'A1c non recommandée. Éviter l'hyperglycémie symptomatique et toute hypoglycémie.
Cible A1c	≤ 7.0%			
Risque élevé d'hypoglycémie (i.e. sous insuline ou sécrétagogue)		7.1-8.0 %	7.1-8.5 %	
GC				
Pré-prandial	4-7 mmol/L	5-8 mmol/L	6-9 mmol/L	Individualisée
Post-prandial	5-10 mmol/L	< 12 mmol/L	< 14 mmol/L	
Importance du confort				
Importance de la protection cardiovasculaire				
Importance du contrôle				

GC: Glycémie capillaire

Meneilly GS et coll. Can J Diabetes. 2018;42:S283-S295.

76

CAS CLINIQUE : Eugénie, 86 ans



4 mois plus tard

- › Rx: Sémaglutide 0.5 mg sc q 7 jours, Empagliflozine 10 mg die, Metformine 500 mg bid
- › 70 kilos (gain de deux kilos)
- › TA 123/72, elle n'est plus étourdie
- › Elle est plus forte mais garde sa canne par prudence
- › A1c 7.2%
- › LDL 1.4

77

MESSAGES CLÉS : Diabète et sarcopénie (patient gériatrique)

Avant de considérer le choix et la posologie des agents cardio ou néphroprotecteur (aGLP-1, iSGLT2), prendre en compte les comorbidités du patient dont :

- ✓ Perte de poids
- ✓ Incontinence
- ✓ Hypotension
- ✓ Démence
- ✓ Troubles digestifs



VOUS POUVEZ ÉVALUER ET
TÉLÉCHARGER LA PRÉSENTATION
EN SUIVANT CE QR



MERCI
de votre attention

Il nous fera plaisir de répondre à vos questions

