



# 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

## Divulcation 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.

## Présentation de la conférencière



**Dre Stavroula Christopoulos,**  
Interniste et endocrinologue  
Hôpital général juif

▼  
**Professeur adjoint**  
Université McGill

### Biais et conflits d'intérêts :

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

## 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.

5

## Voici la famille Ladouceur

Eugénie, 86 ans

Michel, 65 ans

Isabelle, 45 ans

Andréanne, 19 ans



6



**Isabelle, 45 ans:  
diabète type 2 de novo**

7

## 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

8

### 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



9

### 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



10

#### 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

11

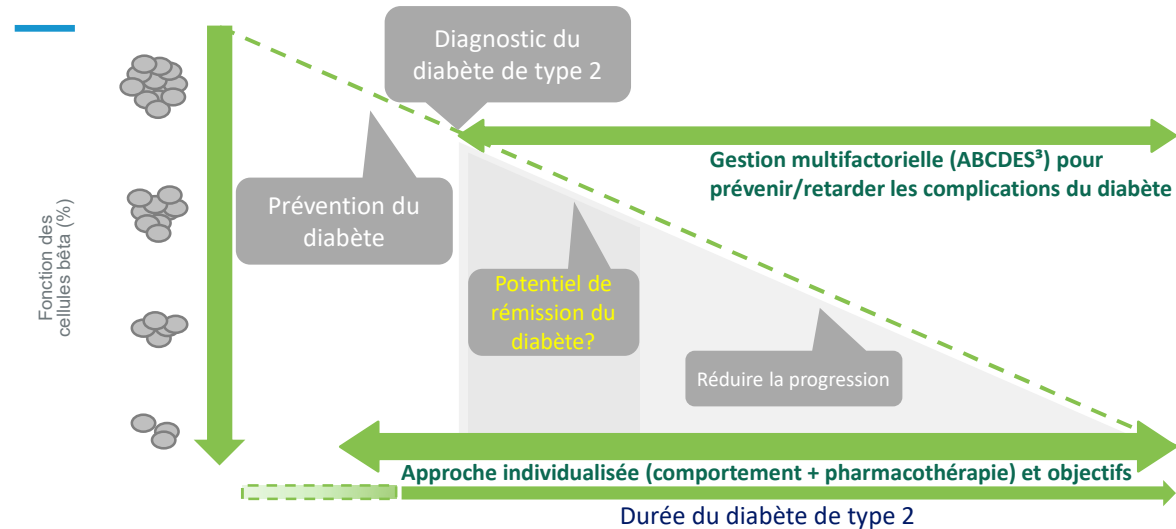
#### Q4. Quel serait votre prochain geste clinique?



- 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

12

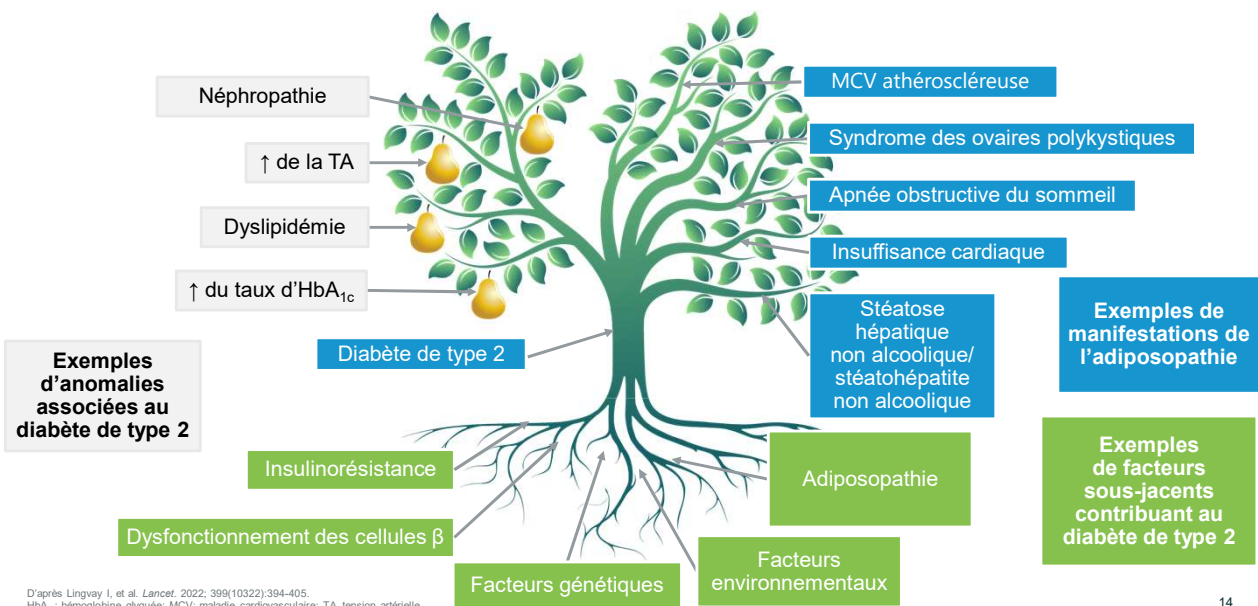
## Objectifs potentiels et approches pour le diabète de type 2



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.cjcd.2022.10.005>.

13

## Racines pathologiques du diabète de type 2 : Métaphore horticole



14

## 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 privilégiés<sup>1</sup>
- ☐ 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)<sup>2-11</sup>

### Activité physique

- ☐ Réduction du temps passé en position assise<sup>12-15</sup>
- ☐ Tranches d'exercice – petites périodes d'activité chaque fois que c'est possible<sup>16</sup>
- ☐ Activité physique après les repas<sup>17</sup>

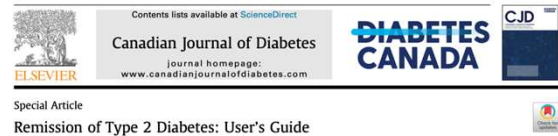
Une amélioration du sommeil a également été associée à des bienfaits<sup>18-21</sup>

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. Hutchison 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.

