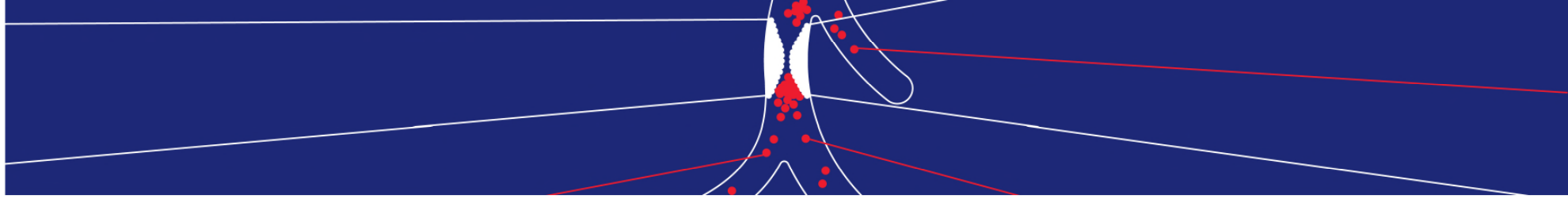


# La maladie athérosclérotique

## Partie 2: Traitements pharmacologiques des facteurs de risque et leurs embûches

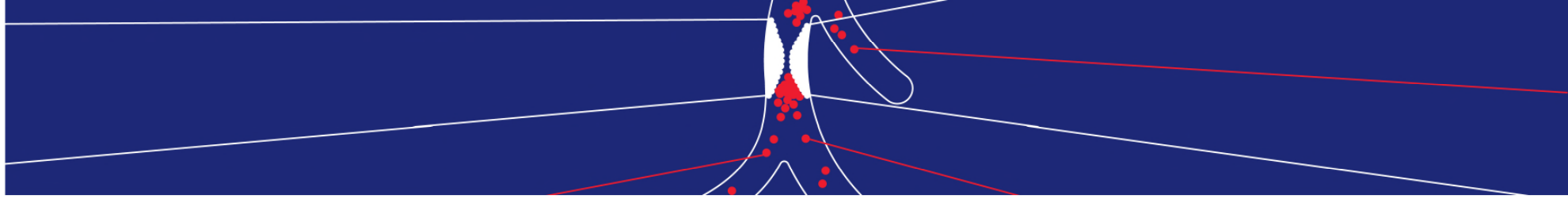
Patrice Chrétien Raymer  
B.Sc, MD, FRCPC

Médecine interne Générale, Hôpital Honoré-Mercier



## Conflits d'intérêts

- Je ne déclare aucune affiliation ou intérêts financiers ou de tout ordre avec une société à but lucratif, ni intérêts ou orientations particulières, non pécuniaire, en lien avec cette présentation.

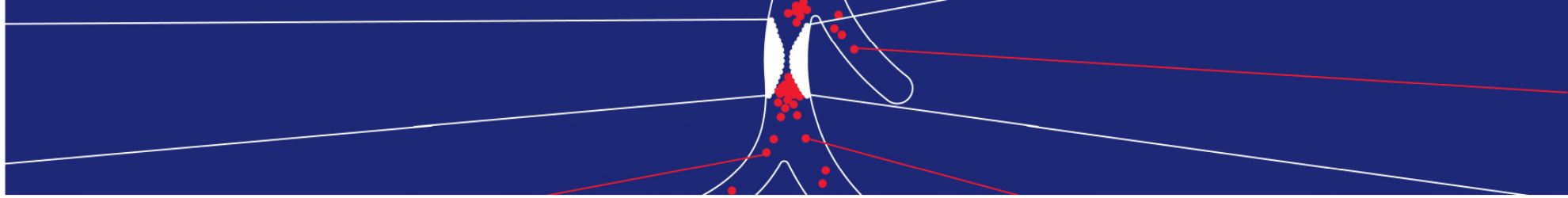


## Objectifs

Discuter des traitements du diabète ainsi que leurs bénéfices/complications dans le contexte de la maladie artérielle athérosclérotique.

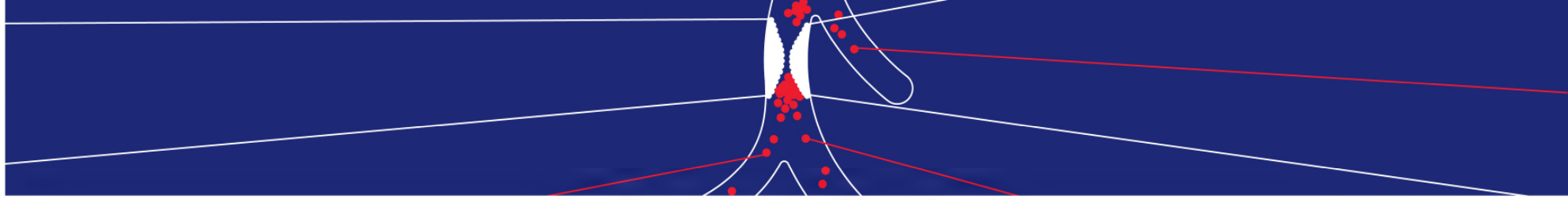
Discuter des traitements de l'hypertension ainsi que leurs bénéfices/complications dans le contexte de la maladie artérielle athérosclérotique.

Discuter des traitements de la dyslipidémie ainsi que leurs bénéfices/complications dans le contexte de la maladie artérielle athérosclérotique.



# Diabète de type 2 et maladie athérosclérotique (MAS)





# Impact du diabète chez les patients avec MAS



10% des infarctus sont attribuables  
directement au diabète



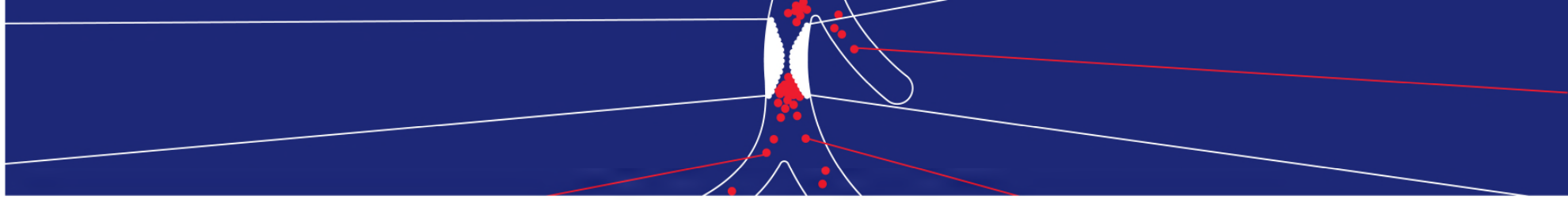
Double le risque d'AVC



Augmentation de la mortalité totale en plus  
de celle reliée aux événements CV, et ce,  
malgré un traitement médical approprié



Chaque 1% d'HbA1c au dessus de la cible  
augmente les MACE (événements  
cardiovasculaires majeurs) de ~15%



## Impact du diabète chez les patients avec MAP (maladie artérielle périphérique)



2<sup>e</sup> facteur de risque pour la maladie  
artérielle périphérique (MAP)



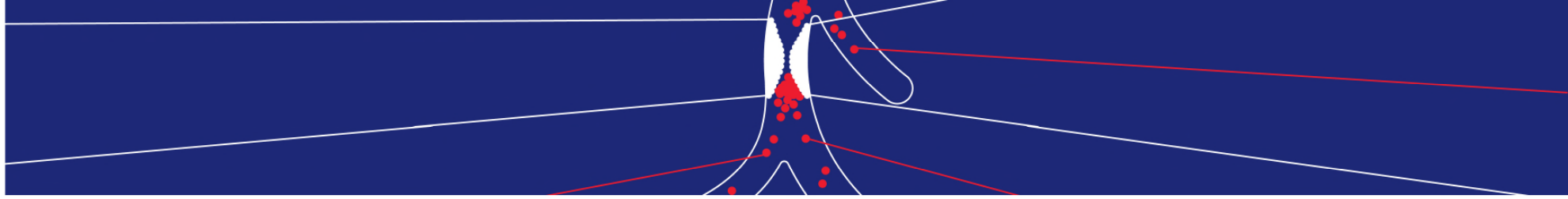
Augmente particulièrement la maladie  
vasculaire distale et la maladie  
microvasculaire, très difficile à traiter



Augmente le risque d'amputation de  
deux à dix (!) fois selon les études



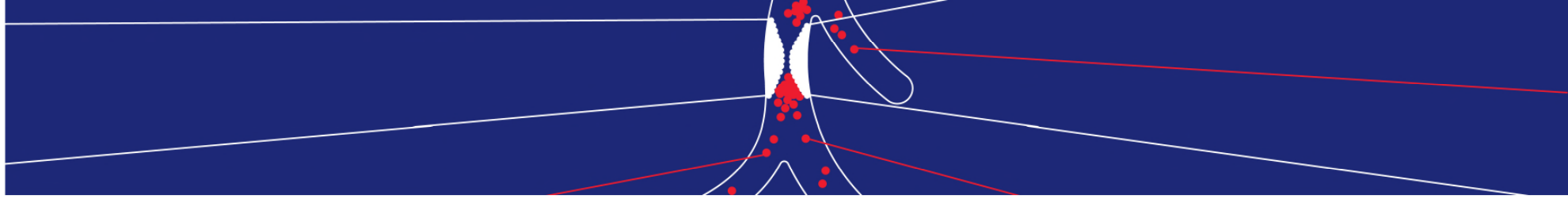
~25% d'augmentation des besoins de  
revascularisation des MI chez les MAP



# Traitement du diabète chez le patient avec MAS

- 1e ligne: Metformine à dose maximale tolérée + Habitudes de vie
- 2e ligne: Autres hypoglycémiants avec bénéfices CV
  - Inhibiteur SGLT2
  - Inhibiteur GLP-1





# Traitement du diabète chez le patient avec MAS

- 3<sup>e</sup> ligne:  
le reste...

Sulfonylurée et  
meglitinides:

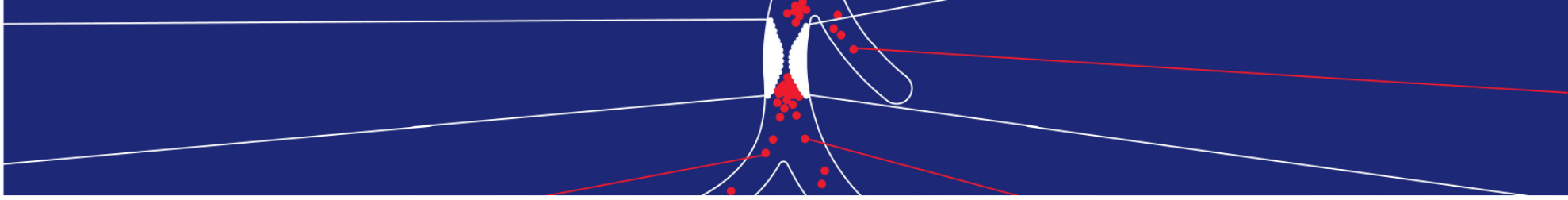
Attention au gain de poids  
et hypoglycémies

i-DPP4:

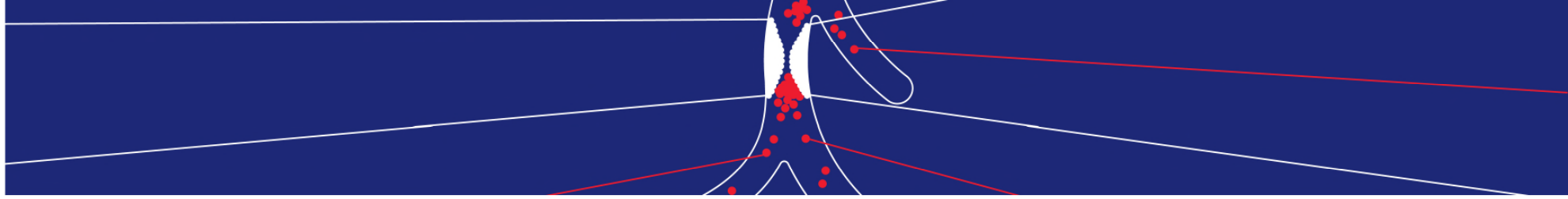
Pas vraiment une  
alternative aux i-GLP1, sauf  
pour question monétaire

Insuline:

Attention au gain de poids  
et hypoglycémies



1e ligne: Metformine

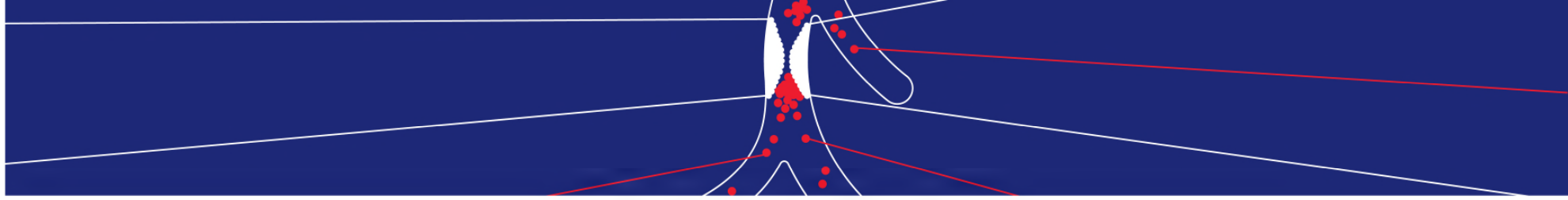


# Metformine: Pourquoi?

Moins de mortalité et événements cardiovasculaires versus sulfonylurée et insuline (NNT de 16 sur suivi de ~4 ans dans une étude)

