

Diabète et maladie cardiovasculaire: physiopathologie et impact clinique

**Luc Trudeau, MD, FRCPC
Division de Médecine interne
Clinique de protection cardiovasculaire
Hôpital général juif, Université McGill**



Déclaration de conflits potentiels

Relations de nature commerciale :

Recherche subventionnée: Novartis, Boehringer-Ingelheim, Servier, Idorsia, Bayer

Conférencier: Abbott, Amgen, Servier, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Novartis, Sanofi, Janssen, Bayer, Valeant

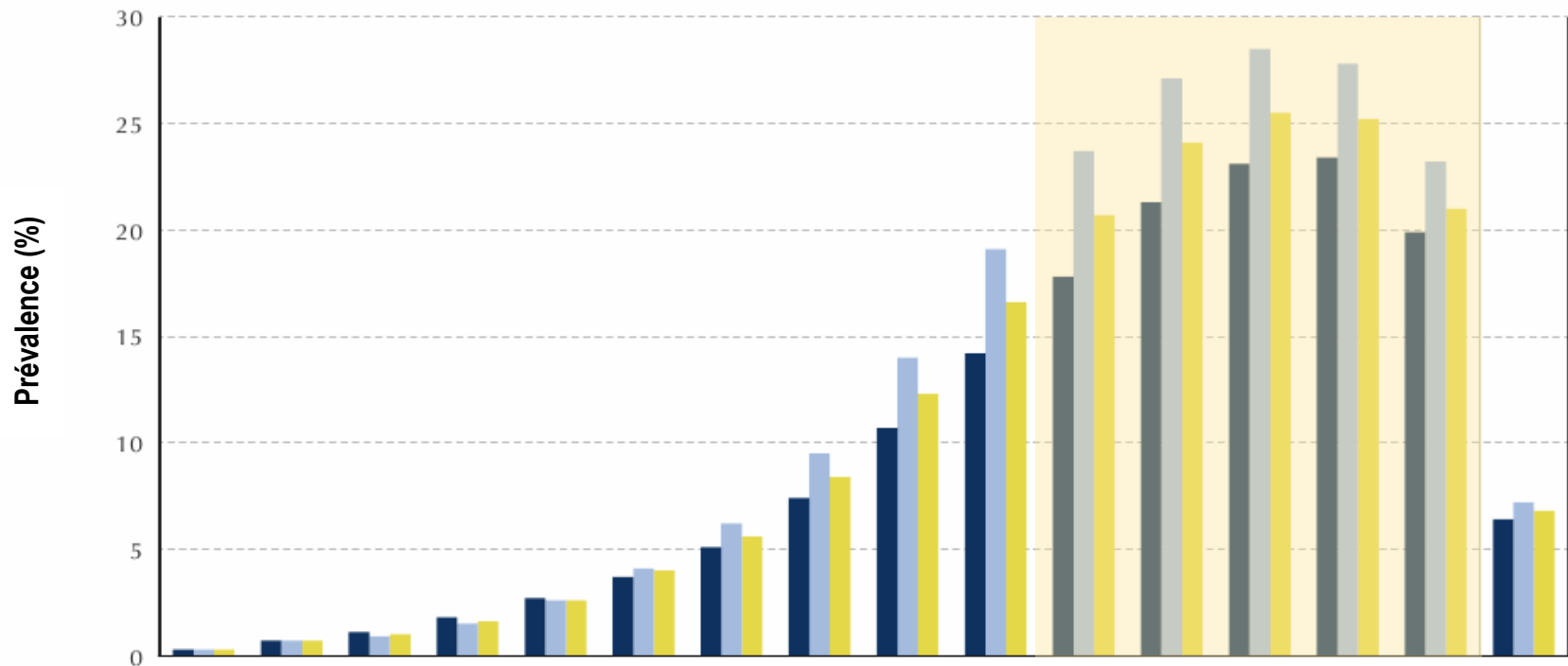
Comités aviseurs: Bayer, Amgen, Servier, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Lilly, Sanofi, Valeant, Novartis, Merck, CHRC

Objectifs

- Définir les mécanismes d'action des nouvelles molécules.
- Décrire l'impact sur les différents événements macro vasculaires.
- Établir selon différentes études si l'aspirine a encore une place dans la prévention de la maladie cardiovasculaire dans le cas des patients diabétiques