15

## Terminologie et définition de Diabète Canada



- › Rémission du diabète de type 2 : pas de traitement anti-hyperglycémiant 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 ≥ 6.5%)

16



## 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-hyperglycémiant.

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-hyperglycémiant 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.

17

## 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

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

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 antihyperglycémiant existants).

- 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

18

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

### Examen régulier

- Évaluer la maîtrise glycémique ainsi que la fonction CV et rénale
- Réaliser un dépistage des complications (yeux, pieds, reins)
- Évaluer l'efficacité, les effets secondaires, l'innocuité et la capacité à prendre les médicaments actuels
- Renforcer et soutenir les interventions axées sur l'adoption de comportements sains

Si le taux cible d'HbA<sub>1c</sub> N'EST PAS atteint en 3 mois  
et/ou  
Changement dans l'état clinique

Ajuster ou intensifier le traitement\*

MCVA, NC ou IC OU âge > 60 ans et 2 facteurs de risque CV\*

AJOUTER/SUBSTITUER un antihyperglycémiant dont les bienfaits cardiovasculaires sont établis

Plus faibles risques observés dans les essais cliniques	Maladie CV ou rénale établie			Facteurs de risque > 60 ans et facteurs de risque CV*
	MCVA	NC	IC	
	ECVM	AR GLP-1 ou ISGLT-2*	ISGLT-2* ou AR GLP-1	AR GLP-1
	HIC	ISGLT-2*	ISGLT-2*	ISGLT-2* (et plus faible risque de mortalité d'origine CV)
Progression de la néphropathie		ISGLT-2*	ISGLT-2*	ISGLT-2*

Niveaux de preuve les plus élevés

\* Insurer seulement si le DfGe est > 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

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

\* Des changements dans l'état clinique peuvent nécessiter un ajustement des cibles glycémiques et/ou l'arrêt du traitement; + Tabagisme; dyslipidémie (utilisation d'un agent modifiant les lipides ou taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité [C-LDL] confirmé, non traité ≥ 3,4 mmol/L ou taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité [C-HDL] confirmé, non traité < 1,0 mmol/L chez les hommes et < 1,3 mmol/L chez les femmes ou taux de triglycérides confirmé, non traité ≥ 2,3 mmol/L); ou hypertension (utilisation d'un antihypertenseur ou tension artérielle systolique [TAS] non traitée ≥ 140 mm Hg ou tension artérielle diastolique [TAD] non traitée ≥ 95 mm Hg); \*\* Tous les antihyperglycémiants sont associés à des données probantes de catégorie A en ce qui concerne leur efficacité à réduire la glycémie; \*\*\* Prendre en considération le degré d'hyperglycémie, les coûts et le remboursement, la fonction rénale, les affections concomitantes, le profil des effets secondaires et la possibilité de grossesse; \*\*\*\* Dans le cadre des études sur les effets CV menées chez des personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA), d'une néphropathie chronique (NC) ou d'insuffisance cardiaque (IC) ou présentant un risque CV élevé; \*\*\*\*\* L'étude VERTIS (étude sur les effets CV de l'ertugliflozine), dont les résultats ont été présentés lors du congrès de l'American Diabetes Association (ADA) en juin 2020, a montré la non-infériorité de l'ertugliflozine pour ce qui est des événements cardiovasculaires majeurs (ECVM). Article non publié au moment de la rédaction.

AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; DfGe : débit de filtration glomérulaire estimé; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée; HIC : hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque; IDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4; ISGLT-2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2; LP : libération prolongée.

Taux d'HbA<sub>1c</sub> dépassant la valeur cible et diminution de la glycémie requise

AJOUTER/SUBSTITUER un antihyperglycémiant\*\* selon les priorités cliniques\*\*\*  
Instaurer un traitement par l'insuline en cas d'hyperglycémie symptomatique et/ou de décompensation métabolique

Bienfait cardiovasculaire ÉTABLI chez les populations exposées à un risque élevé\*\*

AR GLP-1  
dulaglutide, liraglutide, sémaglutide  
ISGLT-2  
canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine

Innocuité sur le plan CV, mais AUCUN bienfait cardiovasculaire établi\*\*

AR GLP-1  
exénatide LP, lixénatide  
ertugliflozine\*\*\* (ISGLT-2)