Pas de gain de poids ni hypoglycémie

Les études avec autres hypoglycémifiants incluent habituellement l'utilisation de metformin dans leurs schémas thérapeutiques



# Metformine: Effets secondaires

## Intolérance gastro-intestinale

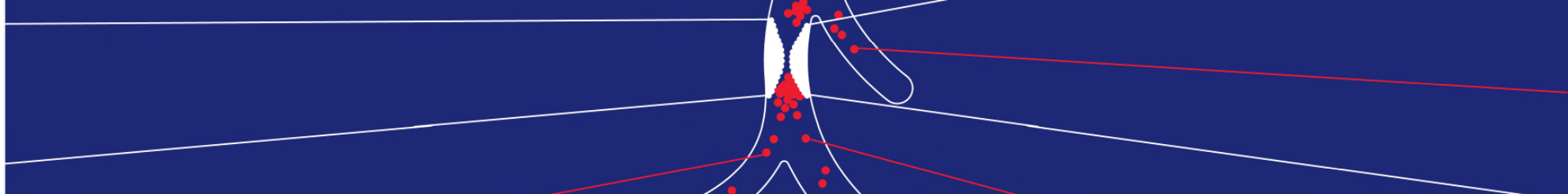
- Titrage lent et progressif de la molécule
- Arrêt temporaire ou réduction de dose si apparition de symptômes
- Tenter forme longue action

## Déficit en vitamine B12

- Bonne réponse à la suppléance, rarement nécessaire d'arrêter

## Acidose lactique

- Diminuer la dose sous un DFGe de <60-45 cc/min, cesser complètement sous 30-15 cc/min
- S'assurer que le patient connaît les médicaments à suspendre lors de maladie aigue



#### Liste de médicaments pour les journées de maladie

##### Directives à l'intention des professionnels de la santé :

Si un patient tombe malade et qu'il est incapable de maintenir un apport liquidien adéquat, ou s'il présente un déclin aigu de la fonction rénale (p. ex., en raison d'un malaise gastro-intestinal ou d'une déshydratation), on doit lui demander de cesser de prendre les médicaments qui :

##### A) Augmentent le risque de déclin de la fonction rénale :

- Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
- Inhibiteurs directs de la rénine
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Diurétiques
- Inhibiteurs du SGLT2

##### B) Sont associés à une clairance réduite et à un risque accru d'effets indésirables :

- Metformine
- Sulfonylurées (gliclazide, glimépiride, glyburide)

**S** sulfonylurées  
**I** inhibiteurs de l'ECA, inhibiteurs directs de la rénine  
**D** diurétiques  
  
**M** metformine  
**A** antagonistes des récepteurs de l'angiotensine  
**A** anti-inflammatoires non stéroïdiens  
**I** inhibiteurs du SGLT2

Veuillez remplir la fiche suivante et la remettre à votre patient

##### Directives à l'intention des patients

Lorsque vous êtes malade, en particulier si vous souffrez de déshydratation (p. ex., vomissements ou diarrhée), certains médicaments peuvent aggraver votre fonction rénale ou causer des effets indésirables.

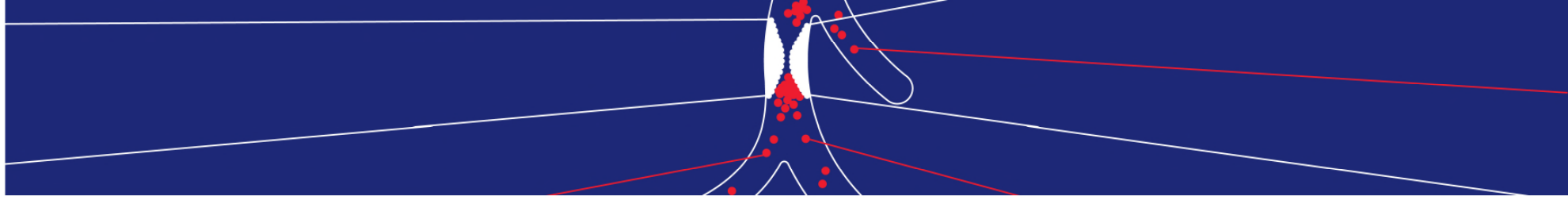
En cas de maladie, ou si vous êtes incapable de boire suffisamment pour rester hydraté, vous devriez **CESSER** de prendre les médicaments suivants :

- Comprimés contre l'hypertension
- Diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau)
- Metformine
- Médicaments contre le diabète
- Médicaments contre la douleur
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir ci-dessous)

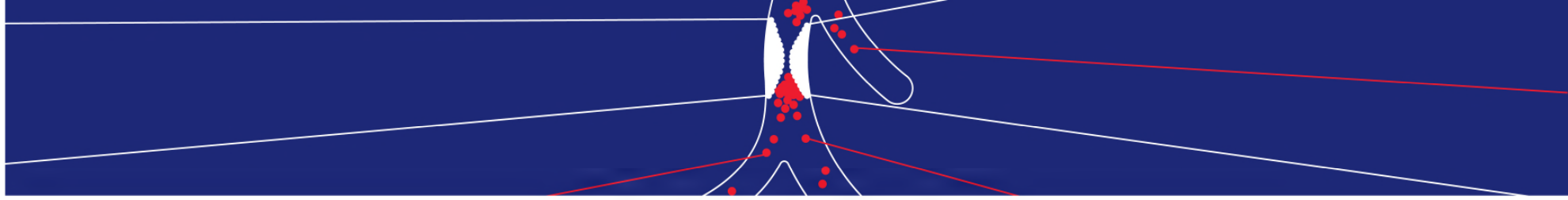
Veuillez vous assurer de ne pas prendre d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (que l'on retrouve souvent dans les analgésiques [p. ex., Advil] et dans les médicaments contre le rhume).

Veuillez consulter votre pharmacien avant d'utiliser des médicaments en vente libre et discuter de tout changement apporté à vos médicaments avec votre professionnel de la santé.

Vous devez mesurer votre glycémie plus souvent. Si elle est trop élevée ou trop faible, communiquez avec votre professionnel de la santé



2e ligne:  
inhibiteurs SGLT2 et GLP-1



## Quelques données... SGLT2 en MAS

### Canagliflozine

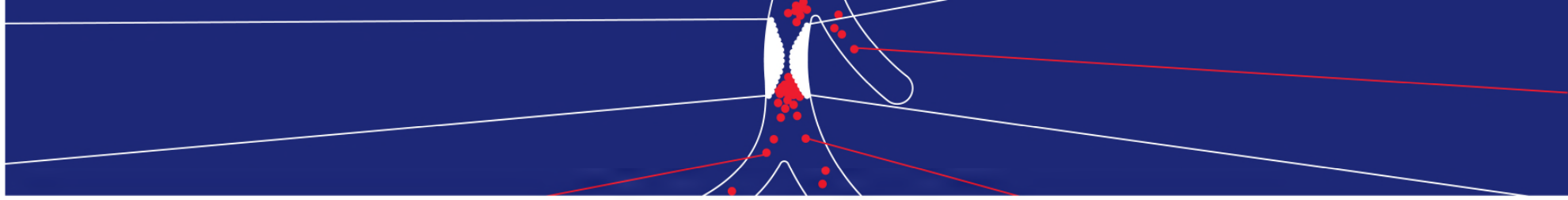
- Diminution de 4.6% en absolu des MACE sur ~3.5 ans, 26.9% vs 31.5%(CANVAS)

### Empagliflozine

- Diminution de 1.6% en absolu des MACE sur ~3 ans, 10.5% vs 12.1% (EMPA-REG OUTCOMES)
- Diminution de la mortalité totale et de cause cardiovasculaire

### Dapagliflozine

- Non-infériorité a/n des MACE versus placebo (DECLARE TIMI 58)
- Chez les patients avec antécédent de syndrome coronarien aigue, Diminution de 2.6% en absolu des MACE sur ~4 ans, 15.2% vs 17.8%



# Quelques données... iGLP-1 en MAS

## Liraglutide

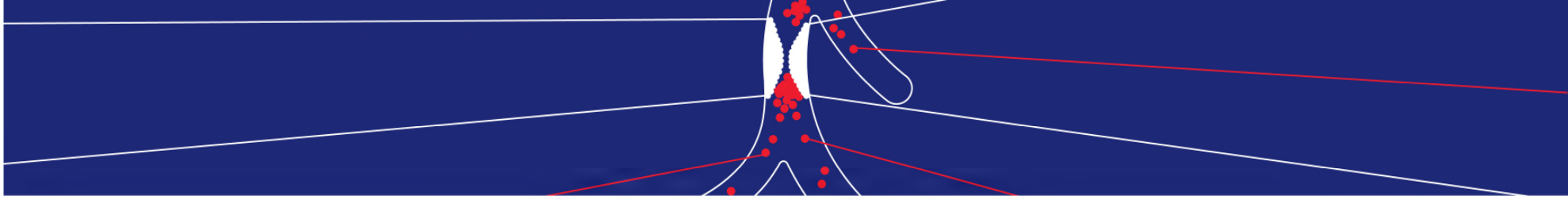
- Diminution de 1.9% en absolu des MACE sur ~3.8 ans, 13% vs 14.9% (LEADER)
- Diminution de la mortalité totale et de cause cardiovasculaire

## Semaglutide sous-cutanée

- Diminution de 2.3% en absolu des MACE sur ~2 ans, 6.6% vs 8.9% (SUSTAIN-6)

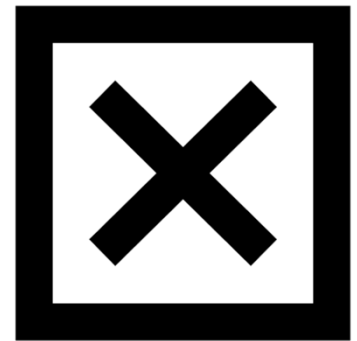
## Dulaglutide

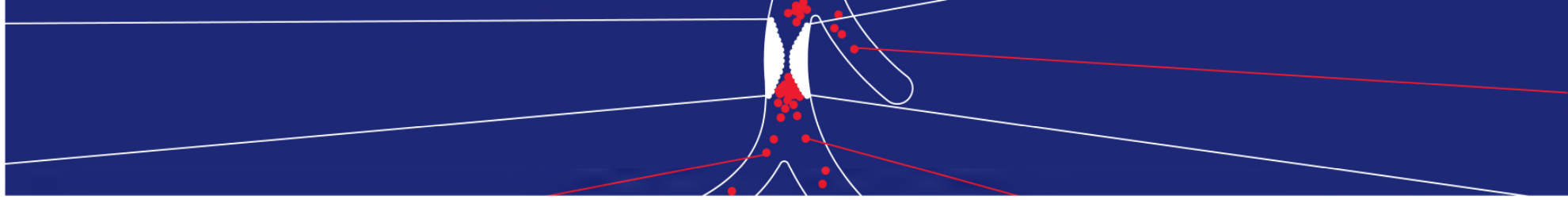
- Diminution de 1.4% en absolu des MACE sur ~5.4 ans, 12% vs 13.4% (REWIND)



# Quelques données... iGLP-1 en MAS

- Lixisenatide, Exenatide et semaglutide PO neutres pour les issues cardiovasculaires





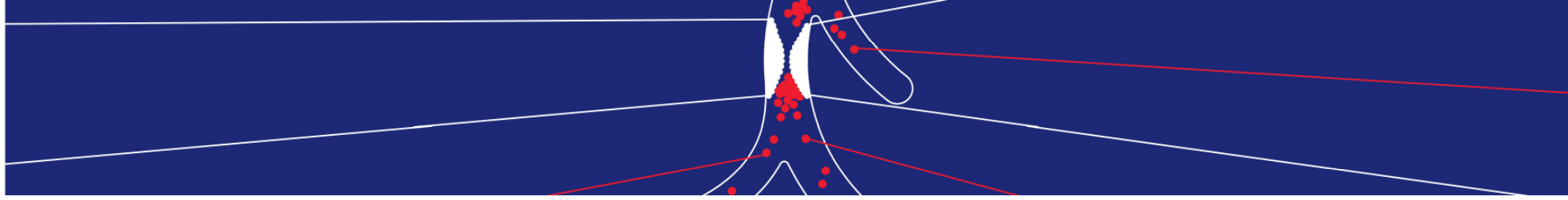
## 2e ligne: Comment choisir?

