

# L'évolution des complications vasculaires chez le patient diabétique: de la prévention primaire à la maladie clinique.

Dr Hélène Mansaray, MD, MSc, CSPQ

Pr Adjoint de clinique du département de Médecine de Spécialité de l'Université de Montréal

Médecine Interne

CIUSS Nord de l'île- Hôpital Jean Talon

# Divulgation des conflits d'intérêts du conférencier

**Conférencière** : Dr Hélène Mansaray est employée du CIUSS NIM et membre associée au CHUM; Fellowship à l'IRCM

## Relations avec des intérêts commerciaux :

- ▶ conférencière ou comités aviseurs :
- ▶ **Astra Zeneca / Sanofi / NovoNordisk / Janssen / Boehringer / Lilly / Merck / Valéant / Amgen / Bayer / Takeda / Abbott / BMS / Pfizer / ANTIBODY / Canadian Medical Council / CPD network**
- ▶ soutien à la recherche :
- ▶ **NovoNordisk**

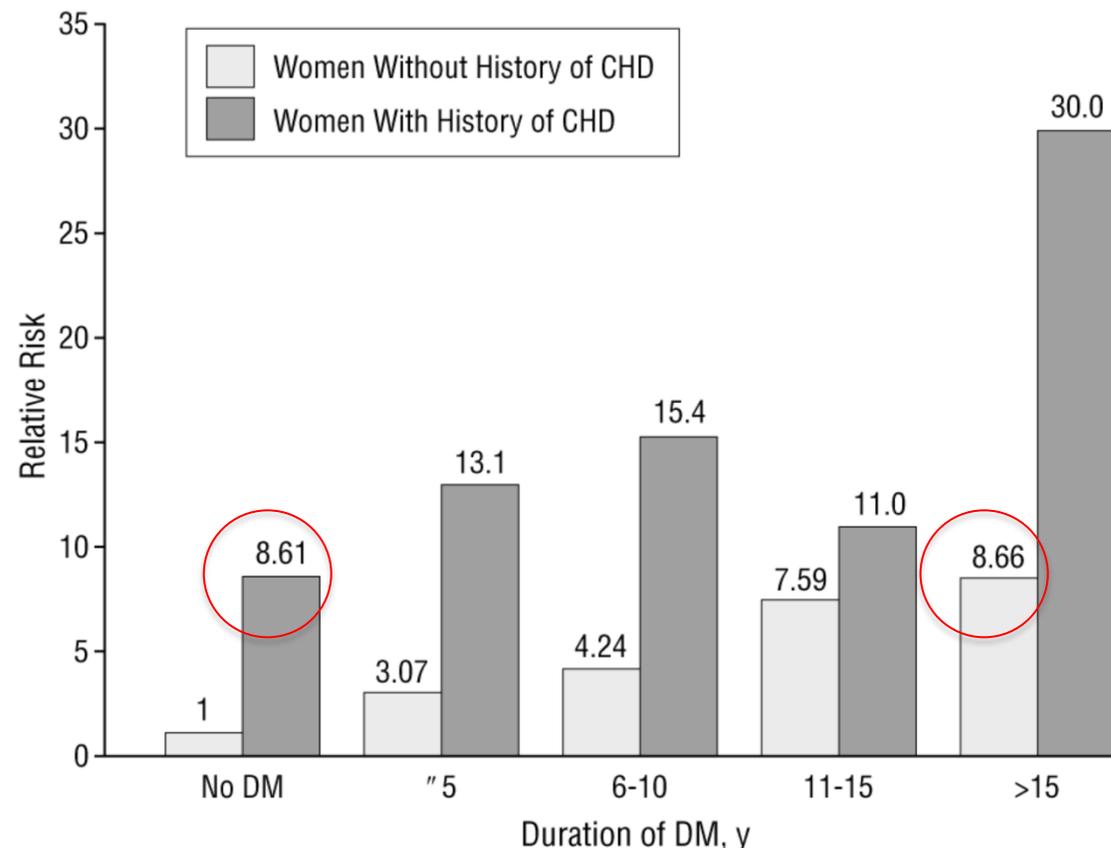
# Objectifs du programme

- 1) ÉTABLIR COMMENT OPTIMISER **LA PRÉVENTION PRIMAIRE** CHEZ LES DIABÉTIQUES.
- 2) RECONNAITRE LES **DIFFÉRENTS MOYENS** DE FAIRE DE LA **PRÉVENTION** DES COMPLICATIONS SPÉCIFIQUEMENT MICROVASCULAIRES ET MACROVASCULAIRES.
- 3) DISCUTER DE **L'APPROCHE MODERNE** DE LA PRÉVENTION SECONDAIRE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES CHEZ LES DIABÉTIQUES.

# ÉTABLIR COMMENT OPTIMISER **LA PRÉVENTION PRIMAIRE** CHEZ LES DIABÉTIQUES

- **DÉFINIR** LA PRÉVENTION PRIMAIRE
- LES **DONNÉES PROBANTES** EN PRÉVENTION PRIMAIRE

## Une durée de diabète type 2 >15 ans entraîne un risque similaire de maladie coronaire fatale que si maladie coronaire antérieure sans diabète



Suivi de 20 ans de 121 046 femmes âgées de 30 à 55 ans (étude Nurses' Health)

# LA PREVENTION PRIMAIRE ET SECONDAIRE

## Prévention secondaire

- Prévenir la survenue d'un **autre** événement CV

Coronaro-  
pathie\*  
IM<sup>†</sup>  
AVC<sup>‡</sup>  
Maladie artérielle  
périphérique occlusive  
Angine instable

**MCV clinique**

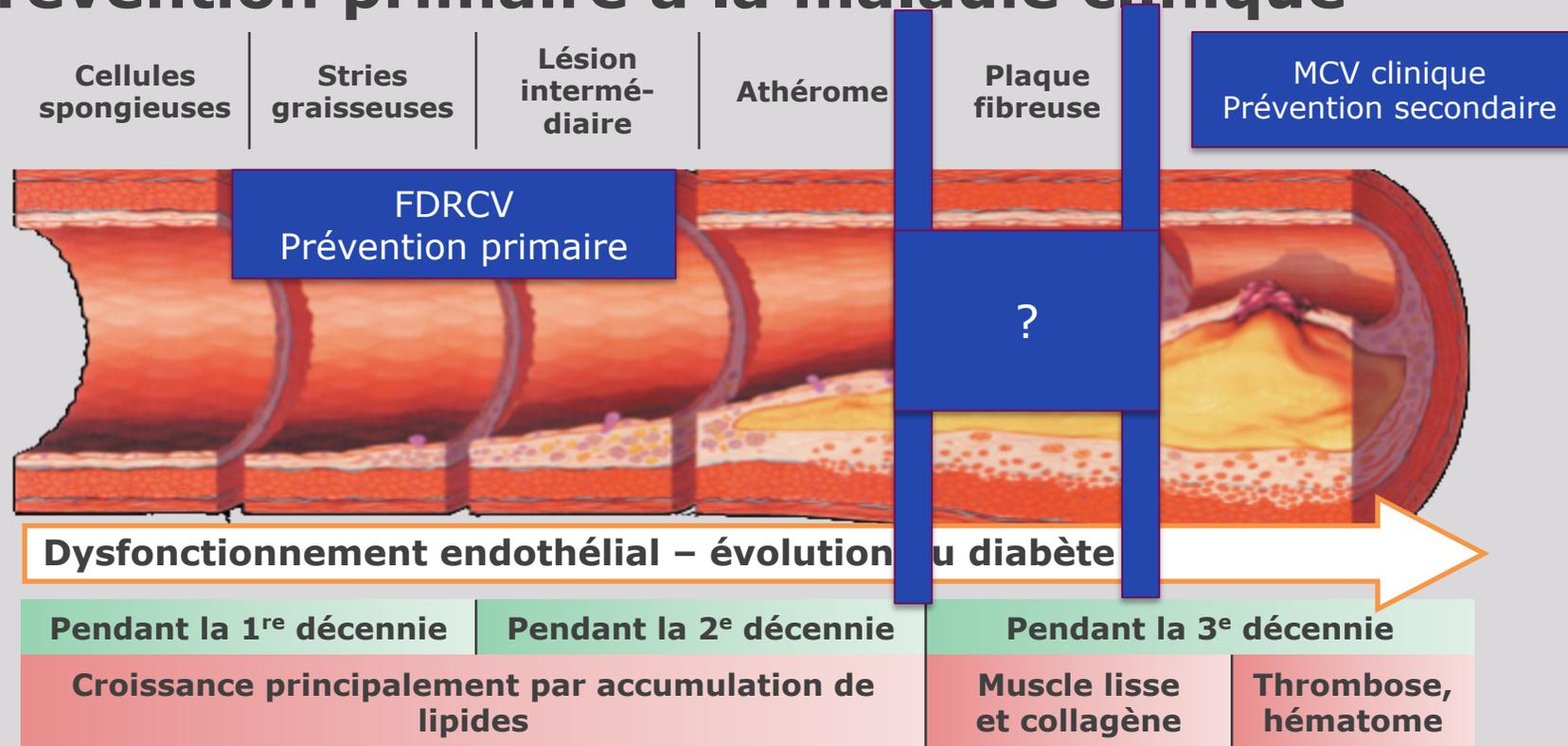
## Prévention primaire

- Prévenir la survenue d'un **premier** événement CV

Dyslipidémie  
Hypertension  
Diabète  
Syndrome métabolique  
Surpoids/obésité

**Facteurs de risque**

# Évolution de l'athérosclérose : de la prévention primaire à la maladie clinique



# EMPA-REG : 100 % PREVENTION SECONDAIRE

## 7020 patients

### Définir la « maladie cardiovasculaire clinique »

#### Basé sur la population de patients de l'étude EMPA-REG (empagliflozine)

- Adultes atteints de diabète de type 2
- Taux d'HbA1c de 7 à 10 % chez les sujets déjà traités
- Taux d'HbA1c de 7 à 9 % chez les sujets jamais traités
- IMC  $\leq$  45 kg/m<sup>2</sup>
- **Maladie cardiovasculaire (CV) établie :**
  - Antécédents d'infarctus du myocarde
  - Coronaropathie
  - Angine de poitrine instable
  - AVC antérieur
  - Maladie artérielle périphérique occlusive

#### Risque élevé d'événements cardiovasculaires ( $\geq$ 1 des suivants)

- Antécédents d'infarctus du myocarde > 2 mois avant la signature du formulaire de consentement éclairé
- Signes de coronaropathie de vaisseaux multiples, c.-à-d. dans  $\geq$  2 artères coronaires majeures, ou dans l'artère coronaire majeure gauche, confirmée par l'un des signes suivants :
- Présence d'une sténose considérable : rétrécissement d'au moins 50 % de la lumière observé pendant l'angiographie (coronaire ou par tomодensitométrie multi-coupes)
- Revascularisation antérieure (angioplastie coronarienne transluminale percutanée avec ou sans endoprothèse ou pontage aortocoronarien > 2 mois avant l'obtention du consentement
- L'association de la revascularisation dans une artère coronaire majeure et de la sténose considérable (rétrécissement d'au moins 50 % de la lumière) dans une autre artère coronaire majeure
- Signes de coronaropathie dans un seul vaisseau, rétrécissement d'au moins 50 % de la lumière observé pendant l'angiographie (coronaire ou par tomодensitométrie multi-coupes) sans revascularisation subséquente réussie, accompagnée d'au moins 1 élément parmi les suivants :
- Résultat positif à un test de dépistage non effractif de l'ischémie
- Congé de l'hôpital (hospitalisation pour cause d'angine instable) environ 12 mois avant l'obtention du consentement
- Angine instable > 2 mois avant l'obtention du consentement, avec signes de coronaropathie dans un ou plusieurs vaisseaux
- Antécédents d'AVC (ischémique ou hémorragique) > 2 mois avant l'obtention du consentement
- Maladie artérielle périphérique occlusive confirmée par l'un des éléments suivants :
- Angioplastie à un membre, endoprothèse ou pontage
- Amputation d'un membre ou d'un pied en raison d'insuffisance circulatoire
- Signes de sténose considérables des artères périphériques (> 50 % lors de l'angiographie ou > 50 % ou importante sur le plan hémodynamique, par des méthodes non effractives) dans 1 membre
- Indice tibio-brachial < 0,9 dans  $\geq$  1 cheville

# LEADER : 80 % PREVENTION SECONDAIRE 20% PREVENTION PRIMAIRE

9340 patients

## Définir la « maladie cardiovasculaire clinique »

### Population de patients de l'étude LEADER (liraglutide)

- Adultes atteints de diabète de type 2
- Taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 % (aucune limite supérieure)
- Jamais traités ou traités par ≥ 1 antidiabétique oral ou de l'insuline avec ou sans antidiabétique oral
- Aucun critère concernant l'IMC
- Âgés de ≥ 50 ans et **atteints d'une maladie CV ou d'une insuffisance rénale chronique établies**  
ou
- Âgés de ≥ 60 ans et présentant des **facteurs de risque de maladie CV**