RISQUE d'IC

IDPP-4  
sitagliptine, linagliptine, alogliptine  
Acarbose

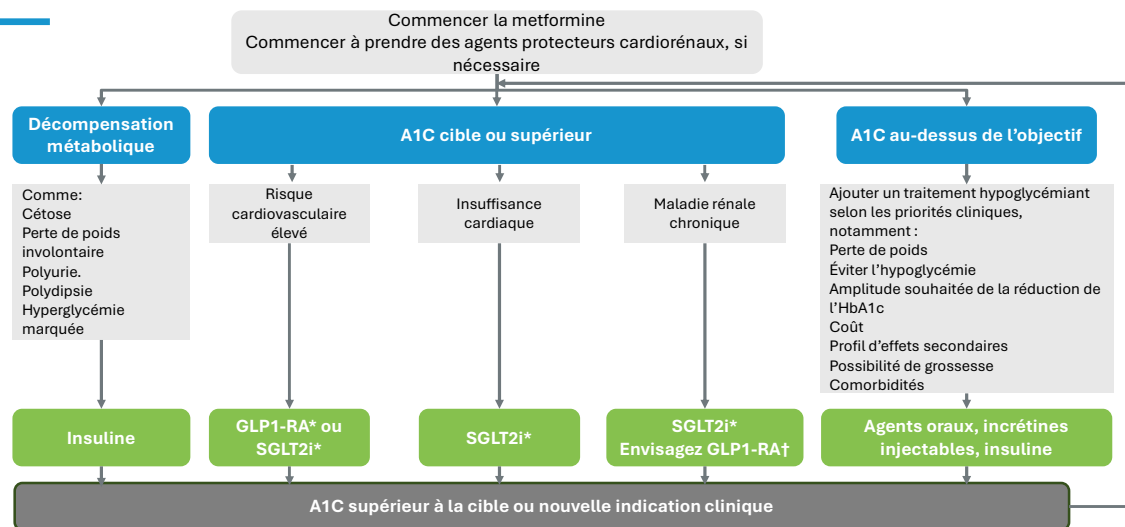
Sulfonurées  
Méglinides  
Insuline

Saxagliptine

Thiazolidinédiones

Des associations à dose fixe peuvent être envisagées pour réduire le fardeau

## 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.

20  
20

## 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 DT2 <sup>1-3</sup>.

**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

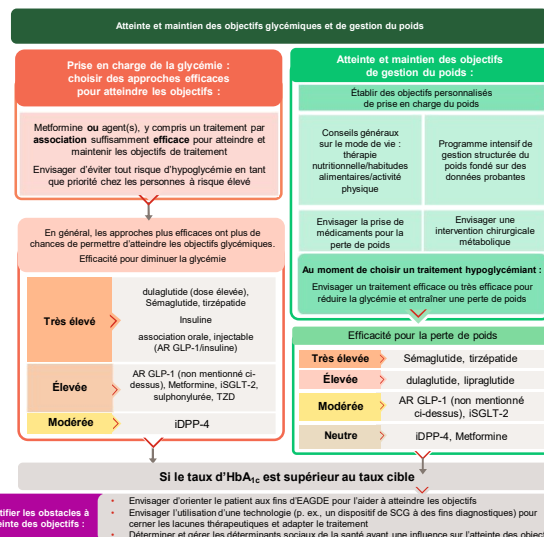
« Les adultes vivant avec l'obésité et atteints de diabète de type 2 devraient envisager de modifier radicalement leur hygiène de vie et viser une perte de poids de 7 % à 15 % pour favoriser la rémission du diabète et réduire l'incidence de la néphropathie, de l'AOS et de la dépression. »

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;

21

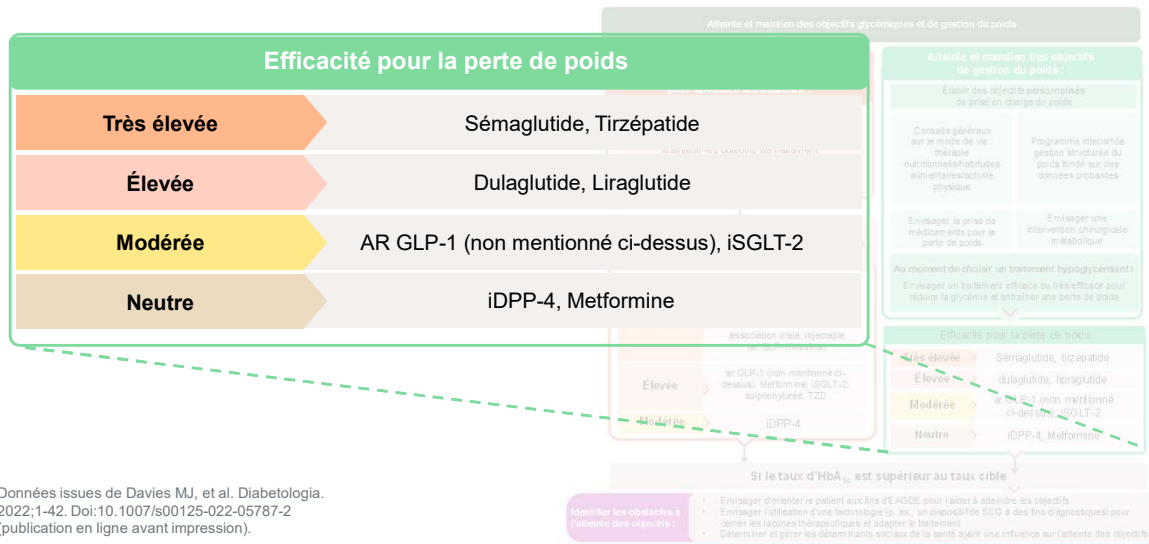
## Recommandations relatives au traitement antihyperglycémiant chez les patients atteints de DT2 ; Rapport consensuel de l'ADA/EASD de 2022



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

22

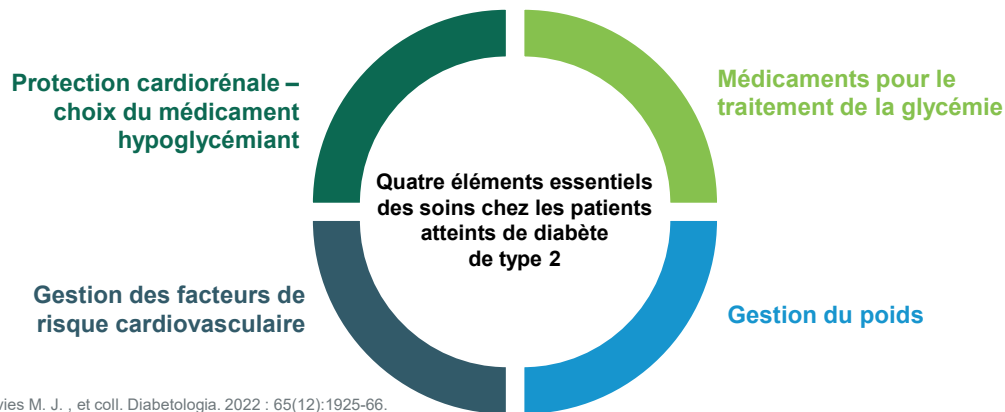
## Recommandations relatives au traitement antihyperglycémiant chez les patients atteints de DT2 ; Rapport consensuel de l'ADA/EASD de 2022