### i-SGLT2

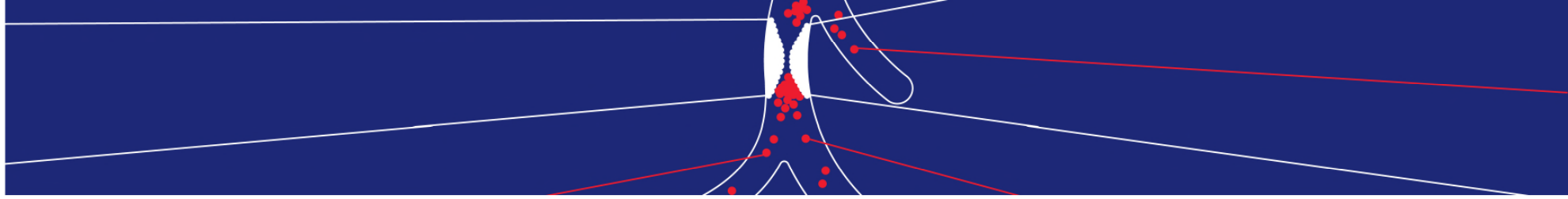
- Considérer si insuffisance cardiaque, insuffisance rénale ou protéinurie
- Reconsidérer si infection uro-génitale sévère ou répétée, ou risque d'acidocétose euglycémique
- Reconsidérer si ostéoporose sévère ou hypovolémie/orthostatisme
- Modalités de remboursement (Codes RAMQ)
- Précautions si à risque ou antécédent d'amputations

### i-GLP1

- Considérer si surpoids
- Considérer si insuffisance rénale avancée (DFGe  $\leq 30$  cc/min)
- Considérer si HbA1c très loin de la cible
- Considérer si stéato-hépatite non-alcoolique
- Précautions si antécédent de pancréatite, gastroparésie ou lithiase biliaire
- Attention si antécédent de néoplasie endocrinienne ou rétinopathie diabétique



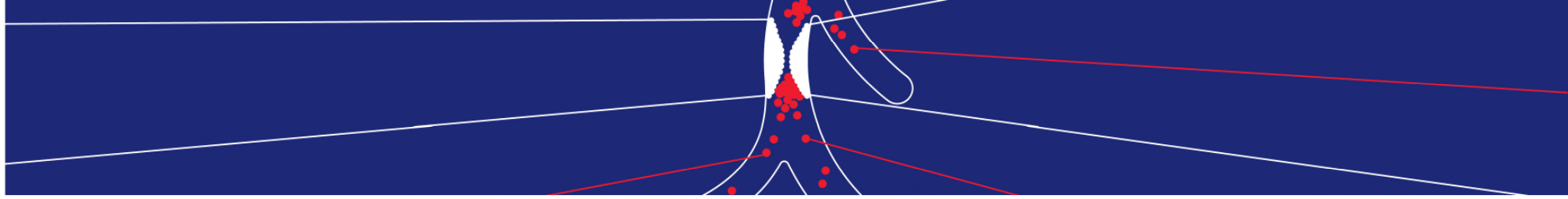
2e ligne:  
inhibiteurs SGLT2 et GLP-1,  
prévention et traitement des complications



## Prévention et traitement des complications – iSGLT2

- Infection voies urinaires (25% augmentation) et infection à levure (2-4x plus)
  - Considérer prescrire un antifongique PRN (ex. fluconazole)
  - Éviter chez les patients à risque d'infection des voies urinaires (ex. Sonde à demeure)
- Hypovolémie
  - Évaluer la fonction rénale avant de débiter, et recontrôler après 14 jours
    - Tolérer légère diminution du DFGe (moins de 20%)
  - Suivre la fonction rénale q3 mois
  - Diminuer de 25-50% les doses de diurétiques si euvolémique
  - Prudence avec autres Rx mettant à risque d'IRA (IECA/ARA/AINS...)

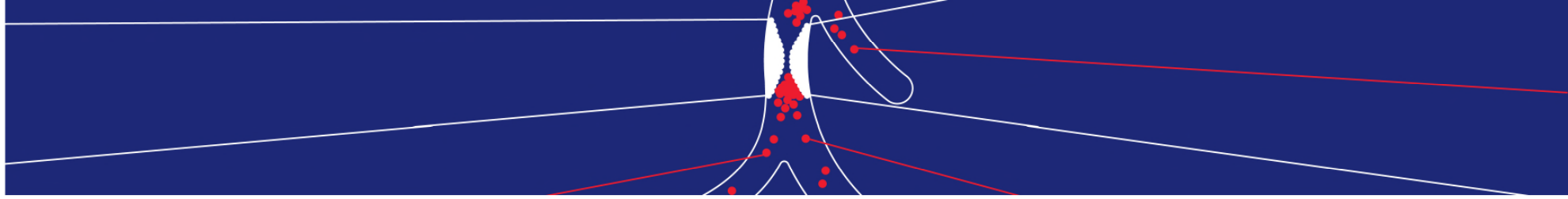




## Prévention et traitement des complications – iSGLT2

- Acidocétose euglycémique
  - Ne pas prendre le médicament si malade ou chirurgie
  - Acidose et cétones (urinaire et sérique) à doser si doute clinique, avis spécialisé recommandé
- Risque augmenté de fractures
  - S'assurer du dépistage et du traitement de l'ostéoporose si indiqué

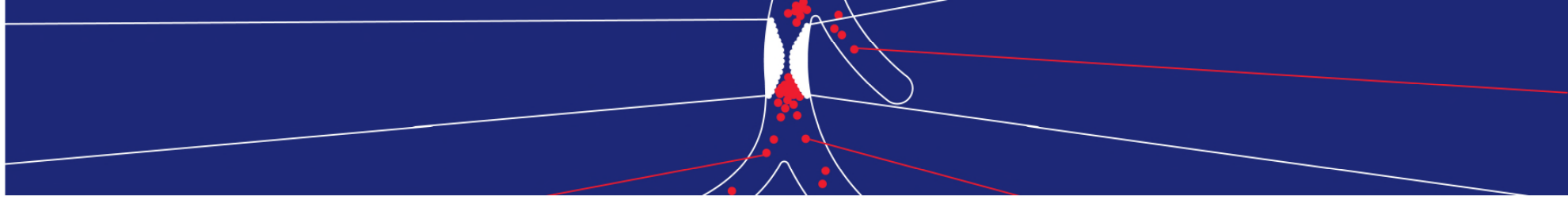




## Prévention et traitement des complications – i-GLP1

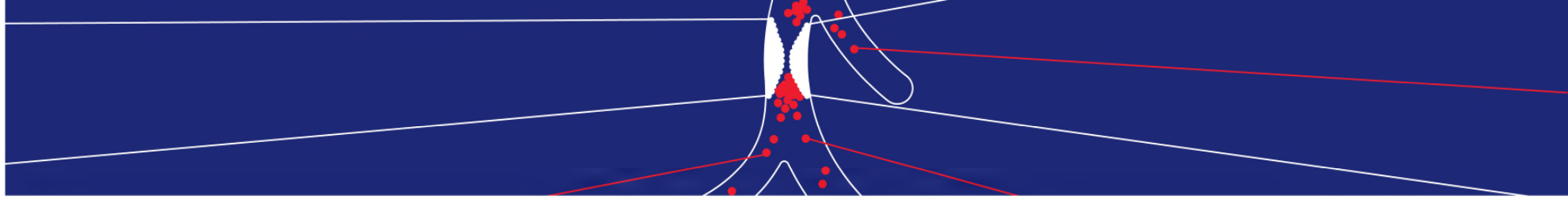
- Intolérance GI (Nausée, vomissement, diarrhée)
  - Très commun, jusqu'à 50% des patients, tendance à s'améliorer avec le temps
  - Titration lente de la molécule, changer de molécule si intolérance réfractaire (essayer longue actions)
- Exacerbation de rétinopathie diabétique
  - Doit avoir eu examen de la rétine avant de débuter, et titrage lent de la molécule si présence de rétinopathie





# Hypertension artérielle et Maladie athérosclérotique (MAS)





# Impact de l'hypertension chez les patients avec MAS



Plus prévalent des facteurs de risques modifiables pour les maladies cardiovasculaires (20-30% de la population)



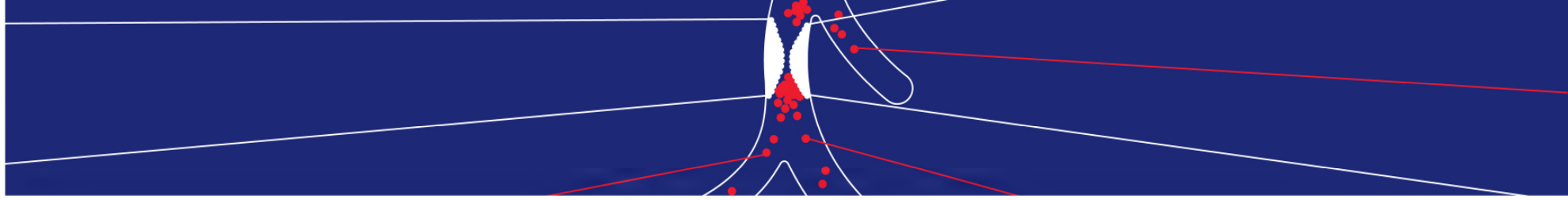
Pour chaque tranche de 20 mmHg de TAs ou 10 mmHg de TAd au dessus de la cible, la mortalité par AVC et maladie cardiaque double.



~20% des infarctus sont attribuable directement à l'hypertension



Le traitement de l'hypertension diminue les événements cardiovasculaires chez les patients avec MAS, incluant la mort toute-cause.



# Impact du traitement de l'hypertension

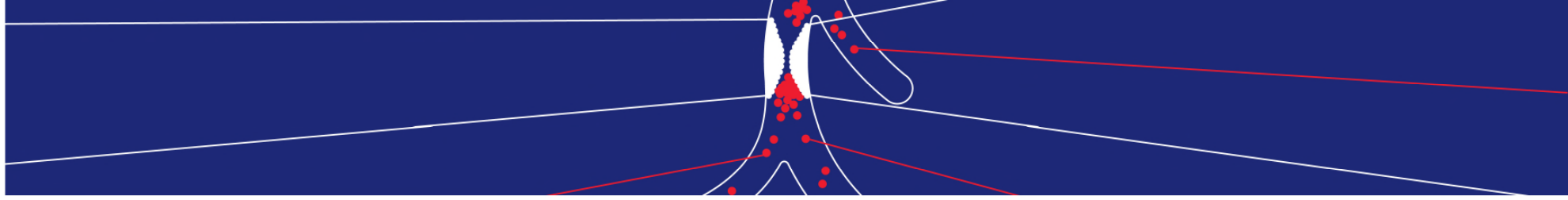
Bénéfice cardiovasculaire dépendant du risque préalable



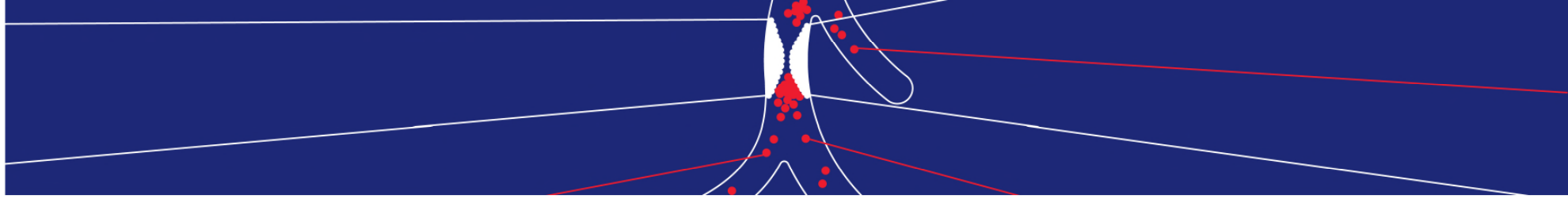
Diminution risque absolu sur 5 ans chez patient à haut risque cardiovasculaire = réduction des MACE de 3.8%



Diminution risque absolu sur 5 ans chez patient à bas risque cardiovasculaire = réduction des MACE de 1.4%



# Traitement de l'hypertension chez le patient avec MAS



## 1<sup>e</sup> ligne : Habitudes de vie

Limiter les  
apports en sel

Diète DASH (et  
autres)

Limiter les  
apports en  
alcool

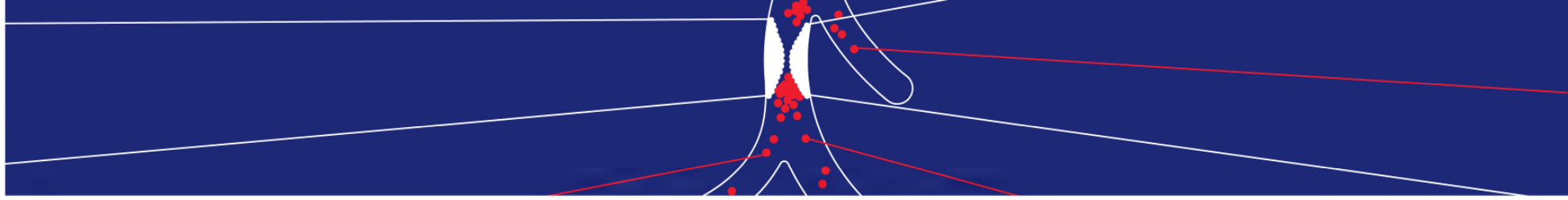
Cesser le  
tabac

Encourager  
l'exercice  
physique

Encourager la  
perte de poids

Encourager la  
gestion du  
stress

Suppléance  
potassique?