- Cohorte antérieure sur la maladie CV : patients âgés d'au moins 50 ans et présentant au moins 1 des facteurs suivants
  - IM antérieur
  - AVC ou AIT antérieurs
  - Revascularisation antérieure des artères coronaires, de l'artère carotide ou des artères périphériques
  - >50 % de sténose coronarienne, carotidienne ou des artères des membres inférieurs
  - Antécédents de maladie coronarienne symptomatique confirmée par un résultat positif au test de stress à l'effort physique ou par tout résultat d'imagerie cardiaque, ou angine instable avec changements observés à l'ECG
  - Ischémie cardiaque **asymptomatique** confirmée par un examen d'imagerie nucléaire, un test d'effort physique, une écho-stress à la dobutamine
  - Insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II-III
  - Insuffisance rénale chronique  
TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD)  
TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (formule de Cockcroft-Gault)

- Groupe sans antécédents de maladie CV : Patients âgés d'au moins 60 ans et présentant au moins 1 des facteurs suivants
  - Micro-albuminurie ou protéinurie
  - Hypertension et hypertrophie du ventricule gauche confirmée par électrocardiogramme ou examen d'imagerie
  - Dysfonctionnement systolique ou diastolique du ventricule gauche confirmé par examen d'imagerie
  - Indice tibio-brachial < 0,9

# CANVAS : 66 % PREVENTION SECONDAIRE

# 33% PREVENTION PRIMAIRE

# 10142 patients

## Définir la « maladie cardiovasculaire clinique »

### Population de patients de l'étude CANVAS (canagliflozine)

- Adultes atteints de diabète de type 2
- Taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 % et inférieure à 10.5%
- Jamais traités ou traités par ≥ 1 antidiabétique oral ou de l'insuline avec ou sans antidiabétique oral
- Âgés de ≥ 30 ans et atteints d'une maladie CV Documentée symptomatique

ou

- Âgés de ≥ 50 ans et présentant au moins 2 des facteurs de risque de maladie CV

atherosclerotic cardiovascular disease: including stroke; MI; hospital admission for unstable angina; coronary artery bypass graft; percutaneous coronary intervention (with or without stenting); peripheral revascularization (angioplasty or surgery); symptomatic with documented hemodynamically-significant carotid or peripheral vascular disease; or amputation secondary to vascular disease

duration of T2DM of 10 years or more,

systolic blood pressure more than 140 mmHg while the subject is on at least one blood pressure-lowering treatment, current daily cigarette smoker, documented micro- or macro-albuminuria or documented HDL-C of < 1 mmol/L (39 mg/dL)

# DECLARE : 40 % PREVENTION SECONDAIRE

## 60 % PREVENTION PRIMAIRE

17150 patients



### Catégories de risque CV

#### Multiples facteurs de risque de maladie CV (MFR)

Âge  $\geq$  55 ans (hommes),  $\geq$  60 ans (femmes)

**ET**  $\geq$  1 autre facteur de risque :

- Dyslipidémie ( $\geq$  1 des suivants)
  - C-LDL  $>$  130 mg/dL ( $>$  3,36 mmol/L)
  - Traitement hypolipidémiant actuel
- Hypertension ( $\geq$  1 des suivants)
  - TA  $>$  140/90 mm Hg à l'inscription
  - Traitement antihypertenseur actuel
- Tabagisme actuel
  - $\geq$  5 cigarettes/jour depuis au moins 1 an

#### Maladie CV athéroscléreuse établie (MCVAÉ)

Âge  $\geq$  40 ans

**ET**  $\geq$  1 autre maladie diagnostiquée :

- Cardiopathie ischémique (l'un ou l'autre des suivants)
  - IM
  - ICP
  - PAC
  - Sténose coronaire  $\geq$  50 % dans  $\geq$  2 artères coronaires
- Maladie vasculaire cérébrale (l'un ou l'autre des suivants)
  - Accident vasculaire cérébral ischémique
  - Endartériectomie ou pose d'une endoprothèse carotidienne
- Maladie artérielle périphérique (l'un ou l'autre des suivants)
  - Pose d'une endoprothèse artérielle ou revascularisation chirurgicale périphérique
  - Amputation d'un membre inférieur à cause d'une MAP
  - Claudication intermittente symptomatique et ICB  $<$  0,90 dans les 12 derniers mois



# REWIND : 31.5 % PREVENTION SECONDAIRE

# 68.5% PREVENTION PRIMAIRE

## 9901 patients



### Key Inclusion Criteria

**Type 2 DM** - New or previously diagnosed (with stable glucose drugs X 3 mo)

- On 0-2 oral glucose drugs +/- basal insulin or GLP-1 RA

**A1C**  $\leq$  9.5% (81 mmol/mol)

**BMI**  $\geq$  23 kg/m<sup>2</sup>

**Age**  $\geq$  50 & vascular disease

(prior MI, stroke, revascularization, or unstable angina + ECG changes or PCI or positive imaging)

$\geq$  55 & subclinical vascular disease

(positive stress test/image, >50% stenosis, ABI<0.9; eGFR <60; hypertension + LVH, or albuminuria)

$\geq$  60 & 2 CV risk factors

(tobacco, lipid drug, LDL-C  $\geq$  3.4 (130 mg/dl), HDL-C < 1.0 (40 mg/dl) for men & < 1.3 (50 mg/dl) for women or TG  $\geq$  2.3 (200 mg/dl),  $\geq$  1 BP drug or SBP  $\geq$  140 or DBP  $\geq$  95. waist:hip ratio >1.0 for men & > 0.8 for women)

- Définition différente de la prévention secondaire dans les différentes études CV
  - inclusion de patient asymptomatique (mais avec des tests de dépistage positifs)

« MALADIE CARDIO-VASCULAIRE **LIMITÉE**  
VERSUS MALADIE CARDIO-VASCULAIRE **ÉVOLUÉE** »

EASD 2018 /ESC symposium: Cardiorenal protection with SGLT2 inhibitors:

A benefit for all and also outside diabetes?

F. Zannad, France

- Doit- on dépister plus nos patients ?
  - **OUI** si symptômes d'appel
  - À considérer en fonction durée de diabète ?
- **INDIVIDUALISER** le risque cardio-vasculaire chez chaque patient et **DOCUMENTER**

# LES DONNÉES PROBANTES EN PREVENTION PRIMAIRE



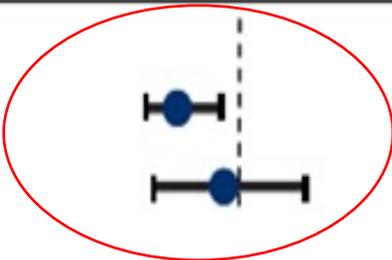
# CANVAS :

## La canagliflozine a diminué les événements CV

Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal (MACE) = supériorité



	Hazard ratio (95% CI)	p value for interaction
<b>CV disease</b>		<b>0.18</b>
Yes	0.82 (0.72-0.95)	
No	0.98 (0.74-1.30)	



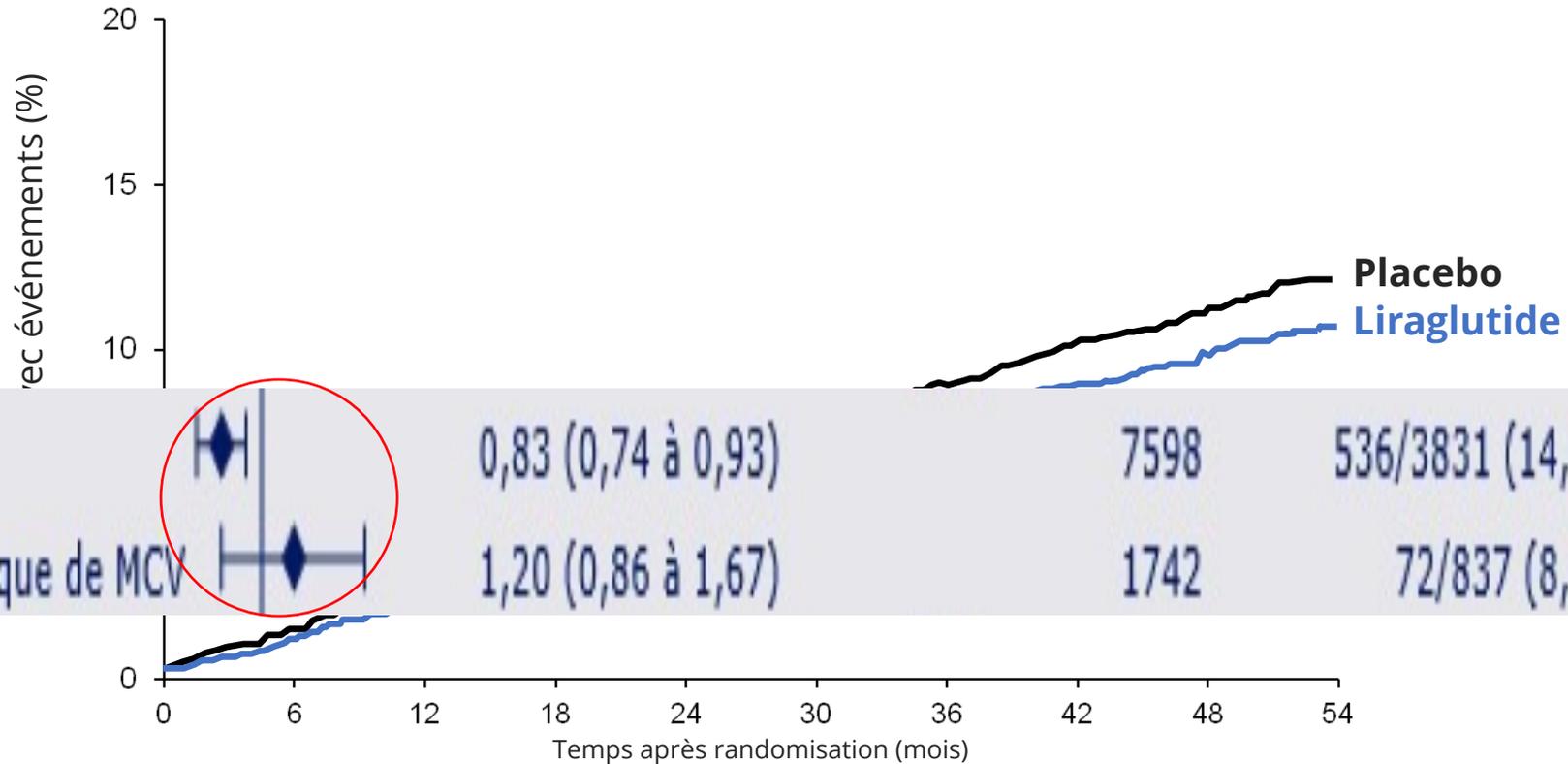
Nombre de patients

Canagliflozine	5795	5566	4343	2555	2460	2363	1661
Placebo	4347	4153	2942	1240	1187	1120	789

# LEADER:

## Le liraglutide a diminué les événements CV

Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal (MACE) = supériorité



≥ 50 ans et MCV établie

0,83 (0,74 à 0,93)

7598

536/3831 (14,0)

629/3767 (16,7)

≥ 60 ans et facteurs de risque de MCV

1,20 (0,86 à 1,67)

1742

72/837 (8,6)

65/905 (7,2)

Patients à risque

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

# Declare : plan d'analyse statistique hiérarchique

Pour l'ensemble de l'étude,  $\alpha$  bilatéral = 0,05, ajusté à **0,0462** pour les analyses intermédiaires

**Critère d'évaluation principal de l'innocuité : MACE**  
Non-infériorité :  $\alpha$  unilatéral = 0,0231

Si **non inférieur** (LS de l'IC à 95 % pour un **RRI < 1,3**)...

**Critère principal de l'efficacité : MACE**  
Supériorité :  $\alpha$  unilatéral = 0,01155

**Critère principal de l'efficacité : hIC/décès CV**  
Supériorité :  $\alpha$  unilatéral = 0,01155

Si le résultat de l'évaluation de l'un des critères principaux est significatif,  
**ajustement de la valeur  $\alpha$**  pour évaluer l'autre avec un  $\alpha$  unilatéral = 0,0231<sup>a</sup>

Si **les deux sont significatifs**...

**Critère secondaire : Critère rénal composé**  
Supériorité :  $\alpha$  unilatéral = 0,0231

Si **significatif**...