23

## 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 :

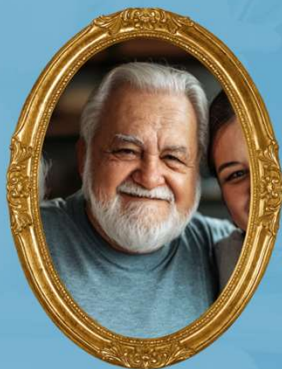


24

## 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

25



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

26

## 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.

27

## 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

28

## Q5. VRAI OU FAUX

### La stéatose hépatique

VRAI OU FAUX

Est une cause majeure de cirrhose

Affecte environ 5% des canadiens

Est associée au syndrome métabolique

N'est pas améliorée par une perte de poids

Peut être évaluée par le score FIB-4

Doit être traitée par de l'insuline

29

## Q5. VRAI OU FAUX

### La stéatose hépatique

VRAI OU FAUX

Est une cause majeure de cirrhose

VRAI

Affecte environ 5% des canadiens

FAUX

Est associée au syndrome métabolique

VRAI

N'est pas améliorée par une perte de poids

FAUX

Peut être évaluée par le score FIB-4

VRAI

Doit être traitée par de l'insuline

FAUX

Source: Canadian Liver Journal 5.1 2022

30

## 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

31

## Q6. Quel serait votre prochain geste clinique?



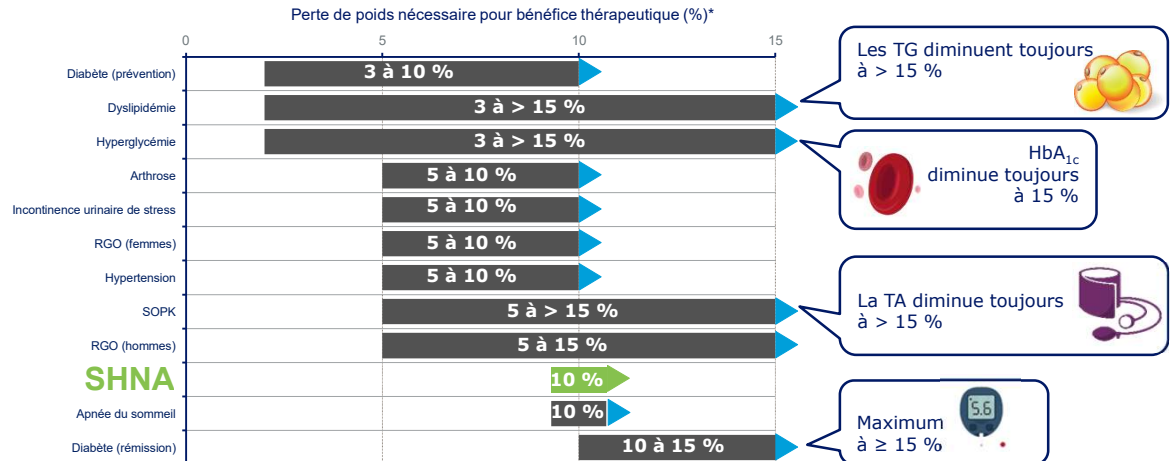
- A** Référer Michel à une diététiste
- B** Augmenter le gliclazide MR à 60 mg
- C** Ajouter de la pioglitazone 30 mg die
- D** Débuter un agoniste GLP-1/GIP ou agoniste du GLP-1
- E** Débuter un inhibiteur du SGLT-2

Source: Canadian Liver Journal 5.1 2022

32



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

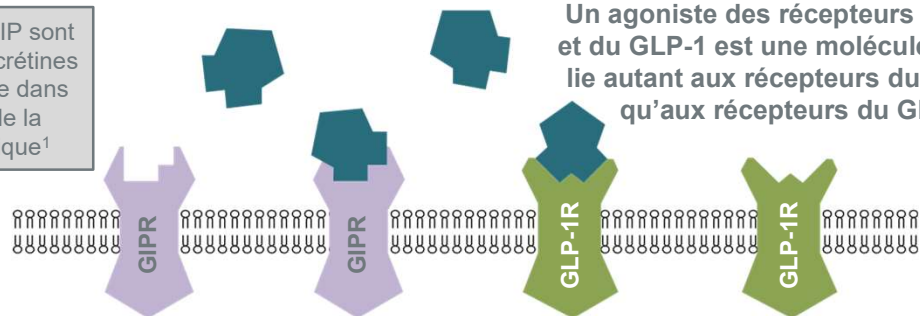


\*Le graphique affiche les plages de perte de poids examinées lors des études (impact de > 10 % de poids sur la SHNA et les symptômes d'apnée du sommeil n'a pas été signalé). TA, tension artérielle; RGO, reflux gastro-œsophagien pathologique; SHNA, stéatose hépatique non alcoolique; SOPK, syndrome des 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.

33

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

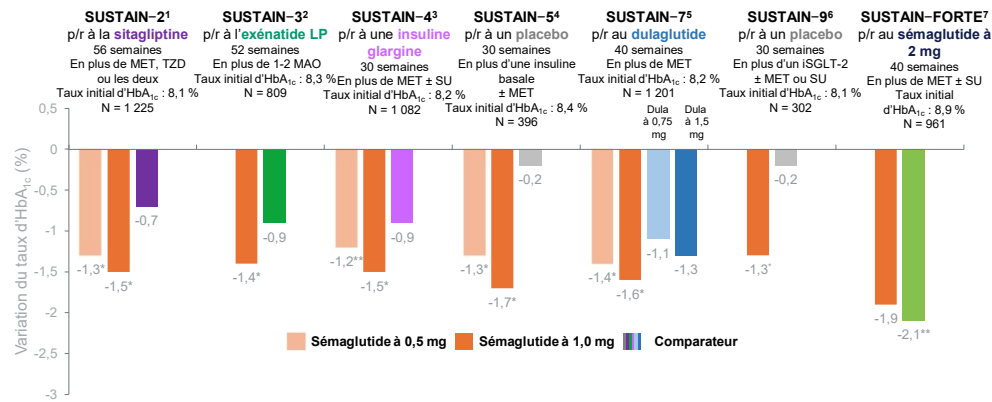
Le GLP-1 et le GIP sont des hormones incrétines qui jouent un rôle dans la régulation de la santé métabolique<sup>1</sup>