# Traitement pharmacologique de l'hypertension chez le patient avec MAS – 1<sup>e</sup> ligne

## IECA

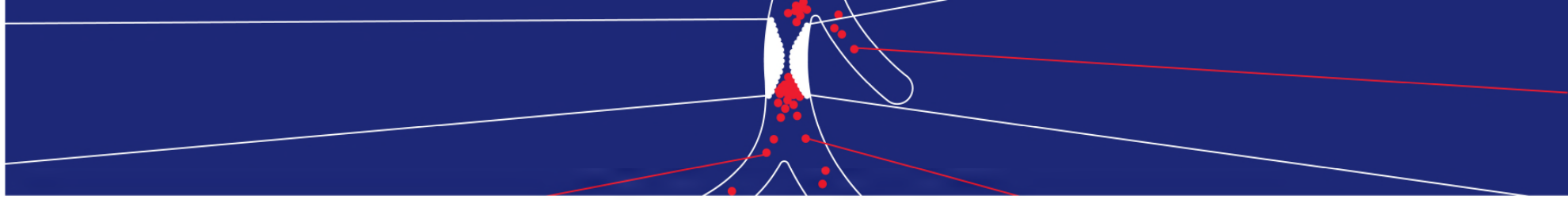
- Éviter chez les populations noires en première ligne

## ARA

## Thiazide-“like” de longue durée

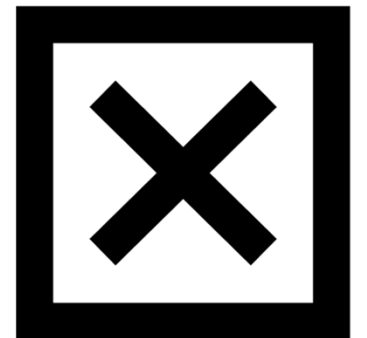
- Thiazides standard ne diminuent pas les événements cardiovasculaires outre leur effet antihypertenseur

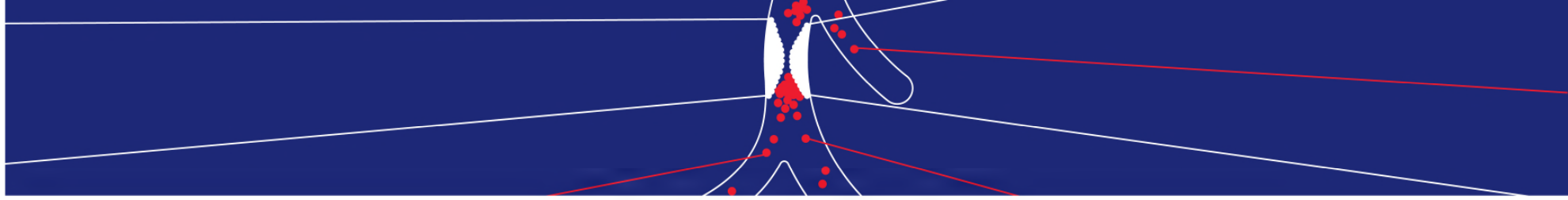
## Bloqueur des canaux calciques dihydropyridine de longue durée



## Et les Béta-Bloqueurs?

- Peu recommandé en première ligne si aucune autre indication
  - Semble être associé à une moins bonne protection contre les AVC et la mortalité toute cause, surtout chez les personnes âgées
  - Beaucoup d'effets secondaires chez les personnes plus jeunes

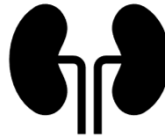




# Traitement pharmacologique l'hypertension chez le patient avec MAS - Population particulière



Diabétique: Prioriser les IECA/ARA si complications ou facteurs de risques CV. BCC en ajout si échec.



Maladie rénale: IECA/ARA en premier choix.



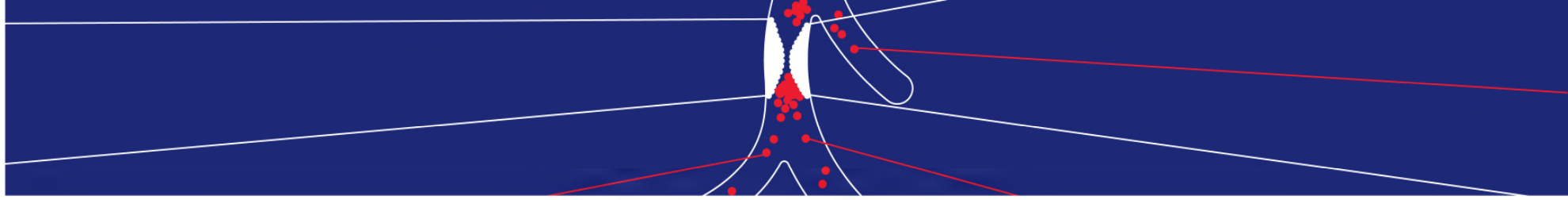
AVC: IECA combiné avec Thiazide-''like'' recommandé.



MVAS: IECA en première intention, BCC en ajout.



Ostéoporose sévère: Thiazides-''like''



# Traitement pharmacologique l'hypertension chez le patient avec MAS – Population particulière



MCAS asymptomatique: IECA/ARA en premier, puis BCC si cible non-atteinte.



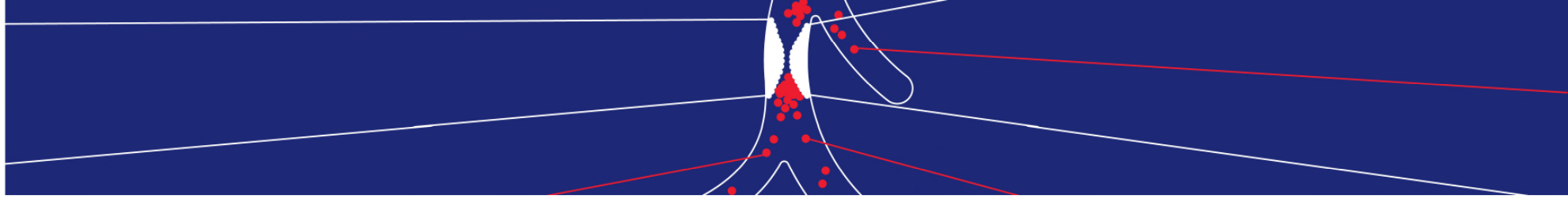
Angine: Bêta-bloqueur ou BCC non-dihydropyridine en premier.



Syndrome coronarien aigue: IECA/ARA et bêta-bloqueurs combinés.



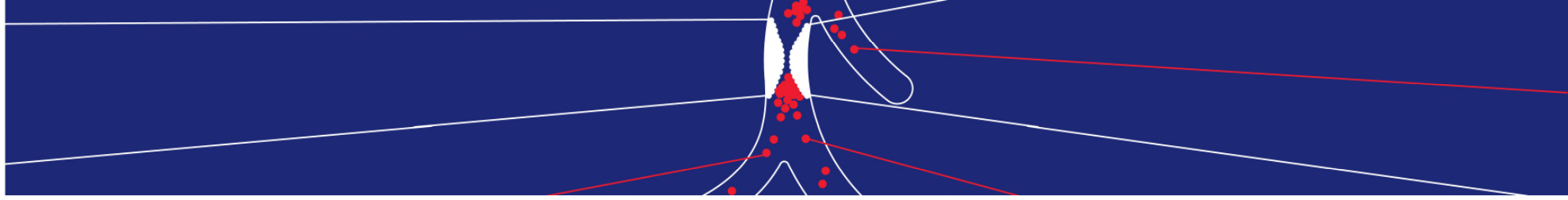
Insuffisance cardiaque: IECA/ARA et bêta-bloqueurs combinés. Inhibiteurs de la neprilysine, de l'aldostérone, du SGLT-2 et autres selon les indications.



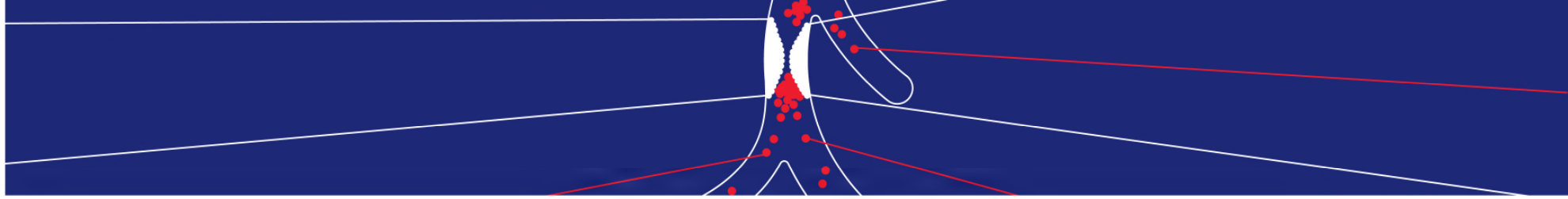
# Quelle cible?

- Pour la majorité des patients à bas risque:
  - $\leq 140/90$  mmHg (MPAC-OS) ou  $\leq 135/85$  (MPAD)
- Pour les patients diabétique:
  - $\leq 130/80$  mmHg (MPAC-OS)
- Pour les patients à haut risque
  - TAs  $\leq 120$  mmHg (MPAC-OS)
  - Indication: Doit avoir plus de 50a et TAs plus de 130 mmHg, et haut risque CV
  - Exclusion : AVC, Diabète, Protéinurie  $>1\text{g/j}$ , Insuffisance cardiaque, SCA  $<3$  mois, IRC stade 5, patient en perte d'autonomie





# Antihypertenseurs: prévention et traitement des complications

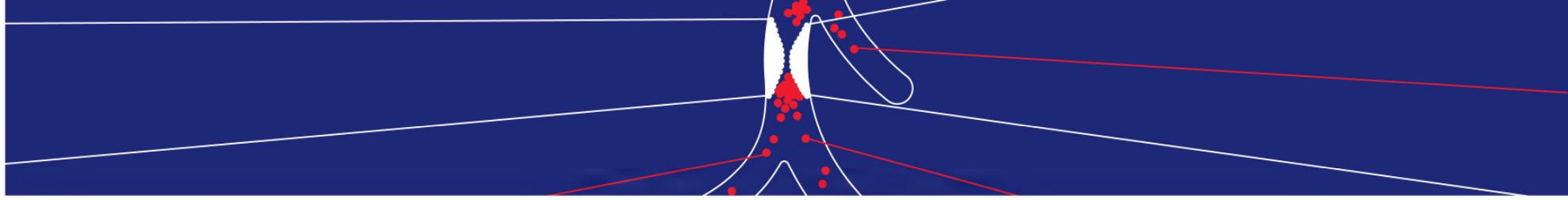


## Prévention et traitement des complications – iECA et ARA



- Diminution du DFGe

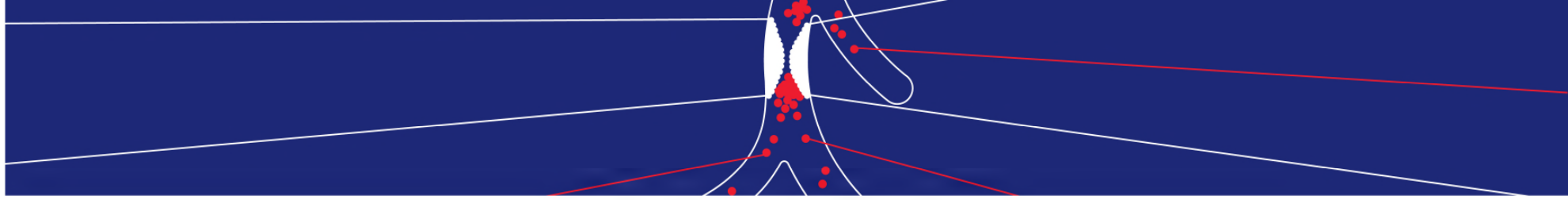
- N'est normalement pas due à un réel dommage rénal.
- Il est adéquat de tolérer une augmentation jusqu'à 30% de la créatinine suivant l'introduction d'un iECA ou ARA.
- Patients à risque = Sténose des artères rénales, IRC, insuffisance cardiaque et risque d'hypovolémie.
  - Vérifier la créatinine environ 5-7 jours suite au début du médicament
- Si la créatinine augmente plus que prévu, il est adéquat de rechercher une sténose des artères rénales, puis tenter une réintroduction en diminuant ou cessant les diurétiques