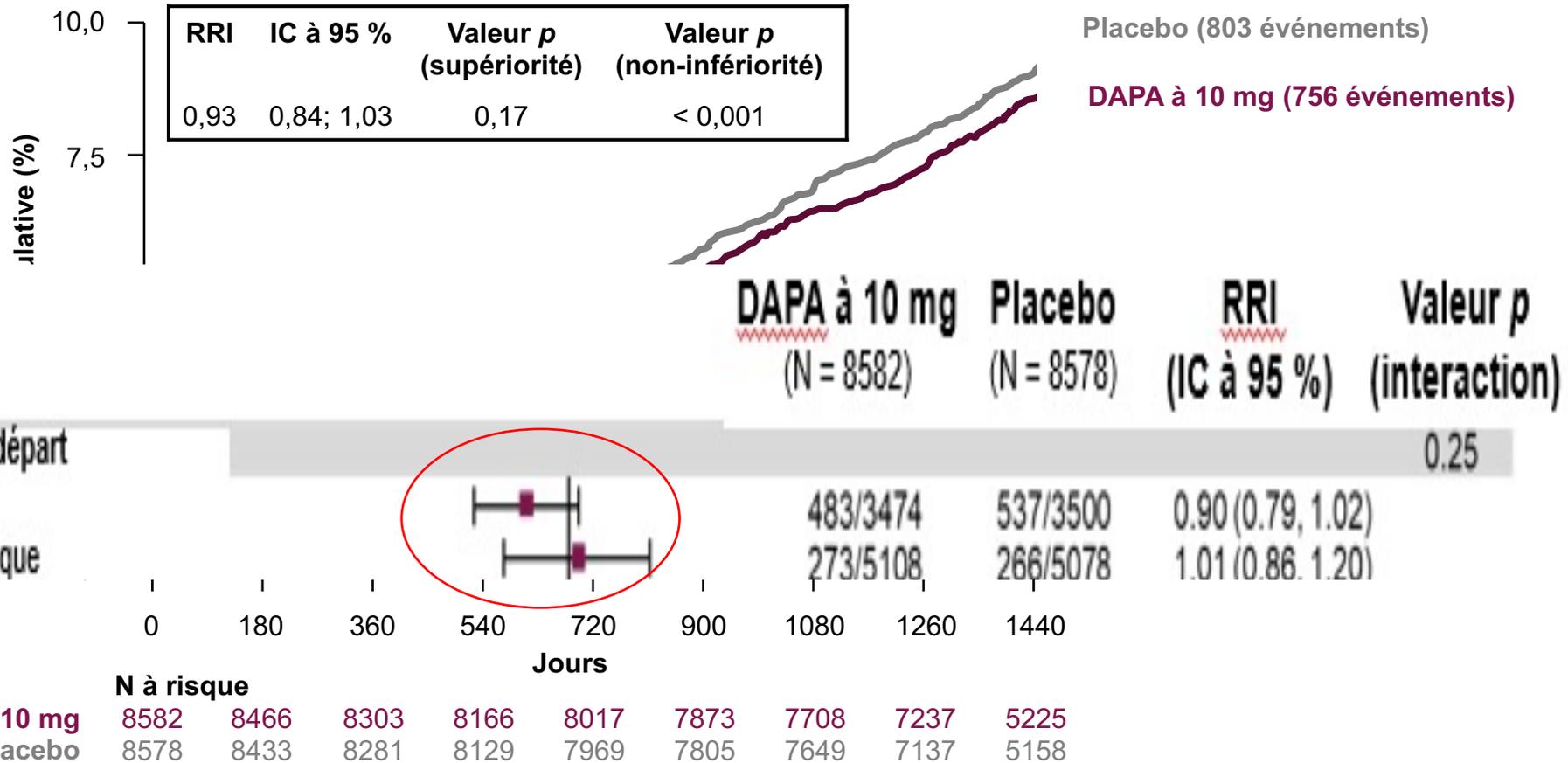
**Critère secondaire : Mortalité toutes causes confondues**  
Supériorité :  $\alpha$  unilatéral = 0,0231

<sup>a</sup>Selon la méthode de Holm.

IC, intervalle de confiance; CV, cardiovasculaire; hIC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque; RRI, rapport des risques instantané; ECVM, événement cardiovasculaire majeur; LS, limite supérieure.  
Wiviott SD *et al. Am Heart J.* 2018;200:83-89.



# DECLARE : critère d'évaluation = MACE (non infériorité)





# Key Inclusion Criteria

---

**Type 2 DM** - New or previously diagnosed (with stable glucose drugs X 3 mo)

- On 0-2 oral glucose drugs +/- basal insulin or GLP-1 RA

**A1C**  $\leq 9.5\%$  (81 mmol/mol)

**BMI**  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup>

**Age**  $\geq 50$  & vascular disease

(prior MI, stroke, revascularization, or unstable angina + ECG changes or PCI or positive imaging)

$\geq 55$  & subclinical vascular disease

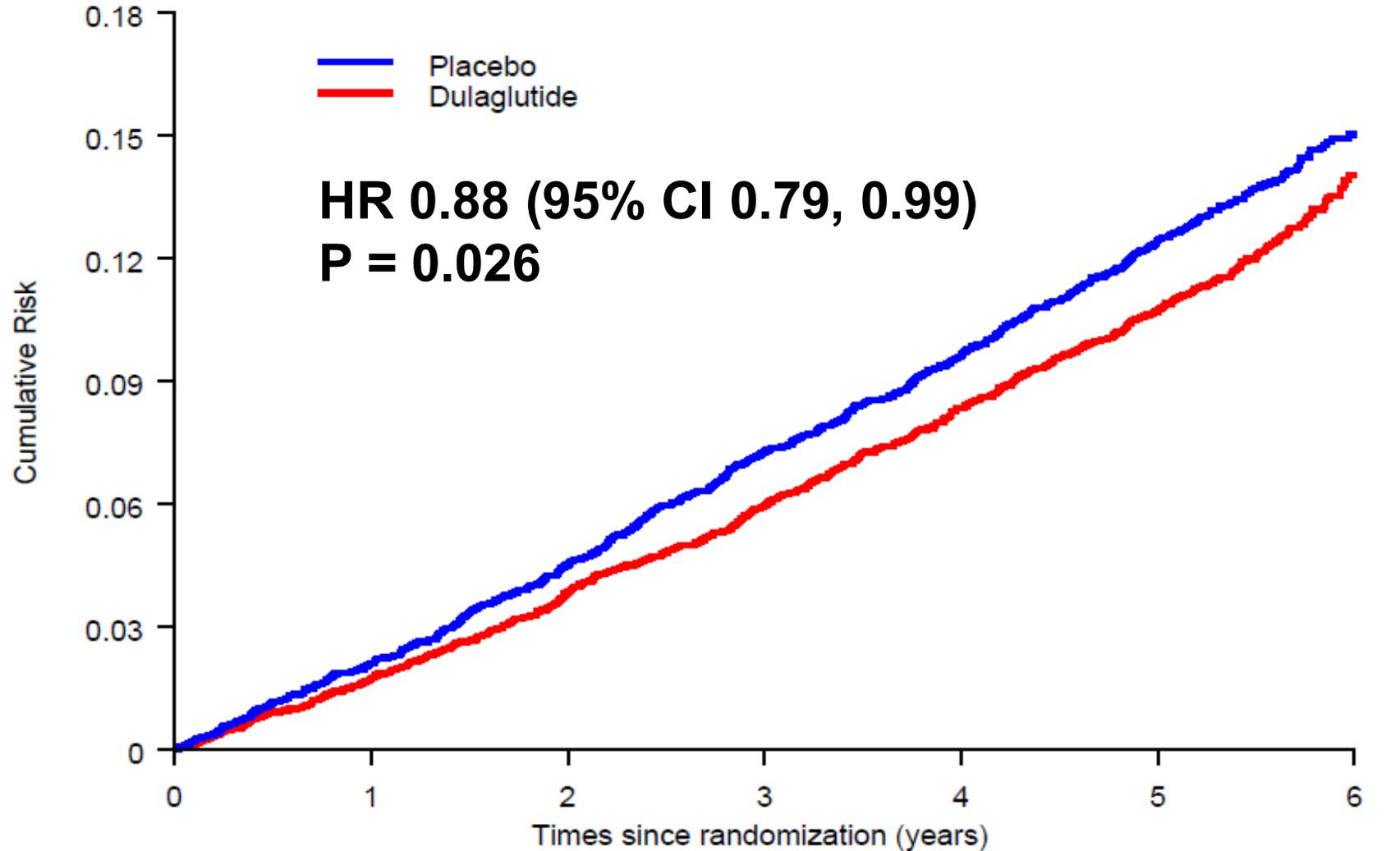
(positive stress test/image,  $>50\%$  stenosis,  $ABI < 0.9$ ;  $eGFR < 60$ ; hypertension + LVH, or albuminuria)

$\geq 60$  & 2 CV risk factors

(tobacco, lipid drug,  $LDL-C \geq 3.4$  (130 mg/dl),  $HDL-C < 1.0$  (40 mg/dl) for men &  $< 1.3$  (50 mg/dl) for women or  $TG \geq 2.3$  (200 mg/dl),  $\geq 1$  BP drug or  $SBP \geq 140$  or  $DBP \geq 95$ . waist:hip ratio  $> 1.0$  for men &  $> 0.8$  for women)

# Dulaglutide's Effect on the CV Composite

Primary Outcome: 1st Occurrence of Nonfatal MI, Nonfatal Stroke, CV Death



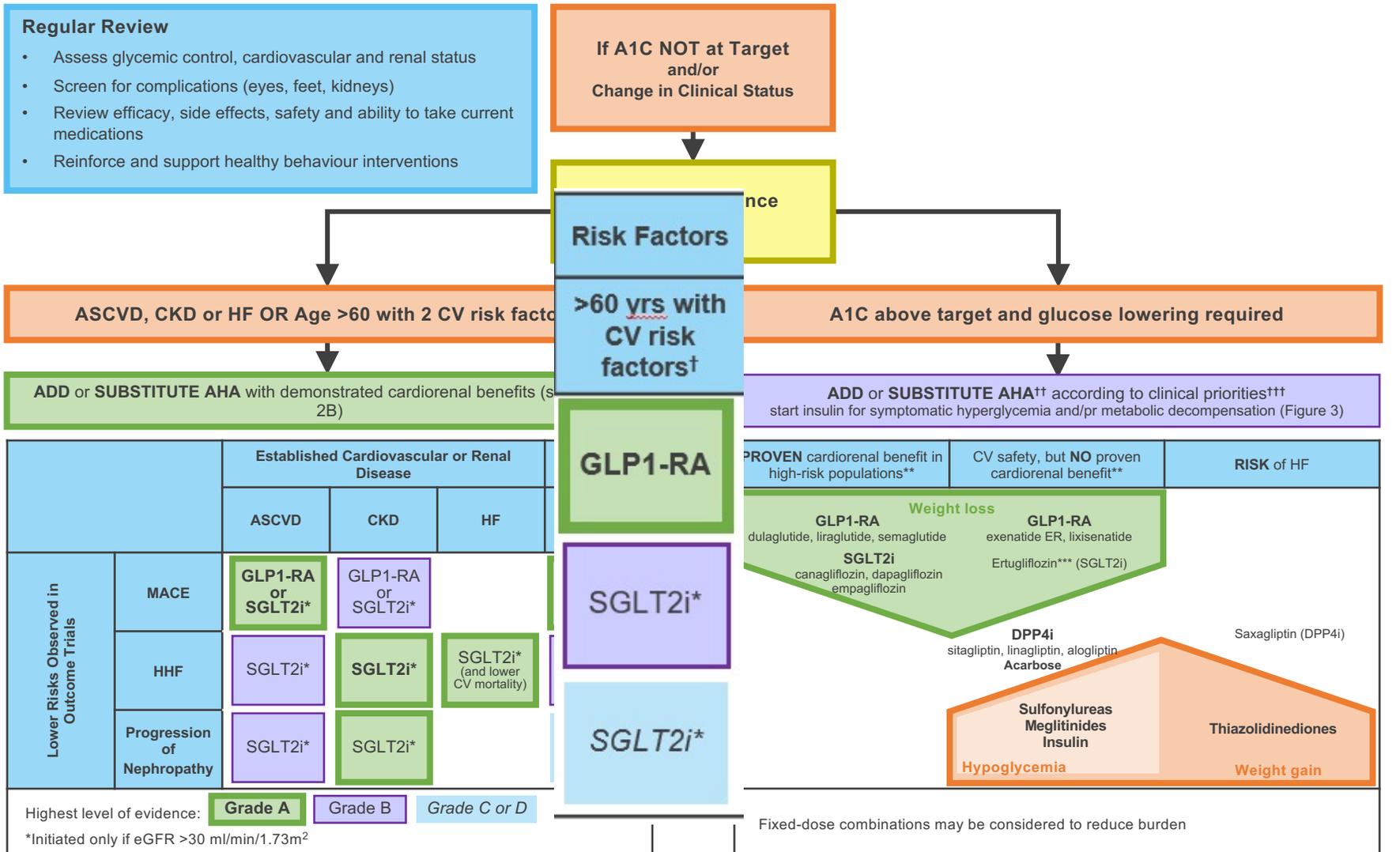
No. at Risk		0	1	2	3	4	5	6
Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742	
Dulaglutide	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741	