**Le tirzépate est le premier agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 à être approuvé au Canada<sup>3</sup>**

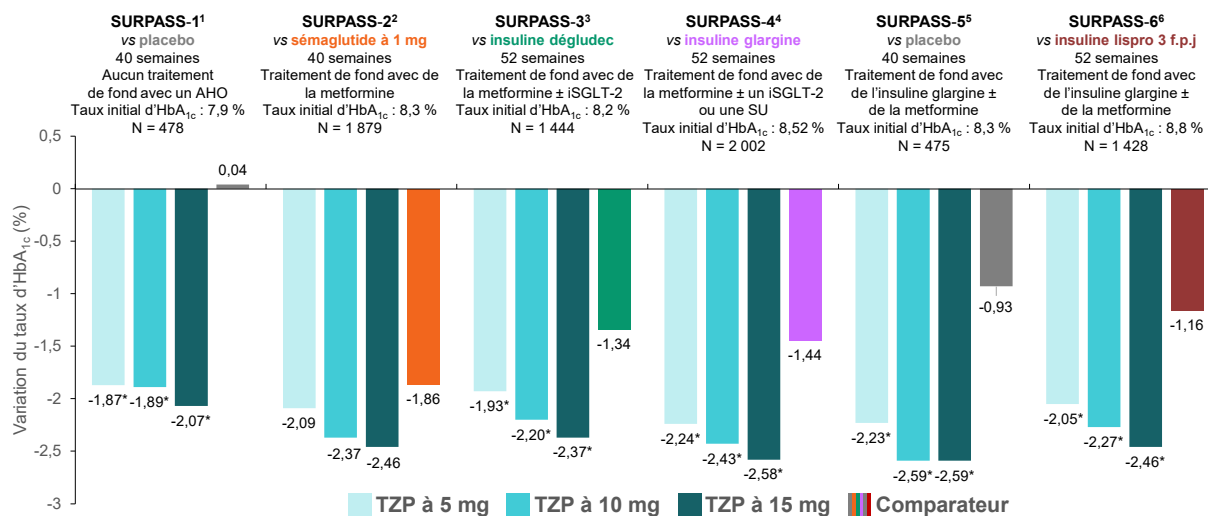
GIP, peptide insulinotrope dépendant du glucose; GIPR, récepteur du peptide insulinotrope dépendant du glucose; GLP-1, peptide-1 apparenté au glucagon; GLP-1R, récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon.  
1. Drucker DJ, et al. *Diabetologia*. 2023;66(10):1765-79; 2. Skow MA, et al. *Diabetes Obes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

## Études SUSTAIN: Sémaglutide et HbA1c



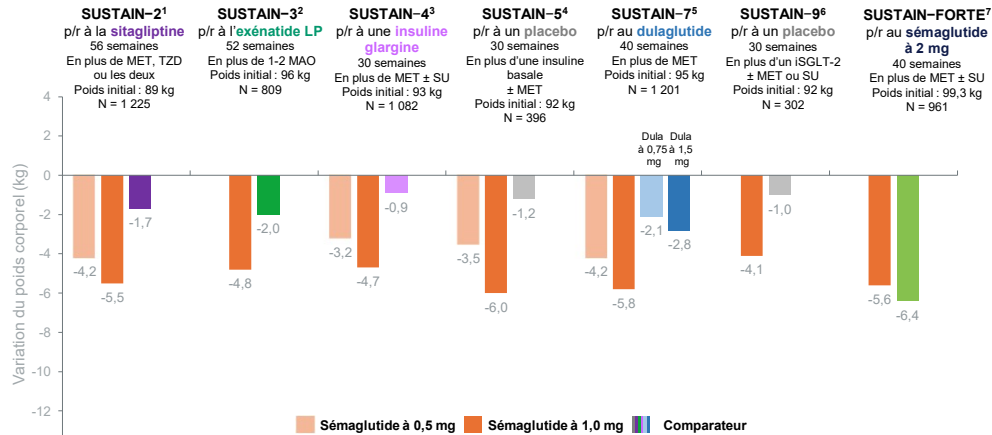
\* p < 0,0001 p/r au comparateur; \*\* p < 0,01 p/r au comparateur; † p < 0,01, sémaglutide à 0,5 mg p/r au dulaglutide à 0,75 mg; ‡ p < 0,001, sémaglutide à 1,0 mg p/r au dulaglutide à 1,5 mg  
Méthodologie statistique décrite dans les notes de conférence.  
DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4; DT2 : diabète de type 2; Dula : dulaglutide; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée; LP : libération prolongée; MAO : médicament antidiabétique oral; MET : metformine; SU : sulfonurée; TZD : thiazolidinedione  
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. Rodbard 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 <sup>®</sup>OZEMPIC<sup>®</sup>. 15 mars 2024.

## SURPASS-1 à SURPASS-6 : Tirzepatide et HbA1c



\* Tous statistiquement significatifs par rapport au comparateur; résultats pour la variable d'efficacité  
AHO, antihyperglycémiant oral; f.p.j., fois par jour; HbA<sub>1c</sub>, hémoglobine glyquée; iSGLT-2, inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2; SU, sulfonurée; TZP, tirzépate.  
1. Rosenstock J, et al. *Lancet.* 2021;398(10295):143-55; 2. Frias JP, et al. *N Engl J Med.* 2021;385(6):503-15; 3. Ludvik B, et al. *Lancet.* 2021;398(10300):583-96;  
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.