## Prévention et traitement des complications – iECA et ARA



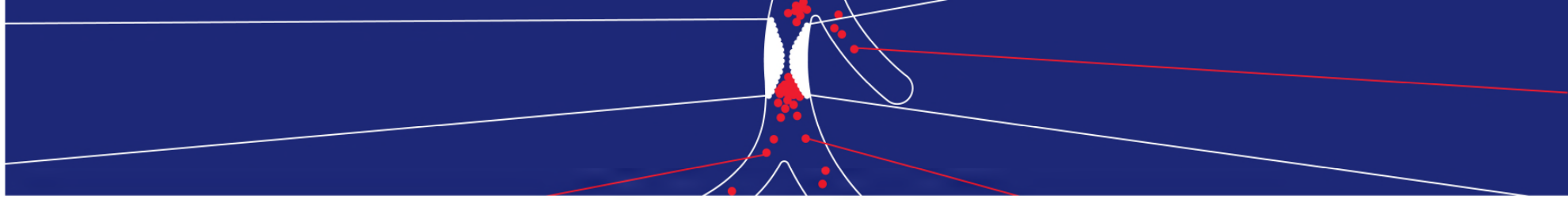
- Toux
  - Surtout présent avec iECA (5-20% des patients), très rare avec ARA
  - Si doute de l'étiologie, une réintroduction peut être tentée (30% de succès)
  - Sinon, changer pour un ARA
- Angioedeme
  - Rare, moins de 1:200 personnes ayant tenté surtout un iECA
  - Pire si avec d'autres inhibiteurs de la dégradation de la bradykinine



## Prévention et traitement des complications – BCC Dihydro



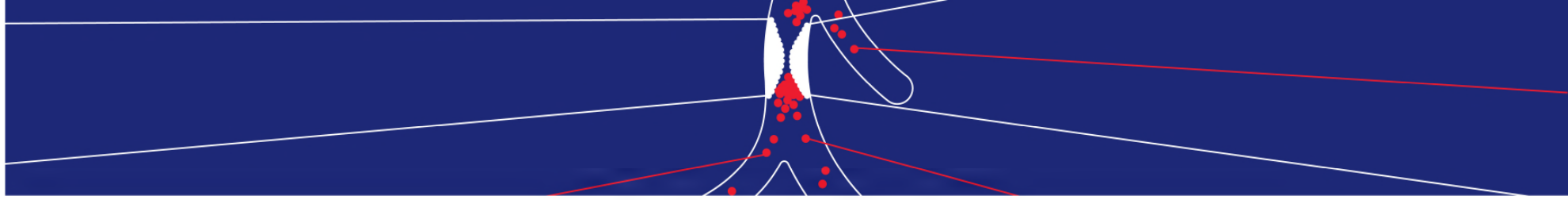
- Œdème périphérique
  - Dose dépendant, donc considérer diminuer la dose
  - Prise HS peut être efficace
  - Bas de compression si l'état vasculaire le permet
  - Considérer changer pour un non-dihydropyridine si possible
  - Prescrire un iECA/ARA



## Prévention et traitement des complications – Thiazide-''like''



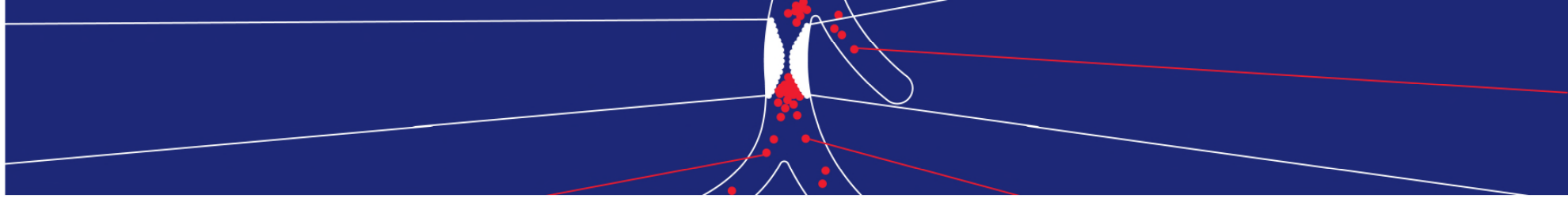
- Anomalies métaboliques
  - Hypokaliémie
    - Combiner ou remplacer avec antihypertenseur épargneur de potassium
    - Diminuer les apports en NaCl
  - Hyponatrémie
    - Contrôle d'électrolytes 7-10 jours après l'initiation
    - Éviter si manque d'apports ou potomanie
    - Suspendre si malade
  - Hypomagnésémie
    - Combiner ou remplacer avec antihypertenseur épargneur de potassium



## Prévention et traitement des complications – Thiazide-''like''



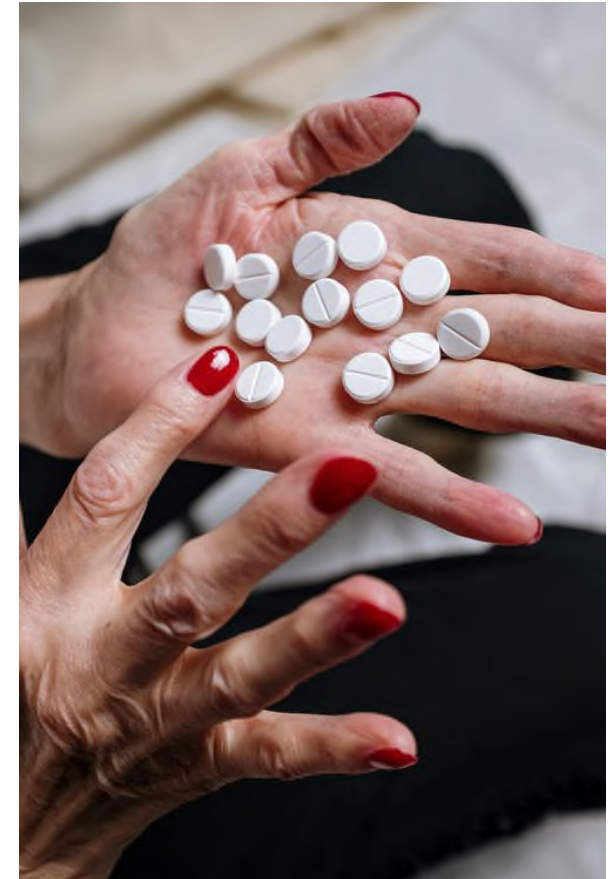
- Hyperuricémie
  - Combiner avec un IECA/ARA, surtout Losartan
- Hypercalcémie
  - Rarement cause isolée
- Hyperglycémie

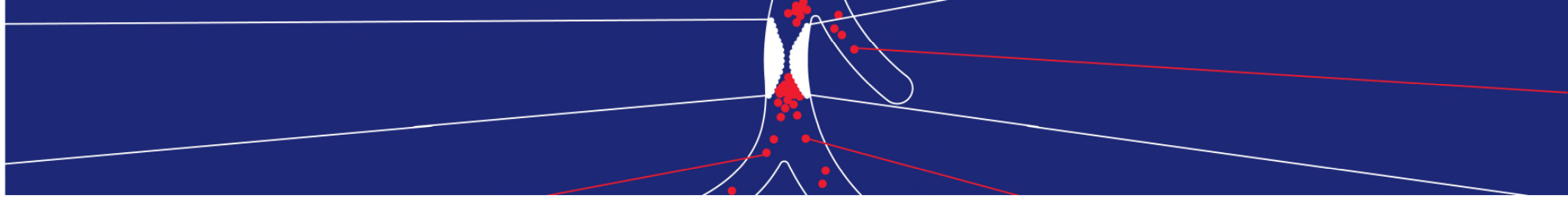


# Améliorer la compliance – Comprimés combinés

- Viacoram (Perindopril/Amlodipine)
- Twynsta (Telmisartan/Amlodipine)
- Coversyl plus (Perindopril/Indapamide)
- Edarbyclor (Azilsartan/Chlorthalidone)

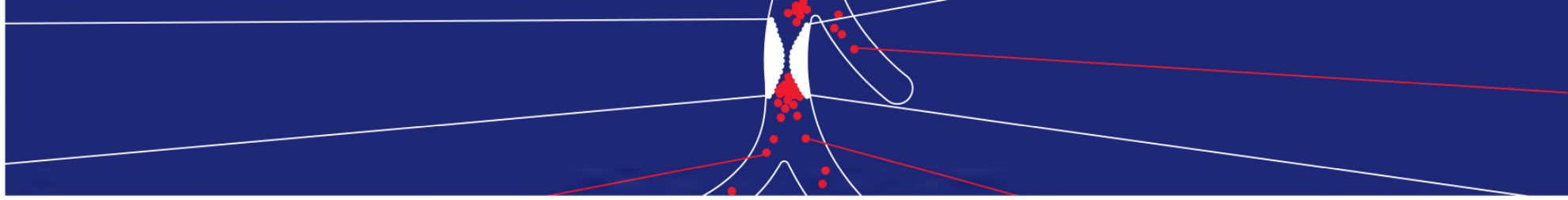
\*\*Considérer 2 molécules d'emblée si TA à plus de 20/10 mmHg de la cible\*\*





# Dyslipidémie et maladie athérosclérotique (MAS)





# Impact de la dyslipidémie chez les patient avec MAS



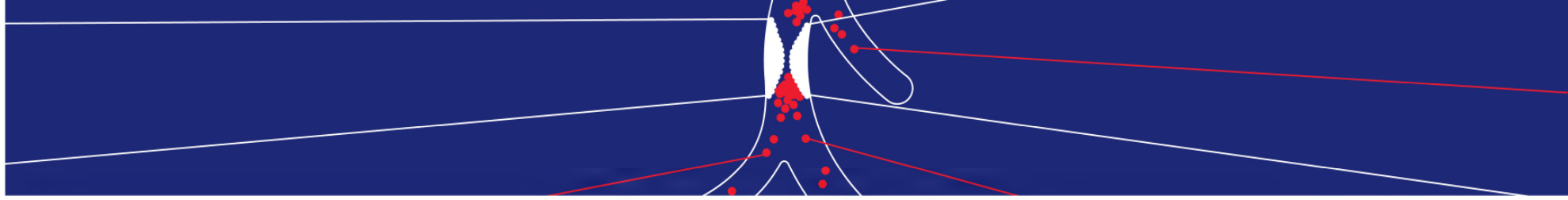
Facteur de risque majeur pour la MAP, la MCAS, les SCA et les AVC



Pour patient en prévention secondaire, chaque diminution de LDL de 1 mmol/L diminue de 20-25% le risque relatif d'événement cardiovasculaire en 10 ans.



L'exposition à long terme à des dosages de LDL très bas est fortement protecteur envers les événements cardiovasculaires.



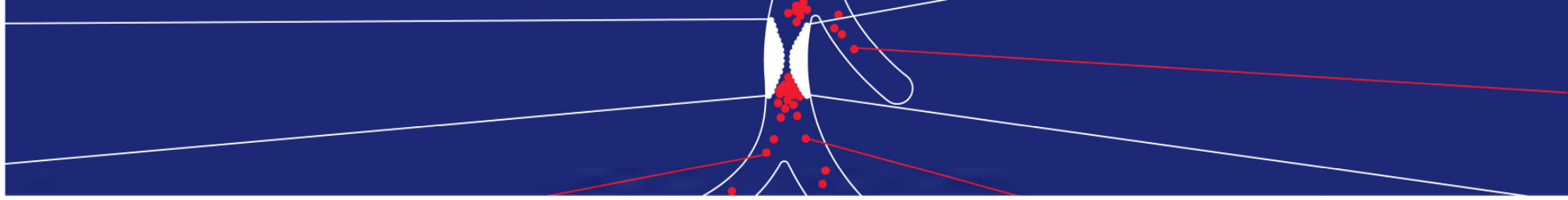
# Approche thérapeutique de la dyslipidémie en prévention secondaire

Pierre angulaire du traitement:  
Statine à dose maximale tolérée pour  
tous, plus modifications des  
habitudes de vie.