# CV Composite in Prespecified Subgroups

Subgroups	Dulaglutide		Placebo		Hazard Ratio 95% CI	P value for Interaction
	Events/Total (%)	Rate/100 py	Events/Total (%)	Rate/100 py		
<b>Overall</b>	594 /4949 (12.0)	2.4	663 /4952 (13.4)	2.7	0.88 (0.79-0.99)	.
<b>Age</b>						
≥ 66 years	331 /2314 (14.3)	2.9	384 /2350 (16.3)	3.3	0.88 (0.74-1.00)	
< 66 years	263 /2635 (10.0)	1.9	279 /2602 (10.7)	2.1	0.92 (0.78-1.09)	0.571
<b>Sex</b>						
Female	218 /2306 ( 9.5)	1.8	249 /2283 (10.9)	2.1	0.85 (0.71-1.02)	
Male	376 /2643 (14.2)	2.8	414 /2669 (15.5)	3.1	0.90 (0.79-1.04)	0.598
<b>Duration of Diabetes</b>						
< 5 years	128 /1227 (10.4)	2.0	146 /1192 (12.2)	2.4	0.84 (0.66-1.06)	
5 - 10 years	174 /1446 (12.0)	2.3	196 /1476 (13.3)	2.6	0.89 (0.73-1.09)	
≥ 10 years	292 /2276 (12.8)	2.5	321 /2284 (14.1)	2.8	0.90 (0.77-1.06)	0.877
<b>History of CVD</b>						
Prior CVD	280 /1560 (17.9)	3.7	315 /1554 (20.3)	4.2	0.87 (0.74-1.02)	
No Prior CVD	277 /3093 ( 8.9)	1.7	317 /3128 (10.1)	2.0	0.87 (0.74-1.02)	0.970
<b>Baseline HbA1c</b>						
≥ 7.2%	328 /2610 (12.6)	2.5	373 /2603 (14.3)	2.9	0.86 (0.74-1.00)	



# Mise à jour Septembre 2020\*



- Cardiovascular risk factors**
- Smoking (tobacco use)
  - Hypertension
    - Untreated BP ≥140/95, or
    - Current antihypertensive therapy
  - Dyslipidemia
    - Untreated LDL >3.4 mmol/L OR HDL-C <1.0 mmol/L (men) <1.3 mmol/L (women) OR triglyceride >2.3 mmol/L, or
    - Current lipid-lowering therapy
  - Central obesity
- BP, blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL, low-density lipoprotein

## COMMENT PRÉVENIR LES COMPLICATIONS MACROVASCULAIRES ET MICROVASCULAIRES

- COMPLICATIONS MACROVASCULAIRES (AVC)/ RECOMMANDATIONS DIABETE CANADA
- COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES : RETINOPATHIE / NEPHROPATHIE

# Liste de vérification – protection vasculaire

- ✓ **A** • A1C – contrôle glycémique optimal
- ✓ **C** • Cholestérol – LDL <2.0 mmol/L ou réduction >50%
- ✓ **T** • Tension artérielle – optimisation du contrôle de la tension artérielle (<130/80)
- ✓ **I** • Interventions sur les habitudes de vie (activité physique/alimentation saine)
- ✓ **O** • Ordonnances – médication de protection cardiaque
  - A – **inhibiteur de l'ECA ou ARA** | S – **Statine** | A – **AAS**
  - si indiquée | **iSGLT2/aGLP-1** pour bénéfices CV et/ou renal
- ✓ **N** • Non fumeur – sevrage du tabac

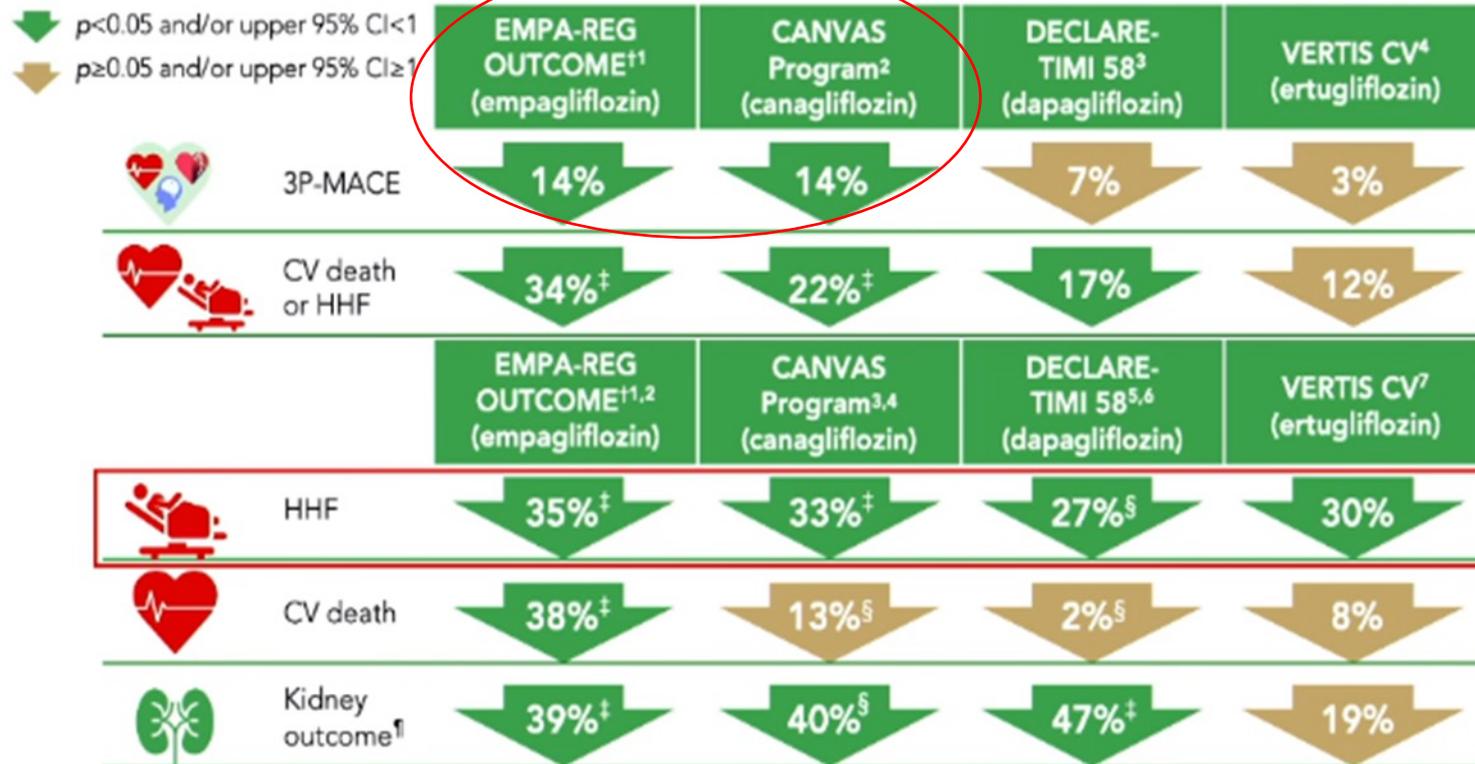
# LA PREVENTION MACROVASCULAIRE





# LES DONNÉES CARDIOVASCULAIRES : ISGLT2

## SGLT2 Inhibitors Have Shown Multiple Cardiovascular Benefits in Large Randomised Controlled Trials



1. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28; 2. Neal B et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–57;  
3. Wiviott SD et al. *N Engl J Med* 2019;380:347–57. 4. Cannon C. ADA Scientific Sessions 2020 (presentation)

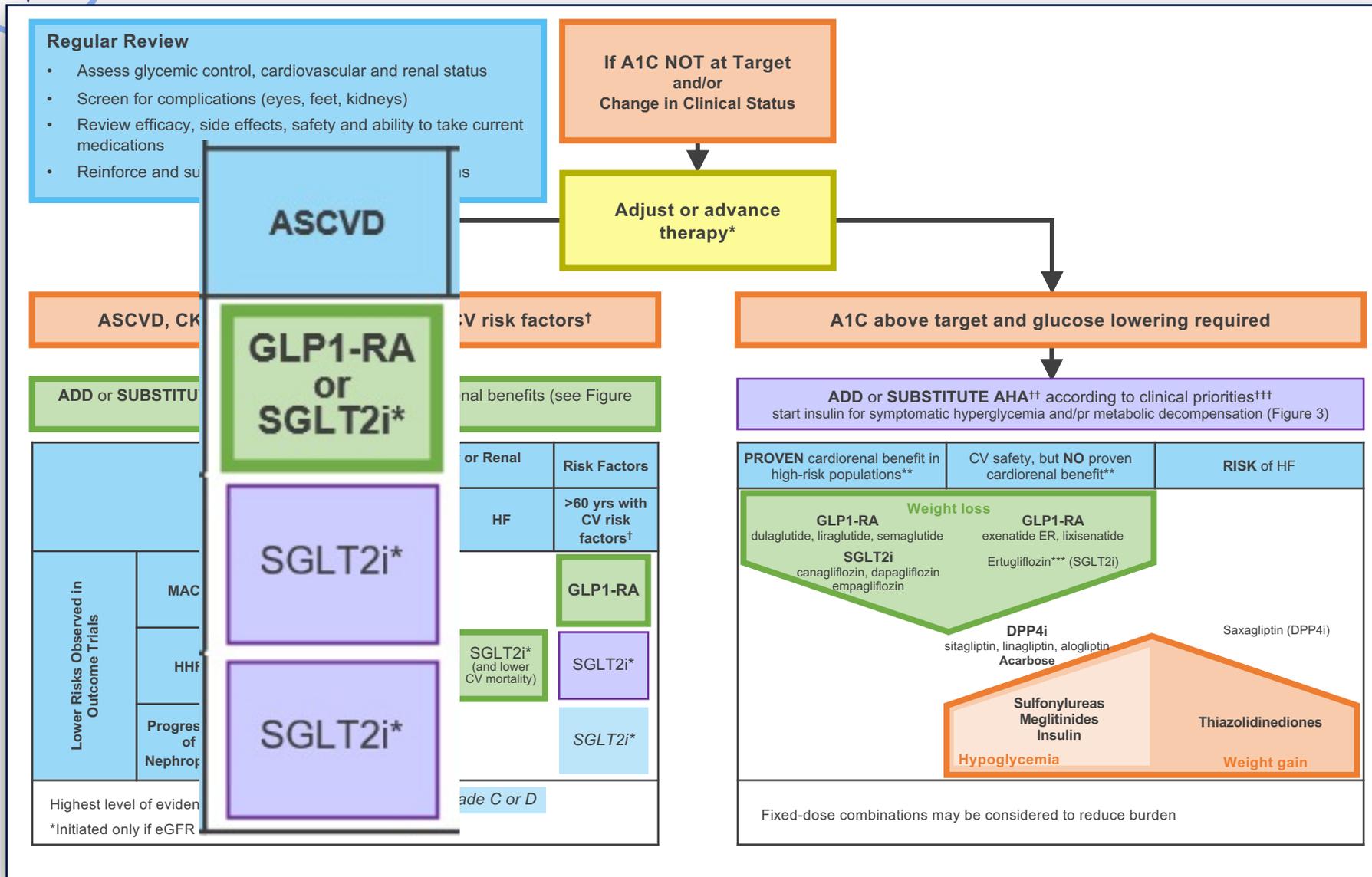


# LES DONNÉES CARDIOVASCULAIRES : AGLP1

ÉTUDES		PARAMÈTRES PRINCIPAUX	
		Décès d'origine CV, IM non mortel, AVC non mortel	Décès d'origine CV, hosp. pour insuffisance cardiaque
REWIND <sup>6</sup>	Dulaglutide (Trulicity)	12 %	-
LEADER <sup>7</sup>	Liraglutide (Victoza)	13%	-
SUSTAIN-6 <sup>8</sup>	Sémaglutide (Ozempic)	(26 %)	-
PIONEER-6 <sup>9</sup>	Sémaglutide oral (Rybelsus)	Non infériorité	-



# Mise à jour Septembre 2020\*





# LES DONNÉES CARDIOVASCULAIRES : AGLP1

ÉTUDES		PARAMÈTRES PRINCIPAUX		PARAMÈTRES SECONDAIRES			
		Décès d'origine CV, IM non mortel, AVC non mortel	Décès d'origine CV, hosp. pour insuffisance cardiaque	Décès d'origine CV	IM non mortel	AVC non mortel	Hosp. pour insuffisance cardiaque
REWIND <sup>6</sup>	Dulaglutide (Trulicity)	12 %	-	NS	NS	24%	NS
LEADER <sup>7</sup>	Liraglutide (Victoza)	13%	-	22%	NS	NS	NS
SUSTAIN-6 <sup>8</sup>	Sémaglutide (Ozempic)	(26 %)	-	NS	NS	(39%)	NS
PIONEER-6 <sup>9</sup>	Sémaglutide oral (Rybelsus)	Non infériorité	-	(51%)	NS	NS	NS

# Qui devrait être traité avec une statine?

(peu importe le C-LDL de départ)

- MCV clinique *ou*
- Âge  $\geq 40$  ans *ou*
- Complications microvasculaires *ou*
- Diabète durée  $>15$  ans et âge  $>30$  ans *ou*
- **Devrait être traité** selon les *Lignes directrices 2021 sur la prise en charge de la dyslipidémie pour la prévention de la maladie cardiovasculaire chez l'adulte*

Chez les femmes en âge de procréer, les statines ne devraient être utilisées qu'en présence de contraception fiable et chez une patiente informée. Arrêter la statine avant la conception.