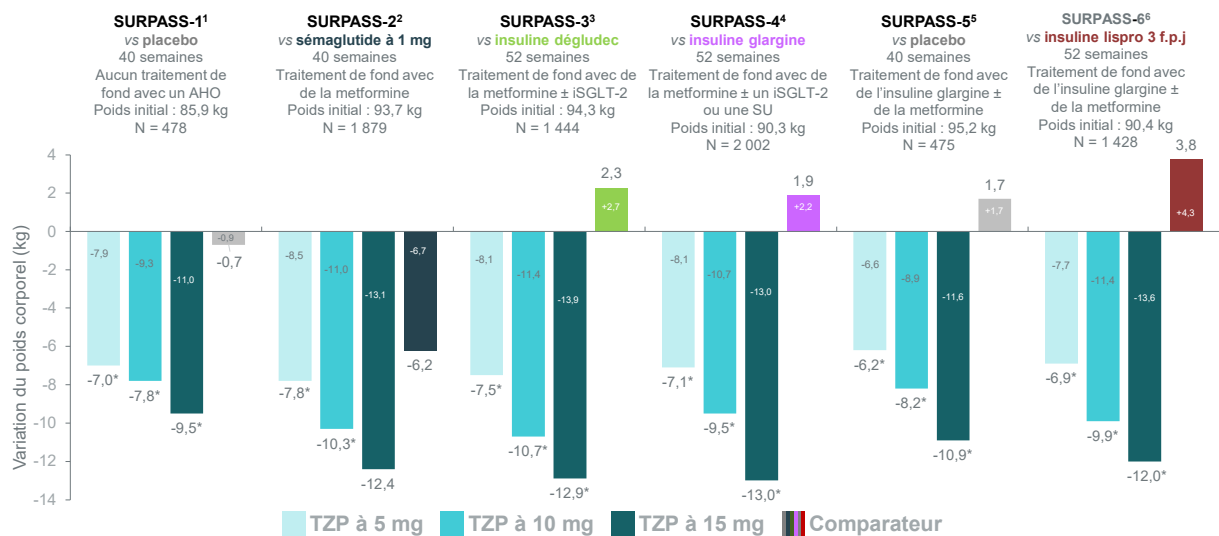
## Etudes SUSTAIN: Sémaglutide et poids



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  $p < 0,05$  par rapport au comparateur; la méthodologie statistique est décrite dans les notes de la conférence.  
 DT2 : diabète de type 2; GLP-1 : peptide-1 apparenté au glucagon; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée; LP : libération prolongée; MAO : médicament antidiabétique oral; MET : metformine; SU : sulfonurée; TZD : thiazolidinédione  
 Références d'origine : 1. Ahlén B, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):154-2. Ahmann AJ, et al. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258-66; 3. Arora VR, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(3):55-66; 4. Rodbard HW, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291-301; 5. Pralle R, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):75-86; 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 <sup>®</sup>OZEMPIC<sup>®</sup>. 15 mars 2024.

37

## SURPASS-1 à SURPASS-6 : Tirzepatide et poids



\* Statistiquement significatif par rapport au comparateur; résultats pour la variable d'efficacité  
 AHO, AHO, antihyperglycémiant oral; ISGLT-2, inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2; SU, sulfonurée; TZP, tirzepatide.  
 1. Rosenstock J, et al. *Lancet.* 2021; 398(10295):143-55; 2. Frias JP, et al. *N Engl J Med.* 2021; 385(6):503-15; 3. Ludvik B, et al. *Lancet.* 2021; 398(10300):583-96; 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 : steatohépatite non alcoolique

MASH/NASH : steatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique

39

ORIGINAL ARTICLE



## 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\* [Author Info & Affiliations](#)

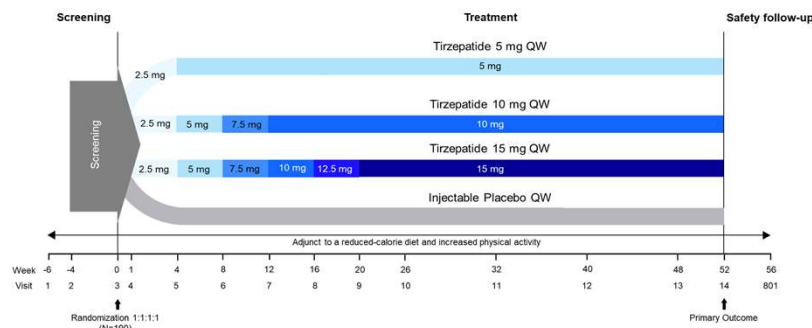
Published June 8, 2024 | N Engl J Med 2024;391:299-310 | DOI: 10.1056/NEJMoa2401943 | **VOL. 391 NO. 4**

### Critères d'inclusion

Adultes âgés de 18 à 80 ans

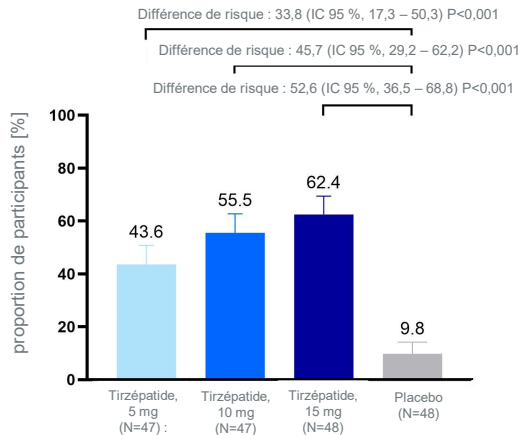
IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> et  $\leq 50$  kg/m<sup>2</sup> avec ou sans DT2