Utiliser les statines  
à intensité élevée

- Atorvastatin
- Rosuvastatin

Débuter ou intensifier rapidement  
après un événement



# Statines: Pourquoi?



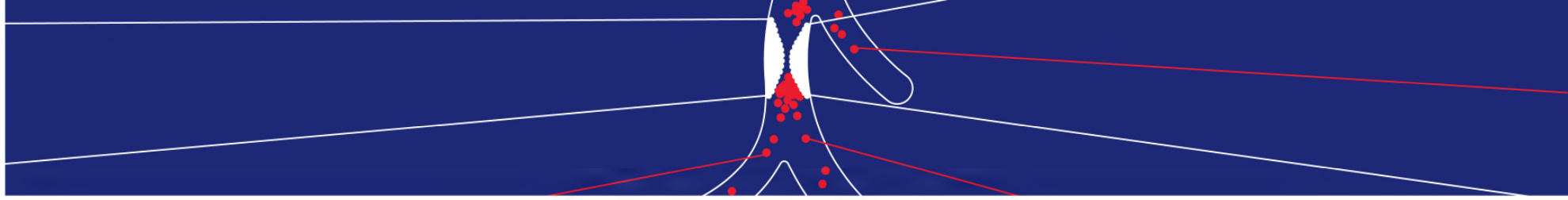
Chez patient avec MAP, réduction en absolu sur 5 ans des MACE (événements cardiovasculaires majeurs) de ~6% (~33% versus ~27%)



Diminution de la mortalité, parfois même visible en  $\leq 1$  an, dans plusieurs études chez patients avec MAP avancée



Diminution des récurrences d'AVC en préventions secondaire (11.2% versus 13.1%) après ~5 ans



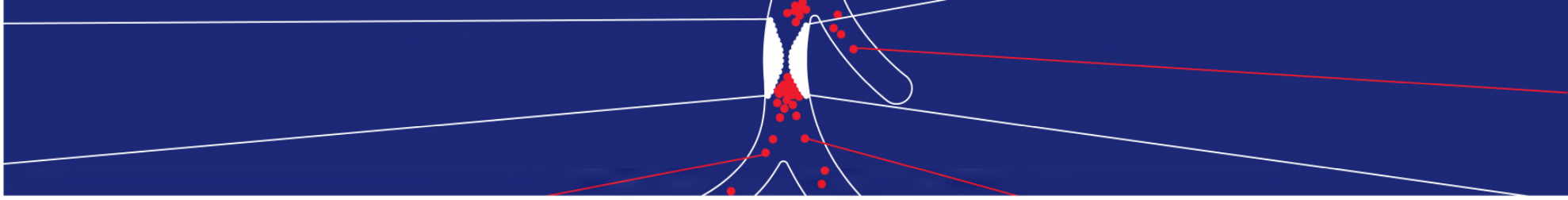
## Prévention secondaire: Seuils

Dosage bilan lipidique standard  
optimalement chaque 4 à 8 semaines  
ad atteinte de la cible.

“Cible”  
Thérapeutique:

- LDL  $\leq 1.8$  mmol/L
- ApoB  $\leq 0.7$  g/L
- Non-HDL  $\leq 2.4$  mmol/L

Possible gain additionnel même ad  
LDL de 1.3 mmol/L avec ezetimibe



2e étape  
Si cible non-atteinte,  
considérer l'ajout  
d'une autre  
molécule:



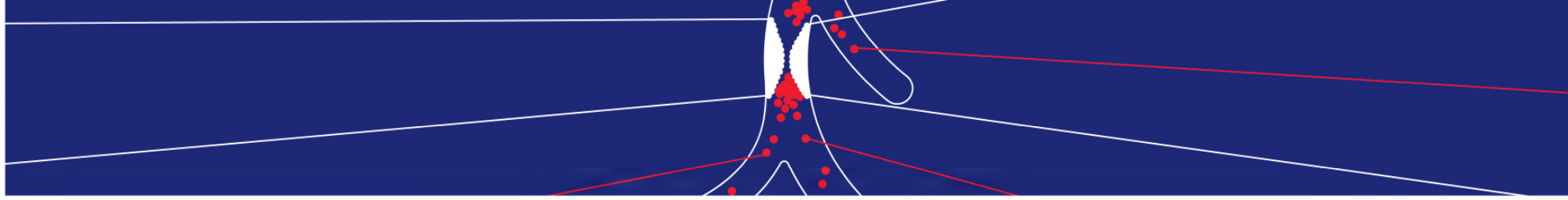
### Ezetimibe

- Peu dispendieux
- Diminution modeste des LDL ( $\sim 0.5$  mmol/L)



### Inhibiteur PCSK9

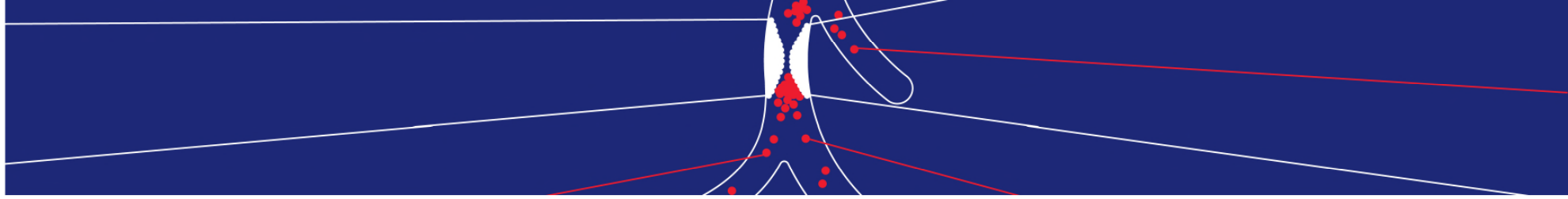
- Cher
- Injections
- Plus efficace



# Ézétimibe – Pourquoi?

- Diminution d'environ 0.4 mmol/L de LDL, additionnel aux statines
- Diminution de 2% absolu des événements cardiovasculaires en 7 ans en prévention secondaire chez patients à très haut risque (syndrome coronarien aigu)

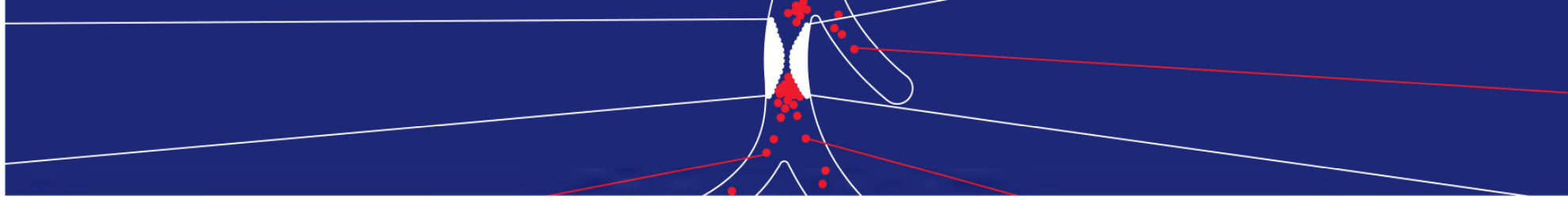




# Inhibiteurs PCSK9: Pourquoi?

Diminution absolue des MACE de 1.5% en 2.2 ans chez les patients en prévention secondaire avec Évolocumab, en plus de statines (FOURIER)

Diminution absolue des MACE de 1.6% en 3 ans chez les patients en prévention secondaire avec Alirocumab, en plus de statines (ODYSSEY-OUTCOMES)

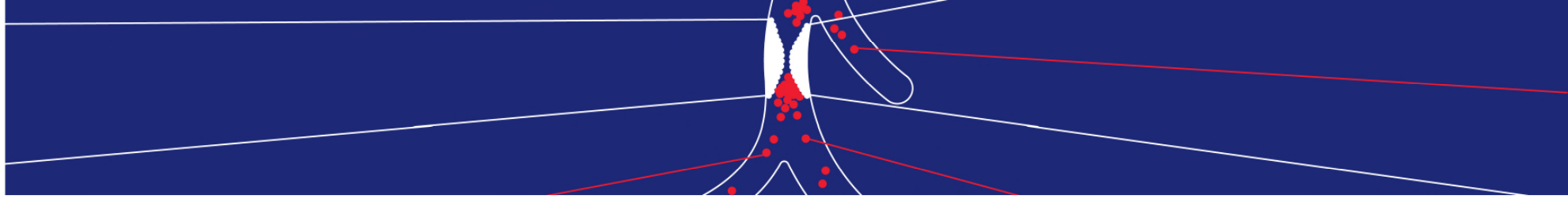


## 3e étape: considérer l'ajout d'IPE (Icosapent Ethyl)

À considérer si triglycérides demeure entre  
1.7 et 5.6 mmol/L malgré un traitement  
médical optimal des LDL

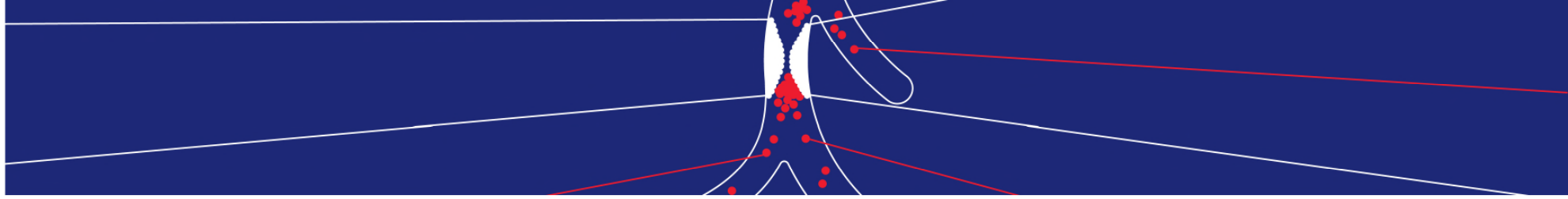


Diminution absolue de 4.8% des  
événements cardiovasculaire en ~5  
ans.



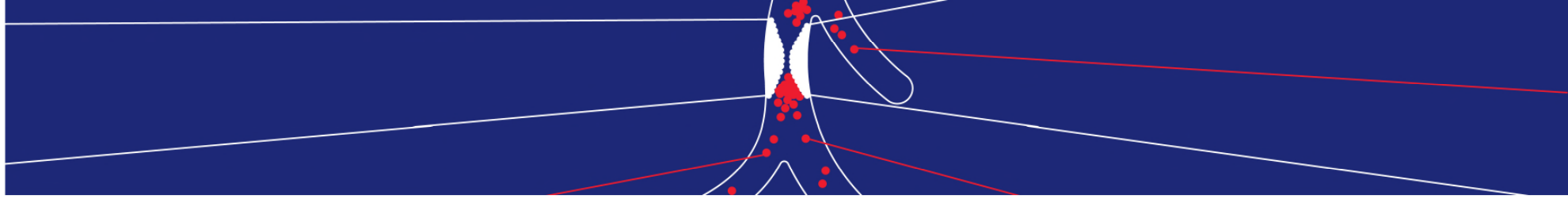
## Et les fibrates?

- Quelques évidences en diabète pour prévenir les amputations distales due à insuffisance artérielle microvasculaire
- Pourrait avoir un effet sur les événements cardiovasculaire chez les patients avec TG élevés, ou HDL bas
- Aucun effet apparent sur la mortalité
- Beaucoup d'effets secondaires, incluant interactions avec statines
- Non recommandés si cibles atteintes avec médications précédentes

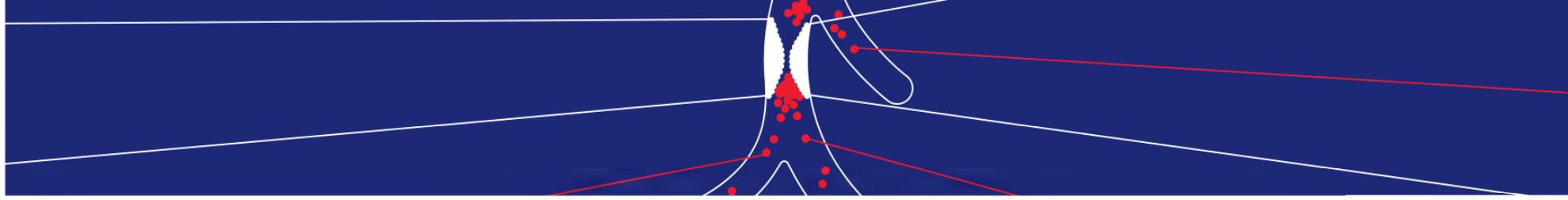


## Et les sequestrants d'acide biliaire?

- Efficace pour réduire les LDL
- Effet incertain sur les événements cardiovasculaires
- Beaucoup d'effets secondaires, surtout GI, hépatique et malabsorption (incluant d'autres médicaments)
- Non recommandés si cibles atteintes avec médications précédentes



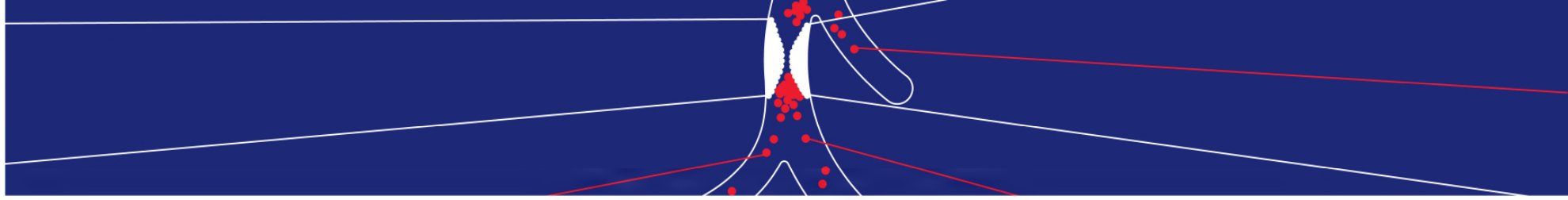
# Hypolipémiants: prévention et traitement des complications