## Qui devrait être traité par des iECA ou ARA?

(sans égard à la tension artérielle de base)

- MCV clinique
- Âge >55 ans avec facteur de risque CV additionnel ou atteinte d'un organe (albuminurie, rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche)
- Complications microvasculaires

À des doses ayant démontré une protection vasculaire [perindopril 8 mg die (EUROPA), ramipril 10 mg die (HOPE), telmisartan 80 mg die (ONTARGET)]

Chez les femmes en âge de procréer, les iECA ou ARA ne devraient être utilisés qu'en présence de contraception fiable et chez une patiente informée. Arrêter l'iECA ou ARA avant la conception ou dès que la grossesse est détectée.

# ASCEND

**Randomized placebo-controlled trial of  
aspirin 100 mg daily in 15,480 patients with  
diabetes and no baseline cardiovascular disease**

Jane Armitage and Louise Bowman

on behalf of the ASCEND Study Collaborative Group

Funded by British Heart Foundation, UK Medical Research Council  
and support from Abbott, Bayer, Mylan and Solvay

Designed, conducted and analysed independently of the funders

University of Oxford is the trial sponsor



# ASCEND trial design

**Eligibility:** Age  $\geq$  40 years, any DIABETES and no baseline cardiovascular disease

**Participants:** 15,480 UK patients

**Factorial randomization:** Aspirin 100 mg daily vs placebo  
(& to omega-3 fatty acid supplements vs placebo)

**Follow-up:** Mean 7.4 years, >99% complete for morbidity and mortality

**Adherence:** Average difference in anti-platelet use between groups 69%

# Baseline demographics (N=15,480)



Characteristic	Aspirin	Placebo
Age, years	63	63
Male	63%	63%
Type 2 diabetes	94%	94%
Diabetes duration, median years	7	7
Hypertension	62%	62%
Statin use	76%	75%
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	31	31
Glycated haemoglobin, mmol/mol	55 (7.2%)	55 (7.2%)

## Summary

- Aspirin did not reduce the risk of gastrointestinal or any other cancer with no apparent effect emerging with longer follow-up
- Aspirin significantly reduced the risk of serious vascular events but also significantly increased the risk of major bleeding
- **The absolute benefits from avoiding serious vascular events were largely counterbalanced by the increased risk of bleeding**
- There was no group in which the benefits clearly outweighed the risks

# L'AAS non recommandée **de routine** pour la prévention primaire de la MCV chez les personnes diabétiques

Évidence insuffisante pour supporter l'utilisation de l'AAS en prévention primaire



Risque de saignement

Protection MCV

# LA PREVENTION MICROVASCULAIRE

## 1) NEPHROPATHIE

La prévalence de la ND est élevée en soins primaires au Canada<sup>1</sup>



La prévalence de la NC chez les patients diabétiques est de 20,4 % en soins primaires au Canada<sup>1</sup>

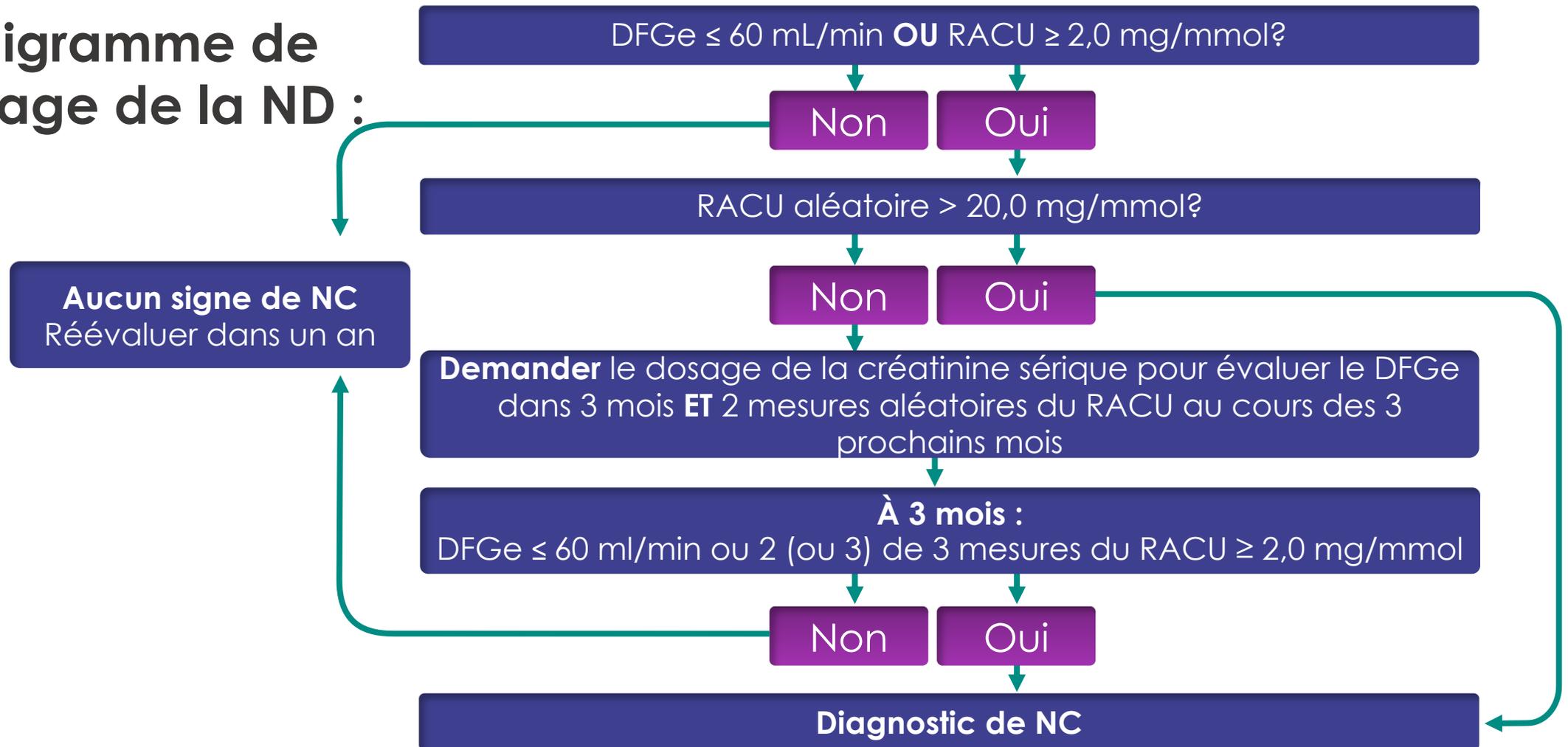
- Approximativement 40 % des patients atteints de DT2 développeront une ND (augmentation de l'albuminurie ou baisse du DFGe) durant leur vie<sup>2</sup>
- La ND est la principale cause de NC dans le monde<sup>2</sup>
- On estime que 95 % de tous les cas de NC au Canada sont pris en charge dans le contexte des soins primaires<sup>1</sup>

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; DT2 : diabète de type 2; NC : néphropathie chronique; ND : néphropathie diabétique.

1. Bello et al. *Kidney Int Rep.* 2019;4:561-70; 2. Alicic et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032-45.

# Le dépistage de la ND nécessite la mesure annuelle du DFGe et du RACU

## Organigramme de dépistage de la ND :



# Les piliers de la prise en charge de la ND contribuent à ralentir la progression de la ND<sup>1</sup>

Les lignes directrices 2018 de Diabète Canada visent la protection rénale chez les patients atteints de ND<sup>2</sup>

## Contrôle glycémique

- Un taux d'A1C  $\leq 7,0\%$  est recommandé pour la protection rénale<sup>2</sup>

## Contrôle de la TA

- Une TA  $< 130/80$  mm Hg est recommandée pour la protection rénale<sup>2</sup>

## Blocage du RAAS

- Le blocage du RAAS avec un iECA/ARA est recommandé pour la protection rénale<sup>2</sup>

## Que peut-on faire de plus?

A1C : hémoglobine glyquée; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; iECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ND : néphropathie diabétique; RAAS : système rénine-angiotensine-aldostérone; TA : tension artérielle.

1. Jindal et al. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013;42:789-808; 2. McFarlane et al. Can J Diabetes. 2018;42:S201-9.



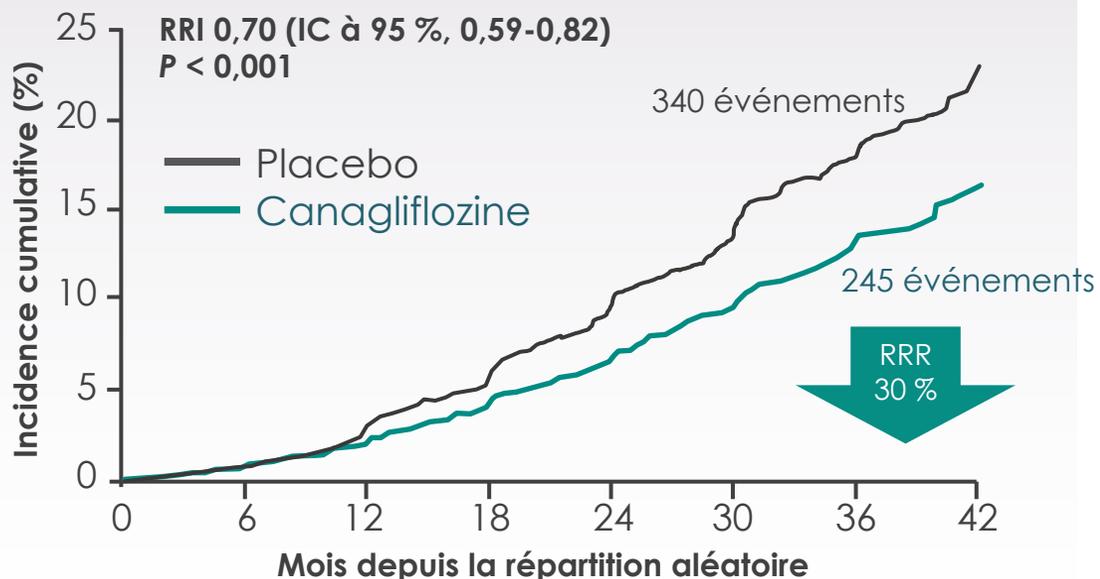
# LES DONNÉES INSUFFISANCE RENALE : ISGLT2



ÉTUDES			PARAMÈTRE PRINCIPAL
			Composite rénal
ÉTUDE RENALE	CREDESCENCE <sup>1§</sup>	Canagliflozine (Invokana)	30 %
	DAPA-CKD <sup>8</sup>	Dapagliflozine (Forxiga)	39 %

# CRENCE : La canagliflozine a réduit le risque d'occurrences du critère rénal composé et du critère CV composé

**CRENCE Critère principal : critère composé (doublement de la créatinine sérique, IRT et décès d'origine rénale ou CV)**



Nbre à risque

Placebo	2199	2178	2131	2047	1725	1129	621	170
Canagliflozine	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

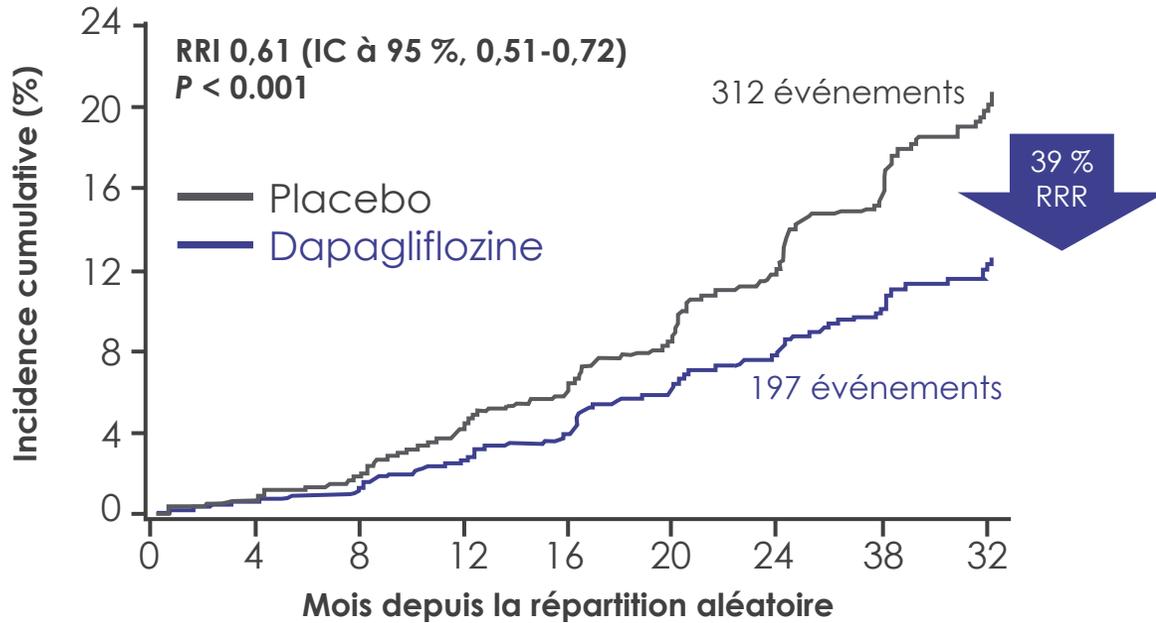
- On a également noté une RRR de 20 % des ECVM dans l'étude CRENCE

CV : cardiovasculaire; ECVM : événements cardiovasculaires majeurs; IC : intervalle de confiance; IRT : insuffisance rénale terminale; Nbre : nombre; RRI : rapport des risques instantanés; RRR : réduction du risque relatif.