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

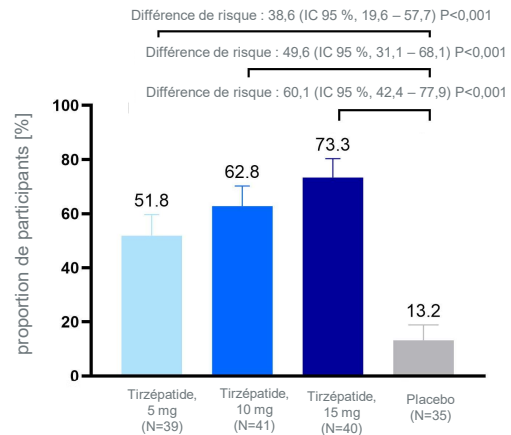


## CRITÈRE PRINCIPAL : Résolution du MASH et absence d'aggravation de la fibrose

### 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 évaluable 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

41

## CAS CLINIQUE : Michel, le fils, 65 ans



### Ajout de tirzépamide 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

42

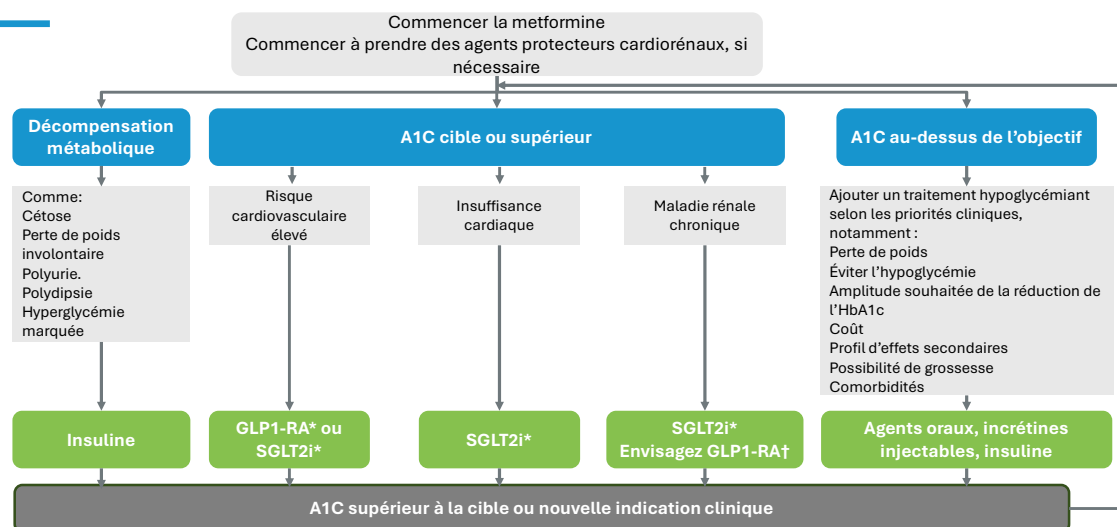
## Tirzépatide : Effets indésirables les plus courants

- › 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.

43

## 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.

44  
44

## Tirzépatide et protection cardiovasculaire: SURPASS-CVOT<sup>1,2</sup>

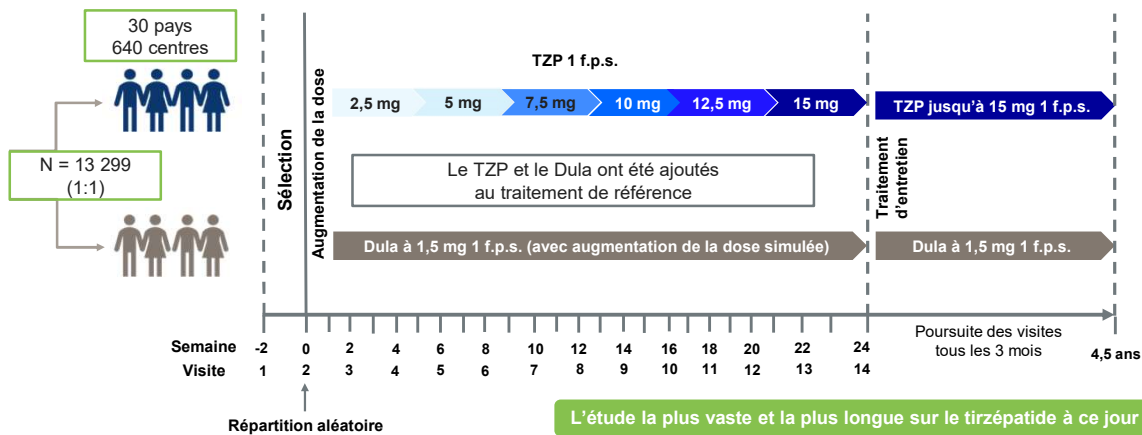
### Sujets (N = 12 500) :

- › DT2
- › MCV confirmée
- › Taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 % et ≤ 10,5 %
- › IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>
- › Aucun événement CV majeur au cours des 60 derniers jours ni traitement de revascularisation prévu
- › **Interventions:** Dulaglutide (AR GLP-1 avec une protection CV éprouvée<sup>3</sup>) 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 apparenté 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<sub>1c</sub>, hémoglobine glyquée; IC, intervalle de confiance; IM, infarctus du myocarde; IMC, indice de masse corporelle; MCV, maladie cardiovasculaire; MCV, étude sur les paramètres cardiovasculaires 1. Nicholls SJ, et al. *Am Heart J.* 2023;267:1-11; 2. Identifiant de ClinicalTrials.gov : NCT04255433; 3. Gerstein HC, et al. *Lancet.* 2019;394(10193):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