## Approche générale



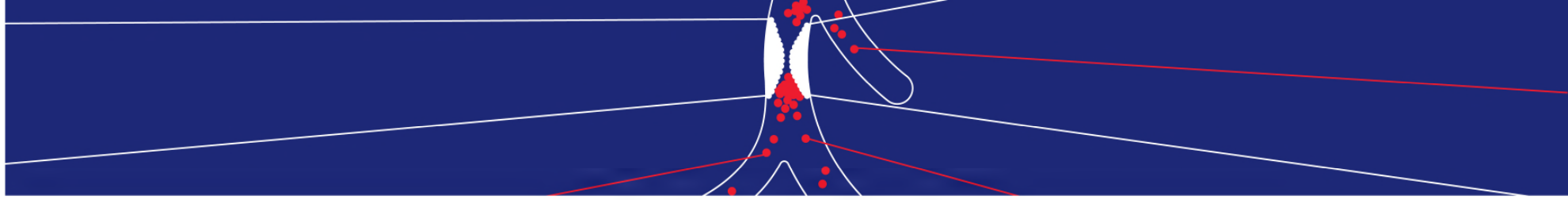
- Aucun bilan nécessaire avant l'initiation des molécules hypolipémiantes à moins de doute clinique de dysfonction d'organe sévère
- Aucun bilan nécessaire au suivi si patient asymptomatique
- Chez les patients âgés, il est raisonnable de débuter une statine à dose intermédiaire, puis l'augmenter selon tolérance
- Aucune augmentation des effets secondaires en lien avec le seuil de LDL atteint, au moins jusqu'à 1.3 mmol/L.
  - Ce seuil ne semble pas s'appliquer aux inhibiteurs de PCSK9



# Myopathies aux statines



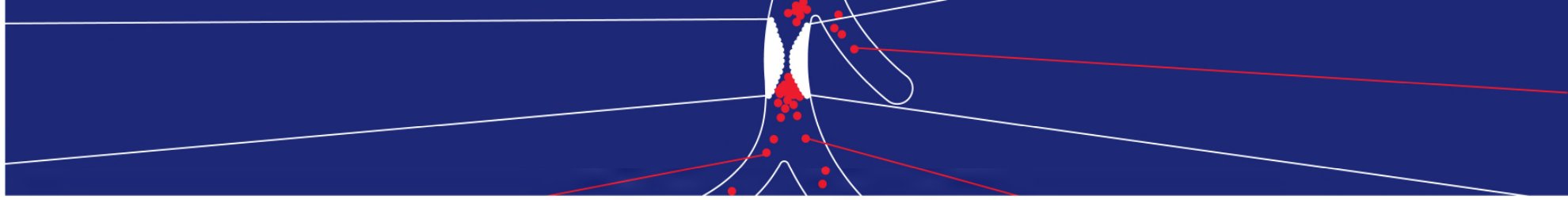
- ~10% des patients auront des myalgies
- <1% auront une réelle nécrose musculaire avec élévation significative des CK
- Seule contre-indication absolue à la reprise de statine:  
Rhabdomyolyse attribuée aux statines (0.1% des patients)
- Augmentation des CK de moins de 3x la normale, sans autres causes, et sans symptômes, peu être tolérée, mais doit être surveillé



# Myopathies aux statines



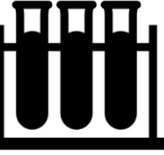
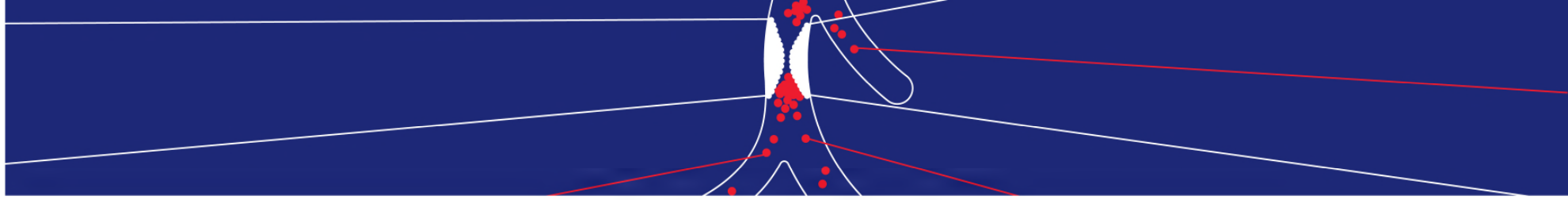
- 1e étape: cesser la statine et attendre résolution des symptômes/hyper-CK-émie
- Attention aux confondants!
  - Hypothyroïdie et autres pathologies
  - ROH
  - Exercice intense/masse musculaire
  - Interactions médicamenteuses
  - Utilisation concomitante d'inhibiteurs CYP3A4



# Myopathies aux statines

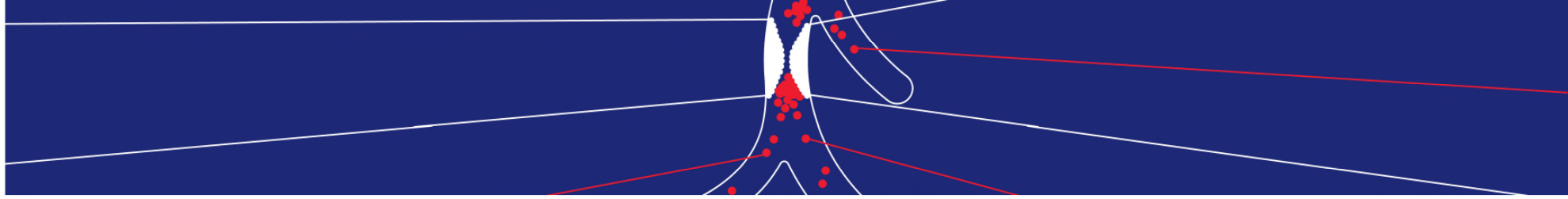


- Options par la suite:
  - Diminuer la dose
  - Corriger déficit en vitamine D
  - Changer le type de statine (Favoriser les hydrosolubles ou fluvastatin)
  - Tenter utilisation q2 jours
  - Changer de molécule (inhibiteur du PCSK9?)



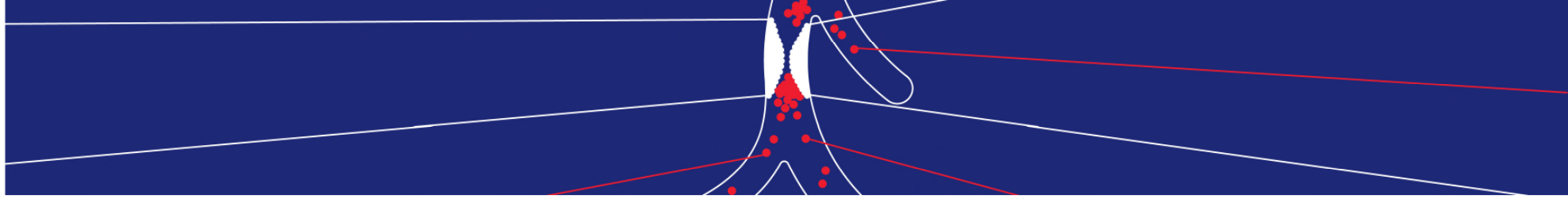
# Atteinte hépatique liée aux statines

- Semble être une réaction idiosyncratique rare
- Incidence dans les méta-analyses de dysfonction sévère idem au groupe placebo
- Pas de dépistage ni test de suivi recommandé
- Si transaminase inexpliquée plus de 3x la normale à répétition, considérer réduire ou suspendre la statine

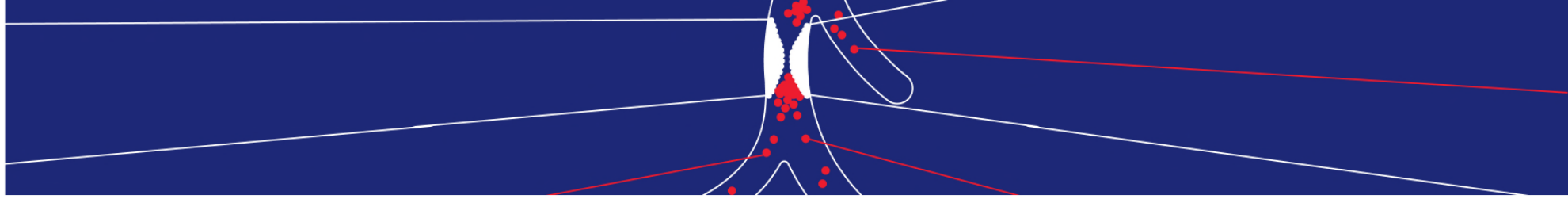


## En conclusion

- Le traitement des comorbidités telles que l'hypertension, le diabète et la dyslipidémie est une des pierres angulaires du traitement de la maladie artérielle athérosclérotique.
- Chacune de ces maladies nécessite une prise en charge adaptée quand il y a présence de maladie vasculaire athérosclérotique.
- L'utilisation des molécules spécifiques à chaque maladie est sécuritaire si employée avec prudence et en partenariat avec les patients.

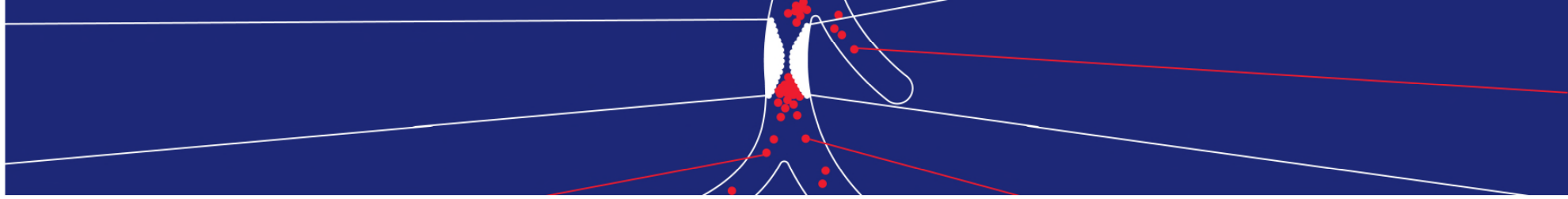


Merci!



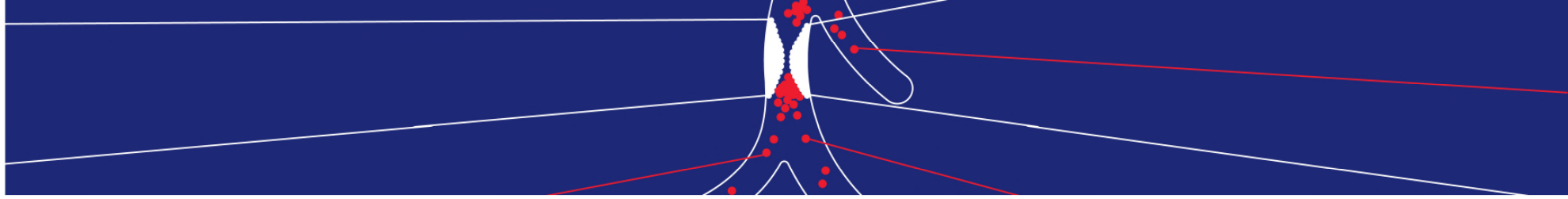
# Références (1)

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539917; PMCID: PMC4551392.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):2981-97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981. Erratum in: *JAMA* 2003 Jan 8;289(2):178. Erratum in: *JAMA*. 2004 May 12;291(18):2196. PMID: 12479763.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):549-59. doi: 10.1056/NEJMoa061894. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Jun 13;:null. PMID: 16899775.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415628.



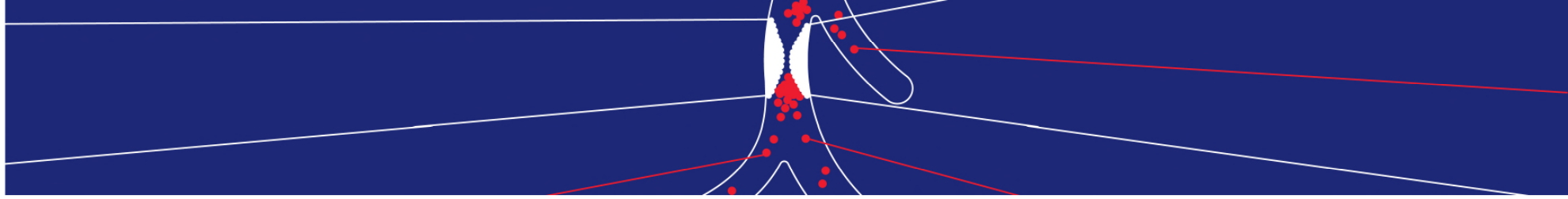
## Références (2)

- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014 Aug 16;384(9943):591-598. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61212-5. PMID: 25131978.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26039521.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Data. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention
- DeCarlo C, Scher L, Shariff S, Phair J, Lipsitz E, Garg K. Statin use and other factors associated with mortality after major lower extremity amputation. *J Vasc Surg*. 2017 Jul;66(1):216-225. doi: 10.1016/j.jvs.2017.01.048. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28431865.