1. Perkovic et al. N Engl J Med. 2019;380:2295-2306.

# DAPA-CKD : La dapagliflozine a réduit le risque d'occurrences des critères composites rénal et CV

**DAPA-CKD Critère principal : critère composé (baisse soutenue du DFGe  $\geq$  50 %, IRT, décès d'origine rénale ou CV)**



**Nbre de risque**

Dapagliflozine	2152	2001	1995	1898	1841	1701	1288	831	309
Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270

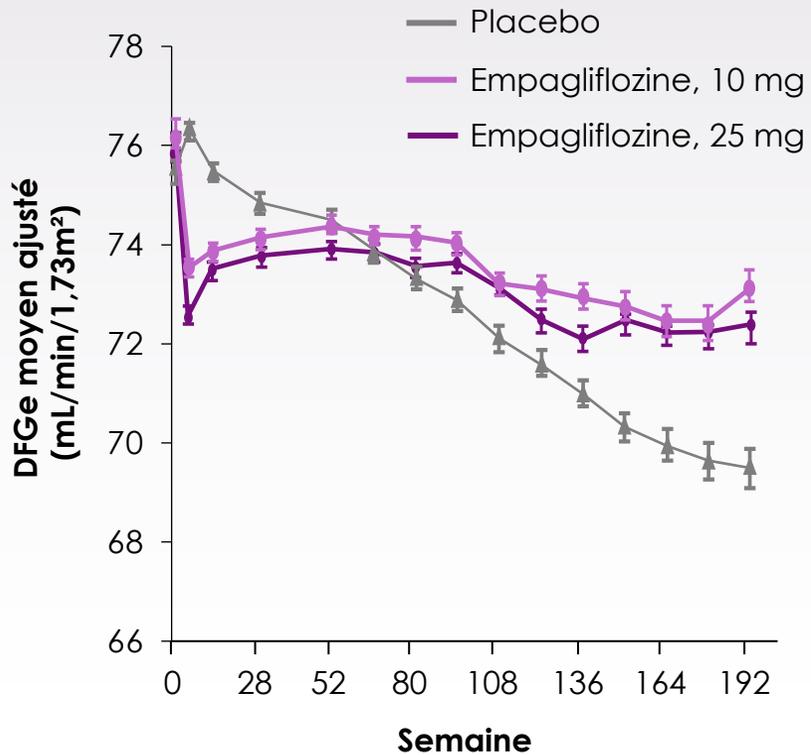
CV : cardiovasculaire; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; ECVM : événements cardiovasculaires majeurs; IC : intervalle de confiance; IRT : insuffisance rénale terminale; Nbre : nombre; RRI : rapport des risques instantanés; RRR : réduction du risque relatif.

1. Heerspink et al. New Engl J Med. 2020 (sous presse).

# Dans les études sur les résultats CV, les iSGLT2 ont ralenti la baisse progressive du DFGe dans le temps<sup>1-3</sup>

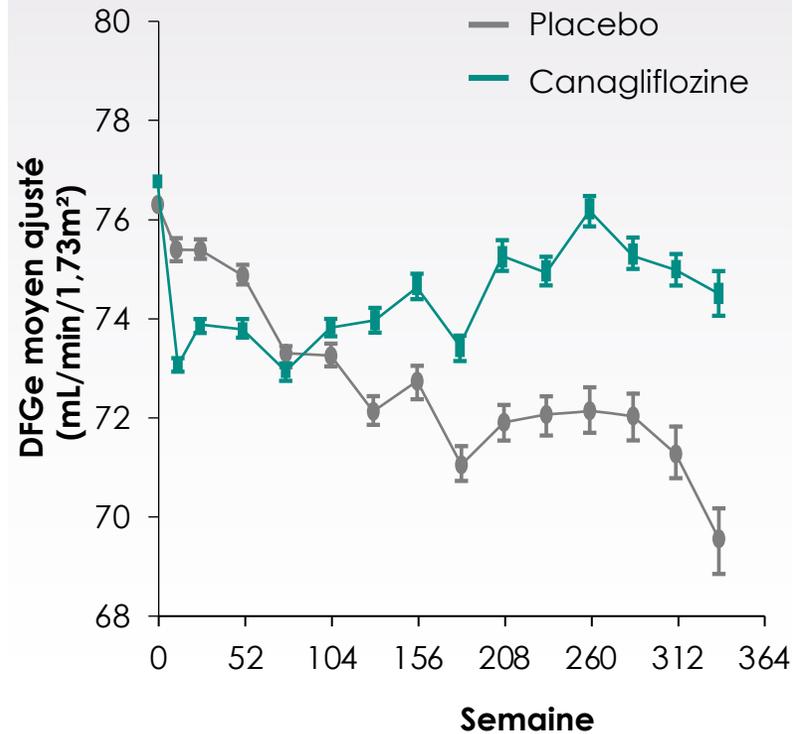
## EMPA-REG OUTCOME

Variation du DFGe au cours de 192 semaines (3,7 ans)<sup>1</sup>



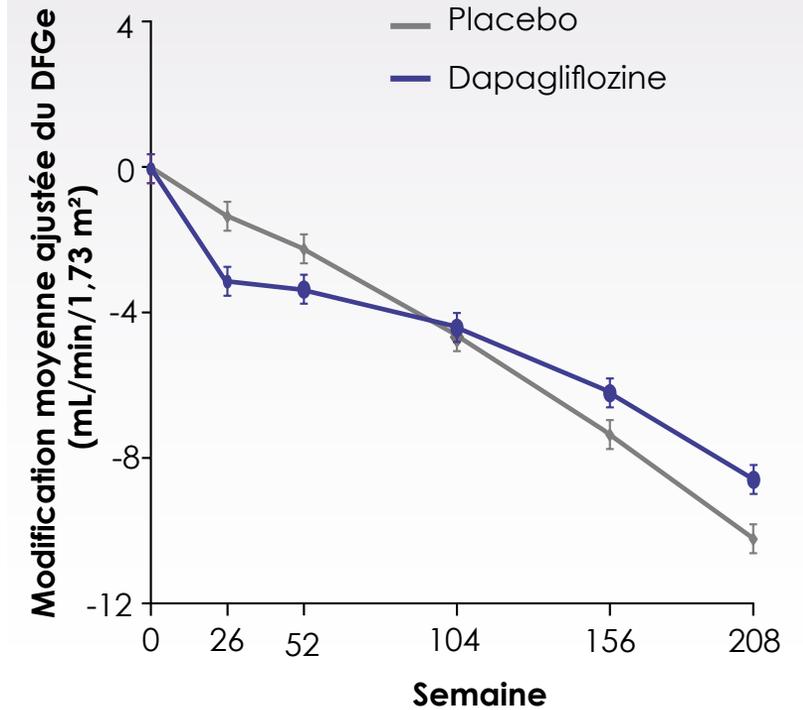
## Programme CANVAS

Variation du DFGe au cours de 338 semaines (6,5 ans)<sup>2</sup>



## DECLARE-TIMI-58

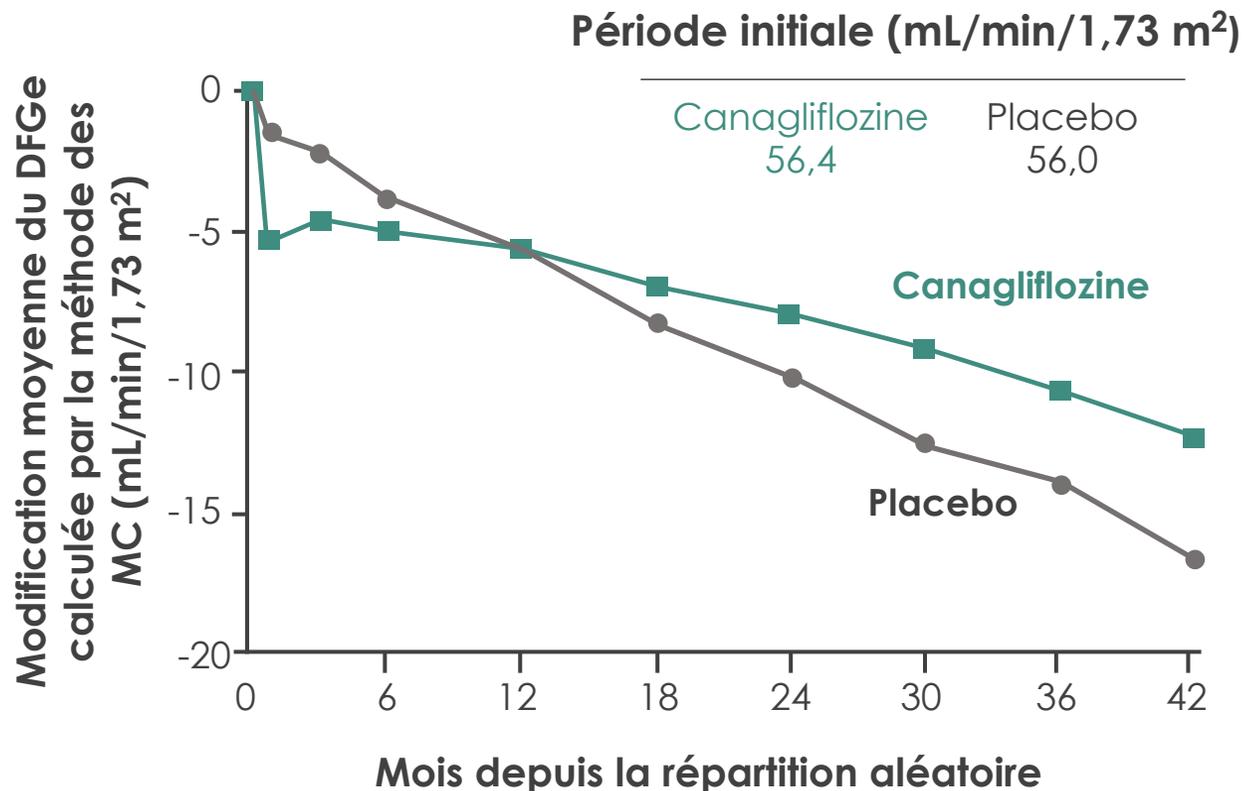
Variation du DFGe au cours de 208 semaines (4 ans)<sup>3</sup>



CV : cardiovasculaire; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; iSGLT2 : inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose de type 2.

1. Wanner et al. N Engl J Med. 2016;375:323-34; 2. Perkovic et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6:691-704; 3. Mozenson et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:606-17.

# Dans l'étude CREDENCE, le DFGe a également baissé initialement et s'est stabilisé dans le temps



- 45 % des patients ont présenté une baisse aiguë du DFGe > 10 %)
- Ensuite, la baisse du DFGe a été plus lente dans le groupe recevant la canagliflozine vs le placebo

N<sup>bre</sup> à risque

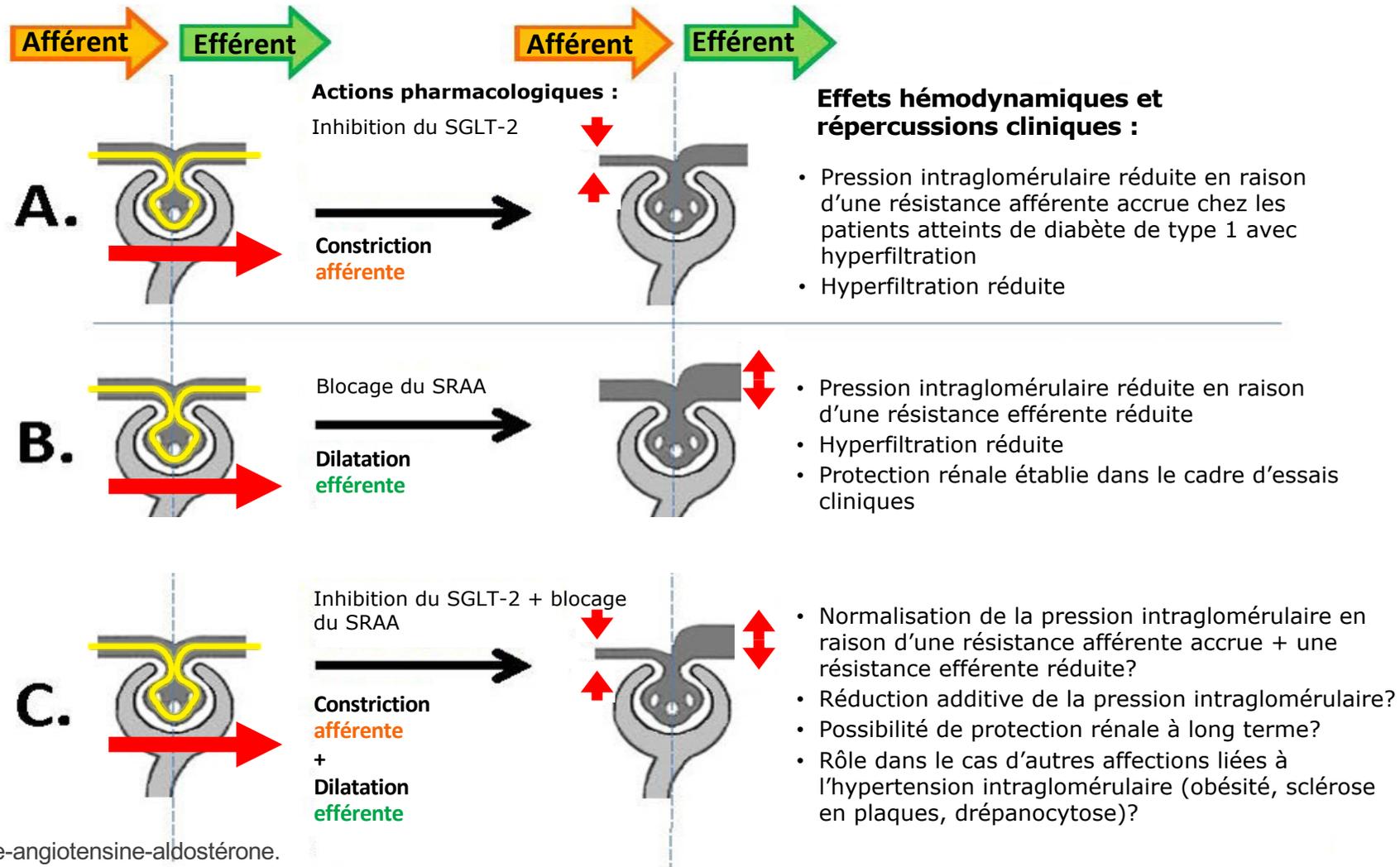
	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	2178	1985	1882	1720	1536	1006	583	210
Canagliflozine	2179	2005	1919	1782	1648	1116	652	241

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; MC : moindres carrés.