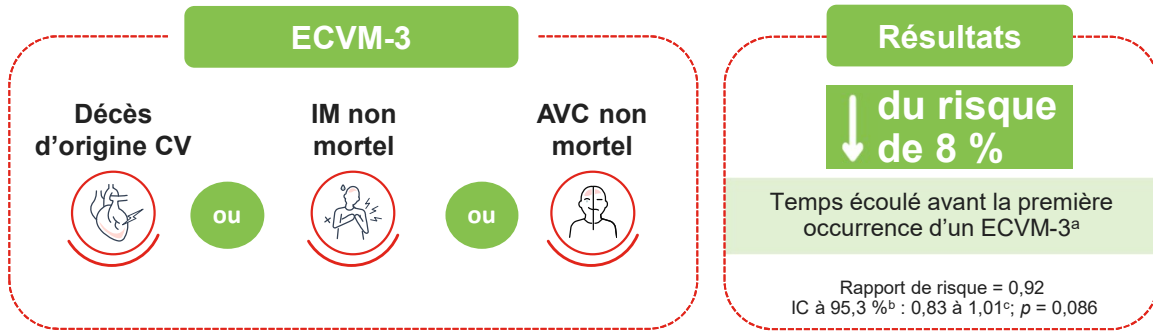


1 f.p.s. : une fois par semaine; Dula : dulaglutide; EECV : étude sur les événements cardiovasculaires; N : nombre de personnes; TZR : tirzépatide.  
Nicholls SJ, et al. *Am Heart J.* 2024;267:1-11.

Information confidentielle de l'entreprise

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

Paramètre d'évaluation principal



Le tirzépate a démontré des résultats cohérents pour les trois composantes du critère d'évaluation composite ECVM-3

<sup>a</sup> Analyse du temps écoulé avant le premier événement à l'aide du modèle des risques proportionnels de Cox. <sup>b</sup> IC à 95,3 % déclaré en raison du taux d'erreur de type 1 ajusté pour l'analyse intermédiaire de l'efficacité. <sup>c</sup> 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).

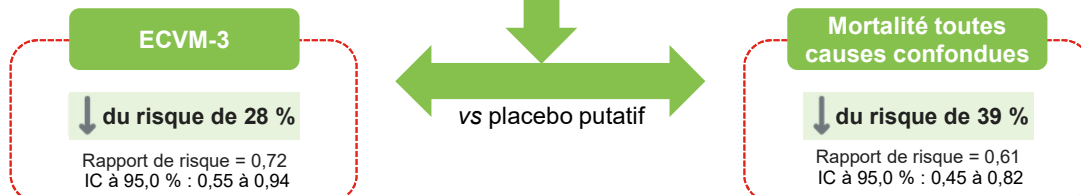
Information confidentielle de l'entreprise.  
© 2025 Eli Lilly and Company

## TZP vs PBO : Réduction estimée du risque CV

Il s'agit d'une étude à comparateur actif<sup>1</sup>

La limite supérieure de l'IC pour le RR de 0,92 vs dulaglutide est de 1,01<sup>1</sup>; en deçà de la limite de 1,05 définie par la FDA pour l'effet cardioprotecteur<sup>2</sup>. Elle confirme également la supériorité du TZP par rapport au PBO putatif<sup>1</sup>

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 suivants<sup>1</sup> :



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 : tirzépate.

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.

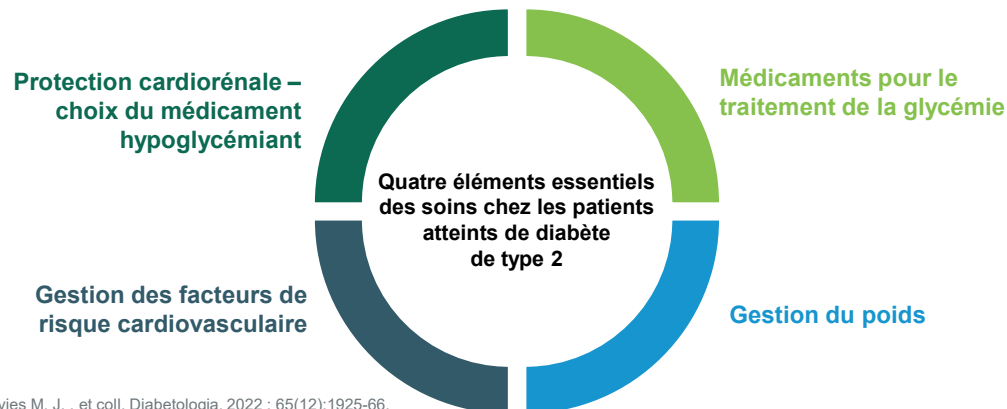
Information confidentielle de l'entreprise.  
© 2025 Eli Lilly and Company

48



## 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 :



49

## 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**

51

## 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

52

## 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



53

## 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



54

## 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

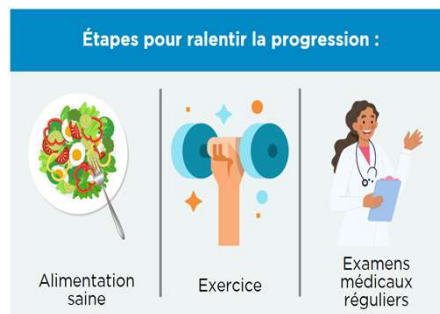
55

## 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

#### Étapes pour ralentir la progression :



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

56

### 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

57

### 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

58

## 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

59

## Cibles glycémiques chez la personne âgée

État	Indépendant a/n fonctionnel	Dépendant a/n fonctionnel	Fragile et/ou avec démence	Fin de vie
	1-3	4-5	6-8	9
Échelle de fragilité clinique				
Cible A1c				
Faible risque d'hypoglycémie (i.e. sans insuline ni sécrétagogue)		< 8.0%	< 8.5 %	Mesure de l'A1c non recommandée.
Cible A1c	≤ 7.0%			Éviter l'hyperglycémie symptomatique et toute hypoglycémie.
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	

GC: Glycémie capillaire

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

60

## 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

61

## 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



MÉDECINS  
FRANCOPHONES  
DU CANADA

**VOUS POUVEZ ÉVALUER ET  
TÉLÉCHARGER LA PRÉSENTATION  
EN SUIVANT CE QR**



MÉDECINS  
FRANCOPHONES  
DU CANADA

**MERCI**  
**de votre attention**

---

Il nous fera plaisir de répondre à vos questions