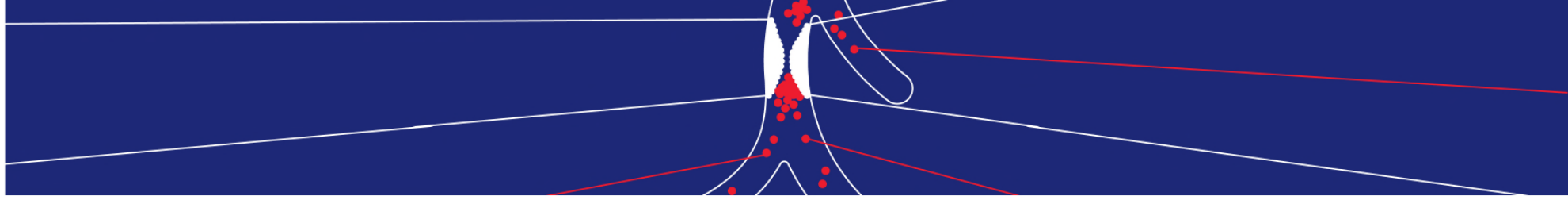
## Références (3)

- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2018;42(Suppl 1):S1–325
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. 2007 Jan 20;369(9557):201-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60108-1. Erratum in: Lancet. 2007 May 5;369(9572):1518. PMID: 17240286.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet. 1999 Feb 20;353(9153):617-22. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07368-1. PMID: 10030326.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona
- Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. JAMA. 1982 Sep 24;248(12):1465-77. PMID: 7050440.



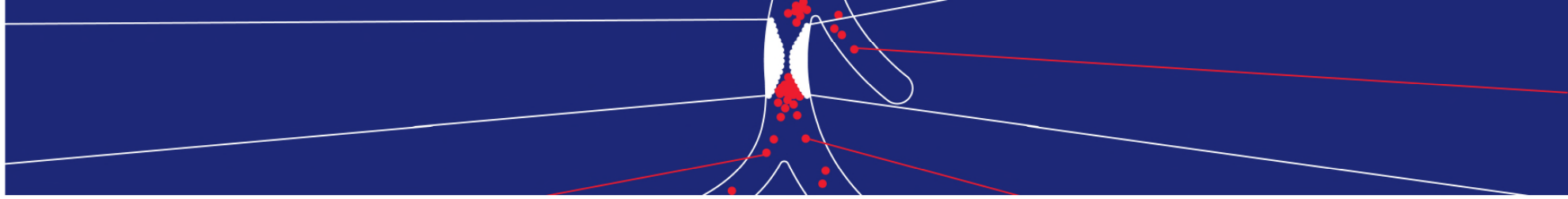
## Références (4)

- Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):7-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3. PMID: 12114036.
- Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegård M, Reist C, Patel MR; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017 Jan 5;376(1):32-40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688. Epub 2016 Nov 13. PMID: 27959717.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2417-28. doi: 10.1056/NEJMoa0806182. PMID: 19052124.



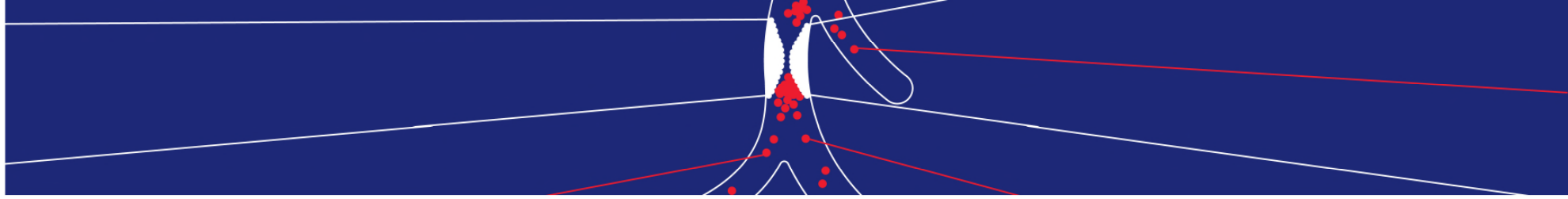
## Références (5)

- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1849-61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2. Erratum in: *Lancet*. 2006 Oct 21;368(9545):1420. Erratum in: *Lancet*. 2006 Oct 21;368(9545):1415. PMID: 16310551.
- King, P et al. "The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes." *British journal of clinical pharmacology* vol. 48,5 (1999): 643-8. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x
- Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffélé MG, Donker AJ, Stehouwer CD. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):616-25. doi: 10.1001/archinternmed.2009.20. PMID: 19307526.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288.



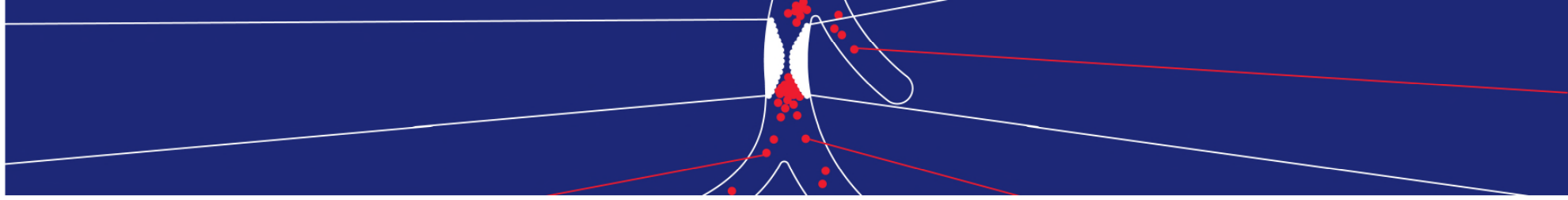
## Références (6)

- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605608
- Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, Zhang J, Tian M, Huang L, Li Z, Yu Y, Zhao Y, Zhou B, Sun J, Liu Y, Yin X, Hao Z, Yu J, Li KC, Zhang X, Duan P, Wang F, Ma B, Shi W, Di Tanna GL, Stepien S, Shan S, Pearson SA, Li N, Yan LL, Labarthe D, Elliott P. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1067-1077. doi: 10.1056/NEJMoa2105675. Epub 2021 Aug 29. PMID: 34459569.
- Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, Francis GA, Genest J, Grégoire J, Grover SA, Gupta M, Hegele RA, Lau D, Leiter LA, Leung AA, Lonn E, Mancini GJB, Manjoo P, McPherson R, Ngui D, Piché ME, Poirier P, Sievenpiper J, Stone J, Ward R, Wray W. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 2021 Aug;37(8):1129-1150. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33781847.



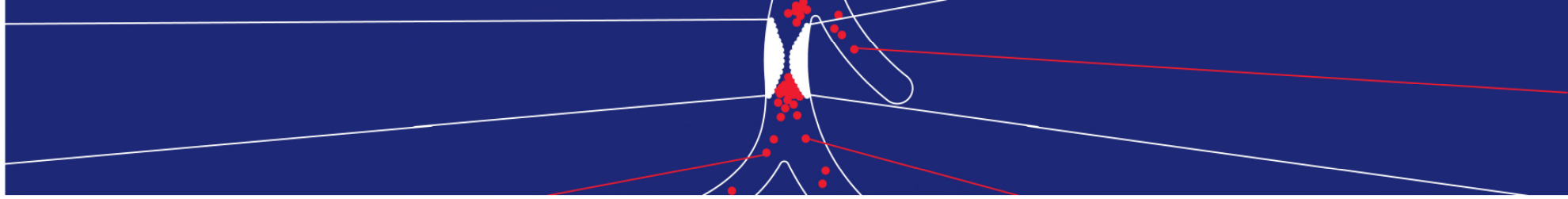
# Références (7)

- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5. Erratum in: *Lancet* 2001 Nov 3;358(9292):1556. Erratum in: *Lancet* 2002 Jun 15;359(9323):2120. PMID: 11589932.
- Puttnam R, Davis BR, Pressel SL, Whelton PK, Cushman WC, Louis GT, Margolis KL, Oparil S, Williamson J, Ghosh A, Einhorn PT, Barzilay JI; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Collaborative Research Group. Association of 3 Different Antihypertensive Medications With Hip and Pelvic Fracture Risk in Older Adults: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017 Jan 1;177(1):67-76. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6821. PMID: 27893045.



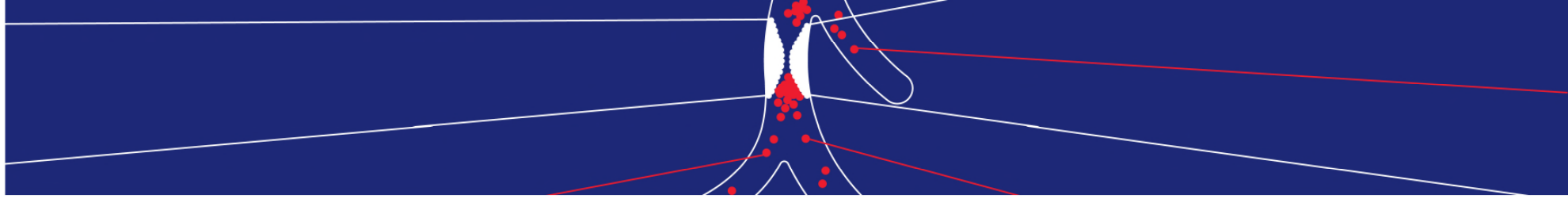
## Références (8)

- Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, Butalia S, Leung AA, Harris KC, Cloutier L, Zarnke KB, Ruzicka M, Hiremath S, Feldman RD, Tobe SW, Campbell TS, Bacon SL, Nerenberg KA, Dresser GK, Fournier A, Burgess E, Lindsay P, Rabkin SW, Prebtani APH, Grover S, Honos G, Alfonsi JE, Arcand J, Audibert F, Benoit G, Bittman J, Bolli P, Côté AM, Dionne J, Don-Wauchope A, Edwards C, Firoz T, Gabor JY, Gilbert RE, Grégoire JC, Gryn SE, Gupta M, Hannah-Shmouni F, Hegele RA, Herman RJ, Hill MD, Howlett JG, Hundemer GL, Jones C, Kaczorowski J, Khan NA, Kuyper LM, Lamarre-Cliche M, Lavoie KL, Leiter LA, Lewanczuk R, Logan AG, Magee LA, Mangat BK, McFarlane PA, McLean D, Michaud A, Milot A, Moe GW, Penner SB, Pipe A, Poppe AY, Rey E, Roerecke M, Schiffrin EL, Selby P, Sharma M, Shoamanesh A, Sivapalan P, Townsend RR, Tran K, Trudeau L, Tsuyuki RT, Vallée M, Woo V, Bell AD, Daskalopoulou SS. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020 May;36(5):596-624. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.086. PMID: 32389335.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646. Epub 2008 Nov 9. PMID: 18997196.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25773378.



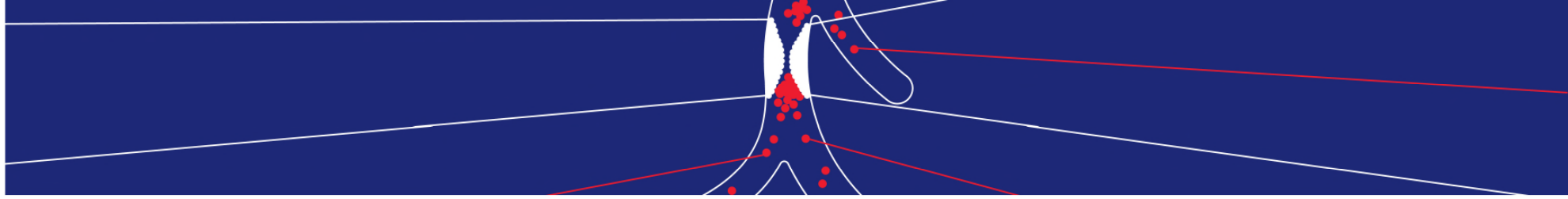
## Références (9)

- Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018 Sep 1;3(9):823-828. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2258. PMID: 30073316; PMCID: PMC6233651.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304224.
- Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) Trial. *Diabetologia.* 1996 Dec;39(12):1646-54. doi: 10.1007/s001250050629. PMID: 8960857.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Apr 4;285(13):1711-8. doi: 10.1001/jama.285.13.1711. PMID: 11277825.



# Références (10)

- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2506. PMID: 26551272; PMCID: PMC4689591.
- Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens*. 2020 Sep;38(9):1669-1681. doi: 10.1097/HJH.0000000000002523. PMID: 32649628.
- Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):278-286. doi: 10.7326/M20-0864. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32598218.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27299675.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.



# Références (11)

- Yokoyama M, Origasa H; JELIS Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J*. 2003 Oct;146(4):613-20. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00367-3. PMID: 14564313.
- Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusoff K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2032-43. doi: 10.1056/NEJMoa1600177. Epub 2016 Apr 2. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Oct 11;379(15):1486. PMID: 27039945.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):145-53. doi: 10.1056/NEJM200001203420301. Erratum in: 2000 May 4;342(18):1376. Erratum in: *N Engl J Med* 2000 Mar 9;342(10):748. PMID: 10639539.