1. Perkovic et al. N Engl J Med. 2019;380:2295-2306.



# Effet comparatif de l'inhibition du SGLT-2 par rapport à l'inhibition du SRAA ou au traitement en association sur les résistances des artérioles segmentaires rénales



# Les piliers de la prise en charge de la ND contribuent à ralentir la progression de la ND<sup>1</sup>

Les lignes directrices 2018 de Diabète Canada visent la protection rénale chez les patients atteints de ND<sup>2</sup>

## Contrôle glycémique

- Un taux d'A1C  $\leq 7,0\%$  est recommandé pour la protection rénale<sup>2</sup>

## Contrôle de la TA

- Une TA  $< 130/80$  mm Hg est recommandée pour la protection rénale<sup>2</sup>

## Blocage du RAAS

- Le blocage du RAAS avec un iECA/ARA est recommandé pour la protection rénale<sup>2</sup>

**ISGLT2**

# Études sur les résultats rénaux dans des populations à haut risque rénal

	CREDESCENCE <sup>1</sup>	DAPA-CKD <sup>2</sup>	EMPA-KIDNEY <sup>3</sup>
<b>iSGLT2</b>	Canagliflozine	Dapagliflozine	Empagliflozine
<b>Population</b>	ND	ND NC sans DT2	ND NC sans DT2
<b>Critères principaux clés</b>	Critère composé (doublement du taux de créatinine sérique, IRT ou décès d'origine rénale ou CV)	Critère composé (baisse soutenue du DFGe $\geq$ 50 %, IRT ou décès d'origine rénale ou CV)	Progression de la néphropathie (IRT, baisse soutenue du DFGe à $<$ 10 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , décès d'origine rénale ou baisse soutenue de $\geq$ 40 % du DFGe) ou décès d'origine CV
<b>Critères secondaires CV clés</b>		Critère composé (décès d'origine CV ou hIC)	
<b>Statut de l'essai</b>	Terminé en 2019	Terminé en 2020	Fin prévue en 2022

CV : cardiovasculaire; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; DT2 : diabète de type 2; hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IRT : insuffisance rénale terminale; iSGLT2 : inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose de type 2; NC : néphropathie chronique; ND : néphropathie diabétique.

1. Perkovic et al. N Engl J Med. 2019;380:2295-2306; 2. Heerspink et al. New Engl J Med. 2020 (sous presse); 3. ClinicalTrials.gov. NCT#03594110. Disponible à : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>.

ASCVD, CKD or HF OR Age >60 with 2 CV risk factors†

ADD or SUBSTITUTE AHA with demonstrated cardiorenal benefits (see Figure 2B)

		Established Cardiovascular or Renal Disease			Risk Factors
		ASCVD	CKD	HF	>60 yrs with CV risk factors†
Lower Risks Observed in Outcome Trials	MACE	GLP1-RA or SGLT2i*	GLP1-RA or SGLT2i*		GLP1-RA
	HHF	SGLT2i*	SGLT2i*	SGLT2i* (and lower CV mortality)	SGLT2i*
	Progression of Nephropathy	SGLT2i*	SGLT2i*		SGLT2i*
Highest level of evidence:		Grade A	Grade B	Grade C or D	

\*Initiated only if eGFR >30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Mise à jour  
Canadienne  
Septembre 2020\*

# LA PREVENTION MICROVASCULAIRE

## 2) RETINOPATHIE

- ▶ La rétinopathie diabétique touche environ 20% de tous les patients diabétiques
- ▶ Le dépistage et le suivi est primordial
- ▶ Beaucoup de patients ne sont pas suivis en ophtalmologie / optométrie
- ▶ 25% des Db2 ont une rétinopathie au diagnostic
- ▶ 1<sup>ère</sup> cause de cécité en Amérique du Nord (<65A)

# RETINOPATHIE

## Dépistage et suivi

Type de patient	1 <sup>er</sup> examen	Suivi
Db 1	5 premières années suivant le dx chez patients de $\geq 15$ ans	Annuel
Db 2	Dès que possible	Annuel
Grossesse	1) Avant la conception 2) Au 1 <sup>er</sup> trimestre	Selon examens

## ACCORD Eye: Résultats

Effet	Risque relatif	IC 95%	P
Glycémies	0.67	(0.51 - 0.87)	0.0025
Lipides	0.60	(0.42 - 0.86)	0.0056
TA	1.23	(0.84 - 1.79)	0.29

**Le contrôle intensif des glycémies et la combinaison de fenofibrate et de simvastatine, mais pas le contrôle intensif de la tension artérielle, ont réduit la progression de la rétinopathie diabétique chez cette population à haut risque.**

# Maîtrise glycémique intensive et aggravation précoce d'une rétinopathie diabétique (RD)

Conclusions non-spécifiques au traitement utilisé pour intensifier la maîtrise glycémique

- DCCT – insuline
- SUSTAIN-6 – sémaglutide

21

Principaux facteurs de risque d'une aggravation précoce :

- Durée du diabète – exposition cumulative à l'hyperglycémie
- Maîtrise glycémique insuffisante avant l'intensification du traitement
- Gravité de la RD au départ
- La réduction marquée de la glycémie semble être un facteur aggravant, bien que la majorité des patients les moins bien contrôlés à la base soient ceux qui affichent les réductions du taux d'HbA<sub>1c</sub> les plus élevées

**En général, dans la plupart des cas l'aggravation précoce de la RD est réversible et il est possible de freiner l'évolution de la maladie en améliorant le contrôle glycémique.**

# DISCUTER DE L'APPROCHE MODERNE DE LA PRÉVENTION SECONDAIRE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES CHEZ LES DIABÉTIQUES.

- APPROCHE HOLISTIQUE (**ACTION**)
- DERNIERES MISES À JOUR **DIABÈTE CANADA**
- PLACE DES **CGM** POUR OPTIMISER LA PRISE EN CHARGE (VALEUR DE L'AIC ?)



# Mise à jour Septembre 2020\*

**Regular Review**

- Assess glycemic control, cardiovascular and renal status
- Screen for complications (eyes, feet, kidneys)
- Review efficacy, side effects, safety and ability to take current medications
- Reinforce and support healthy behaviour interventions

If A1C NOT at Target  
and/or  
Change in Clinical Status

Adjust or advance therapy\*

ASCVD, CKD or HF OR Age >60 with 2 CV risk factors†

ADD or SUBSTITUTE AHA with demonstrated cardiorenal benefits (see Figure 2B)

	Established Cardiovascular or Renal Disease			Risk Factors
	ASCVD	CKD	HF	>60 yrs with 2 CV risk factors
Lower Risks Observed in Outcome Trials	GLP1-RA or SGLT2i*		GLP1-RA or SGLT2i*	GLP1-RA
	Progression of Nephropathy	SGLT2i*	SGLT2i* (and lower CV mortality)	
		SGLT2i*		

Highest level of evidence: **Grade A**

\*Initiated only if eGFR >30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

A1C above target and glucose lowering required

ADD or SUBSTITUTE AHA\*\* according to clinical priorities\*\*\* start insulin for symptomatic hyperglycemia and/or metabolic decompensation (Figure 3)

PROVEN cardiorenal benefit in CV safety, but NO proven renal benefit**	RISK of HF
<p><b>Weight loss</b></p> <p><b>GLP1-RA</b> dulaglutide, liraglutide, semaglutide</p> <p><b>SGLT2i</b> canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin</p>	<p><b>GLP1-RA</b> de ER, lixisenatide, Ert</p> <p><b>DPP4i</b> sitagliptin, linagliptin, alogliptin, Acarbose</p> <p>Saxagliptin (DPP4i)</p>
<p><b>Hypoglycemia</b></p> <p>Sulfonylureas Meglitinides Insulin</p>	<p><b>Weight gain</b></p> <p>Thiazolidinediones</p>

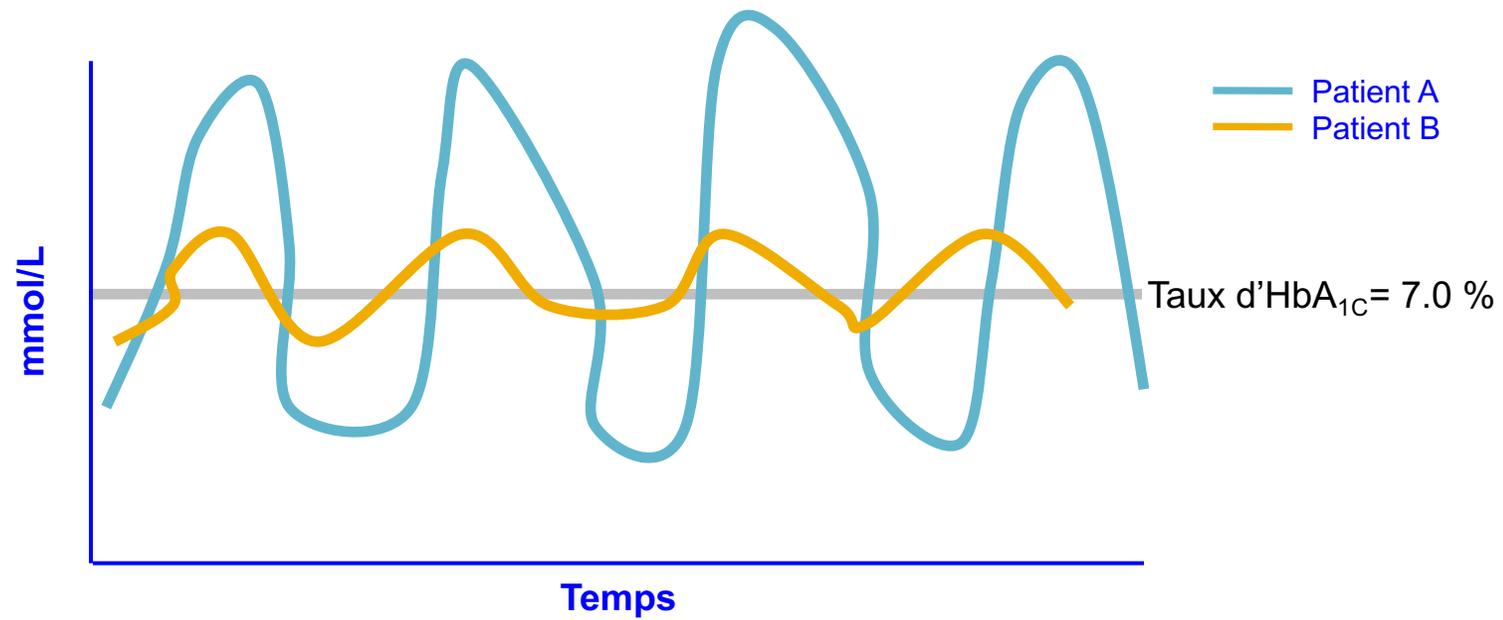
Fixed-dose combinations may be considered to reduce burden

# LA PLACE DES CGM



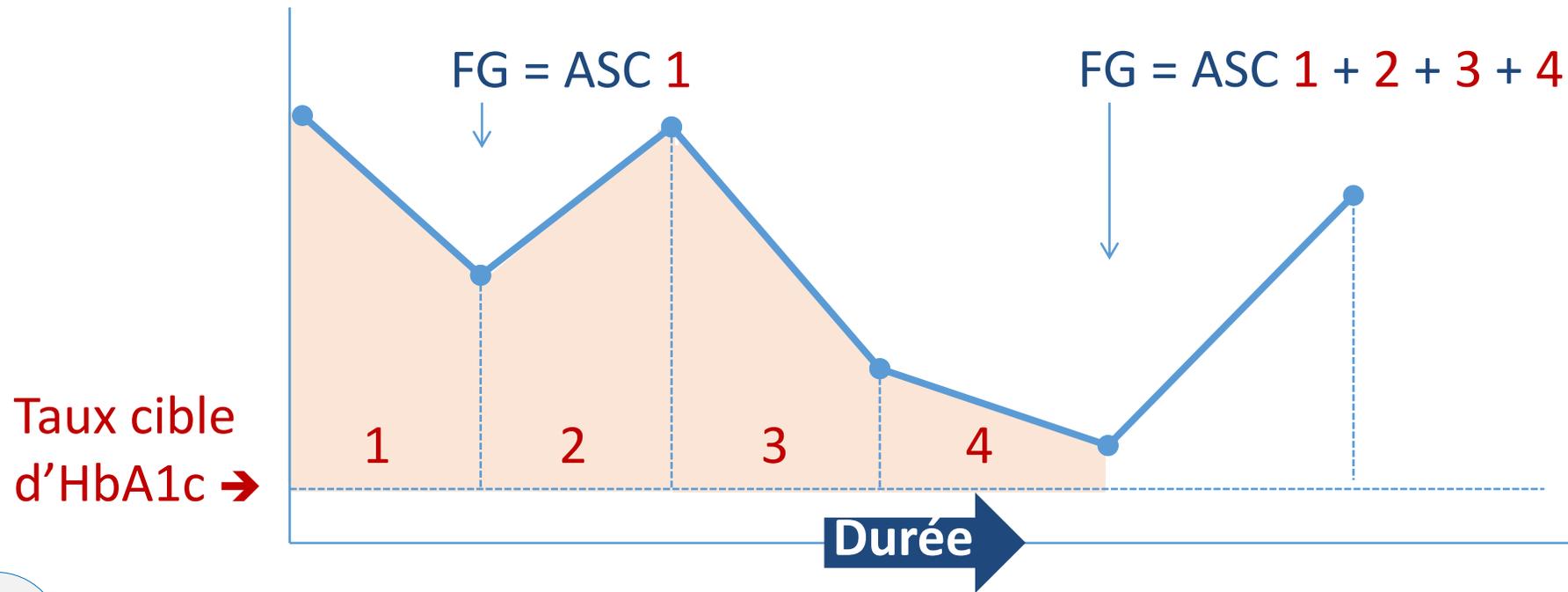
# Limites de l'HbA1c

Le suivi de la glycémie vous donne un portrait plus complet



**Fardeau glycémique (FG) = durée + ampleur de l'hyperglycémie**

procure la **meilleure estimation du risque de complications micro- et macrovasculaires\***

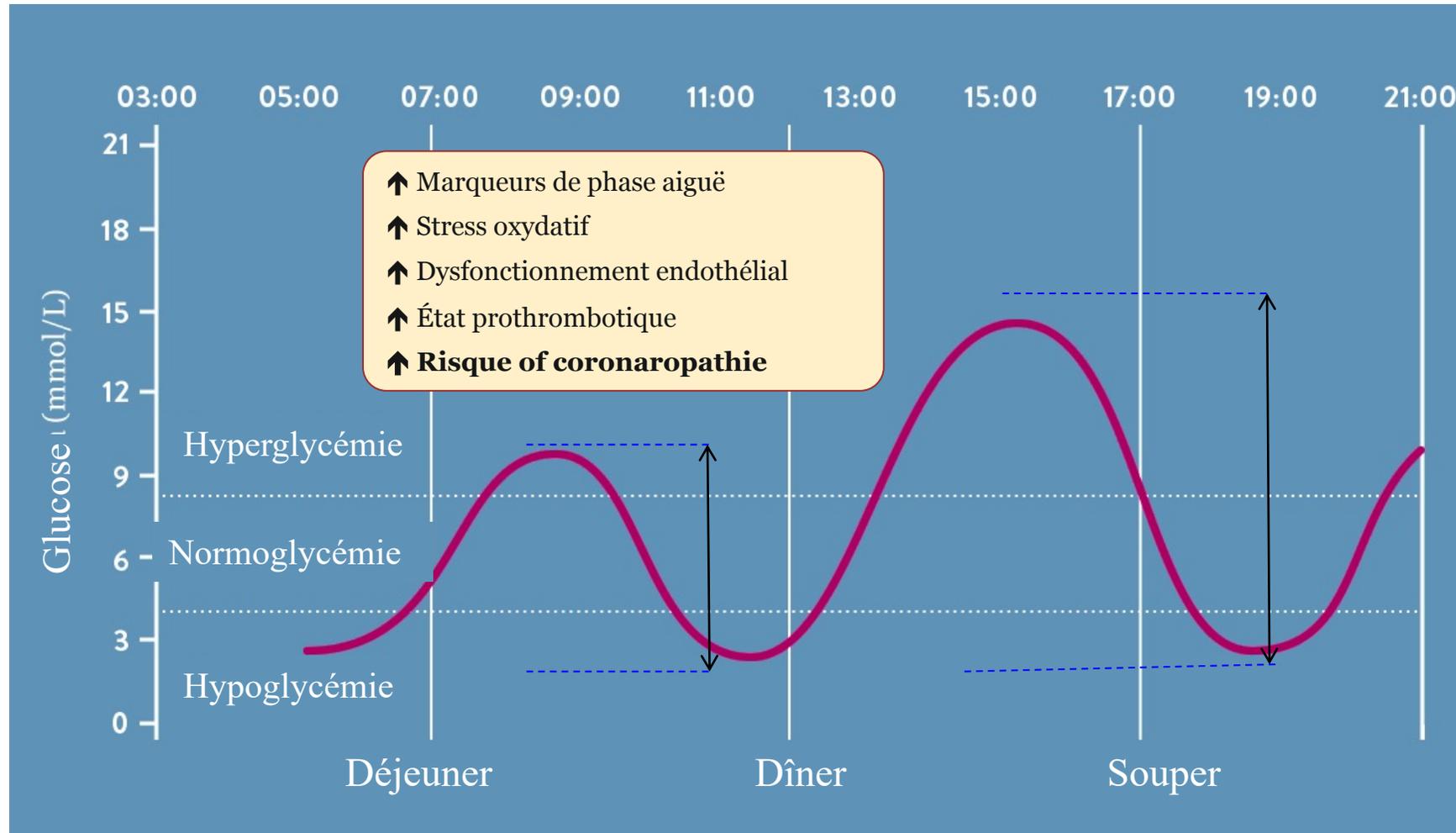


**L'exposition plus intense et plus prolongée à l'hyperglycémie est associée à un risque accru de complications micro- et macrovasculaires.**

FG = fardeau glycémique ; ASC = Aire sous la courbe

\*En comparaison du taux d'HbA1c de référence, du taux d'HbA1c en fonction du temps ou de la moyenne mobile exponentielle (MME).

# L'impact de la variabilité glycémique



# L'HbA1c est - elle une bonne mesure ?

**Tableau 1**

Facteurs pouvant affecter l'HbA<sub>1c</sub> (74)

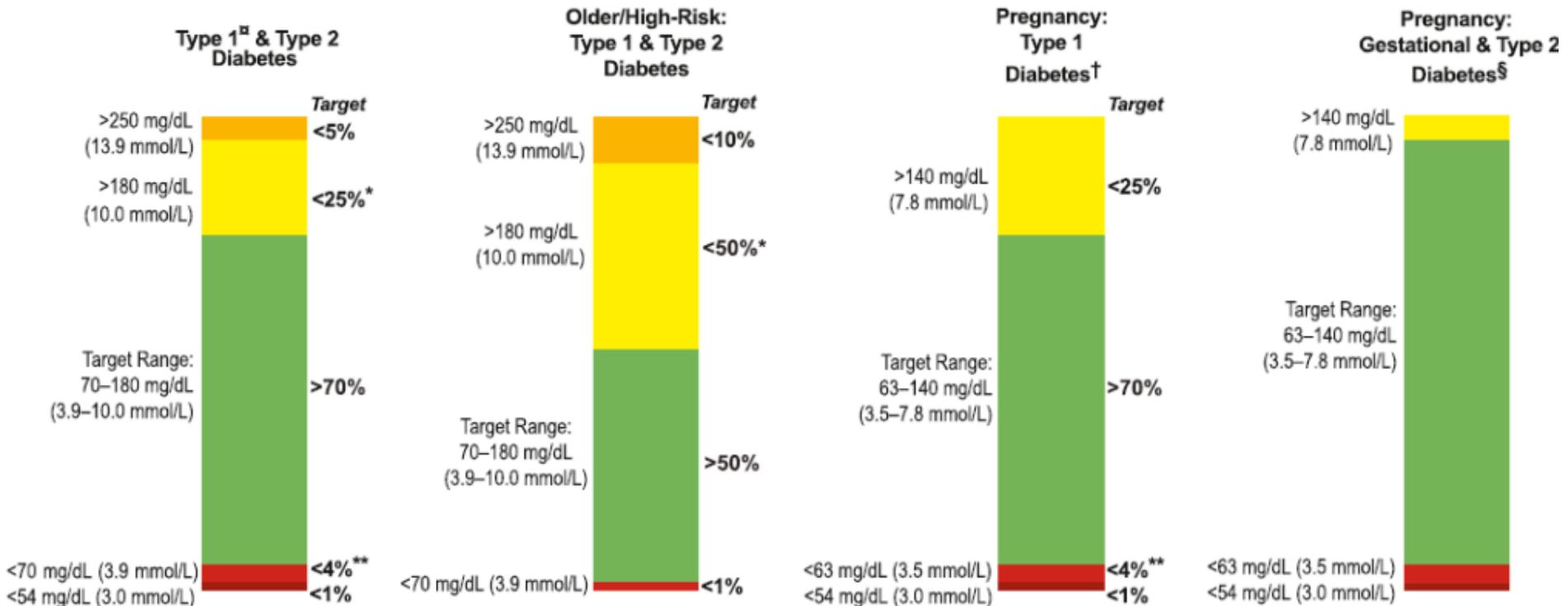
Facteur	Élévation du taux d'HbA <sub>1c</sub>	Baisse de l'HbA <sub>1c</sub>	Fluctuation de l'HbA <sub>1c</sub>
Érythropoïèse	Carence en fer Carence en vitamine B <sub>12</sub> Réduction de l'érythropoïèse	Prise d'érythropoïétine, de fer ou de vitamine B <sub>12</sub> Réticulocytose Hépatopathie chronique	
Altération de l'hémoglobine			Hémoglobine fœtale Hémoglobinopathies Méthémoglobine Déterminants génétiques
Altération de la glycation	Alcoolisme Insuffisance rénale chronique Baisse du pH des érythrocytes	Prise d'AAS, de vitamine C ou de vitamine E Hémoglobinopathies Augmentation du pH des érythrocytes	
Destruction des érythrocytes	Prolongation de la durée de vie des érythrocytes : splénectomie	Baisse de la durée de vie des érythrocytes : Insuffisance rénale chronique Hémoglobinopathies Splénomégalie Polyarthrite rhumatoïde Antirétroviraux Ribavirine Prise de dapsons	
Tests	Hyperbilirubinémie Hémoglobine carbamylée Alcoolisme Fortes doses d'AAS Usage chronique d'opiacés	Hypertriglycémie	Hémoglobinopathies

HbA<sub>1c</sub>, hémoglobine glycosylée.

# Temps dans la cible: une nouvelle mesure

- Time in range ( TIR)
- Définition : glycémie entre **3.9-10 mmol/L**
- Association entre le TIR et la progression de la rétinopathie et le développement de microalbuminurie
- Cible **TIR 70 % = A1c 7 %**
- $\uparrow$  TIR de 10% =  $\downarrow$  A1c de 0.5 %

# Recommandations: *International Consensus on Time in Range*



□ For age <25 yr., if the A1C goal is 7.5%, then set TIR target to approximately 60%. (See *Clinical Applications of Time in Ranges* section in the text for additional information regarding target goal setting in pediatric management.)

† Percentages of time in ranges are based on limited evidence. More research is needed.

§ Percentages of time in ranges have not been included because there is very limited evidence in this area. More research is needed. Please see *Pregnancy* section in text for more considerations on targets for these groups.

\* Includes percentage of values >250 mg/dL (13.9 mmol/L).

\*\* Includes percentage of values <54 mg/dL (3.0 mmol/L).

# MESSAGES CLES

- LA MALADIE VASCULAIRE EST UN CONTINUUM
- POSITIONNEMENT RECENT DE DIABÈTE CANADA EN PREVENTION PRIMAIRE, EN NEPHROPATHIE
- IMPORTANCE DE L'APPROCHE GLOBALE (ACTION)
- L'EVOLUTION DE L'A1C VERS LA DURÉE DANS LA CIBLE