Le diabète au Canada – Prévalence du diabète diagnostiqué selon l'âge et le sexe

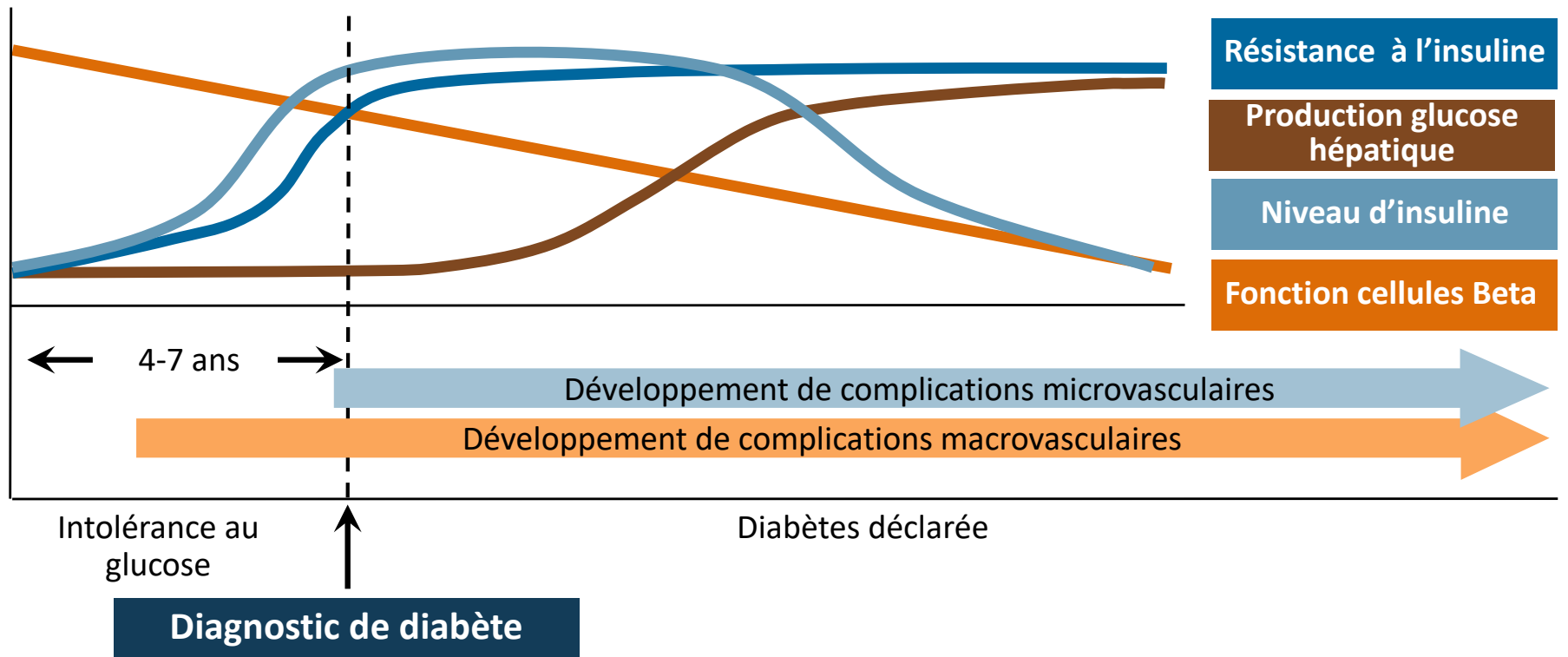
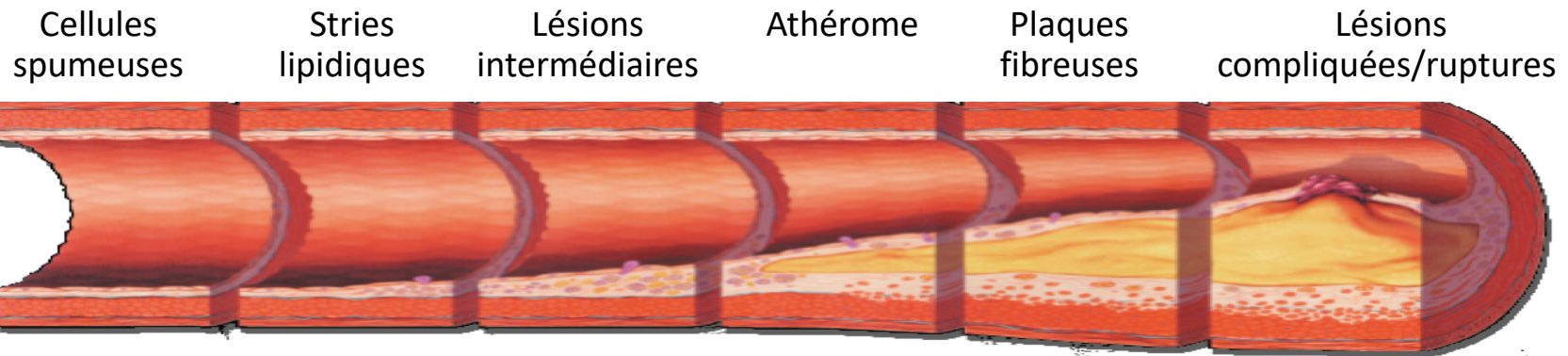
Prévalence du diabète diagnostiqué chez les personnes âgées de un an et plus, selon le groupe d'âge et le sexe, 2008-2009



La prévalence augmentait avec l'âge. La hausse la plus marquée a été observée après l'âge de 40 ans. La prévalence la plus élevée a été observée chez les personnes âgées de 75 à 79 ans.

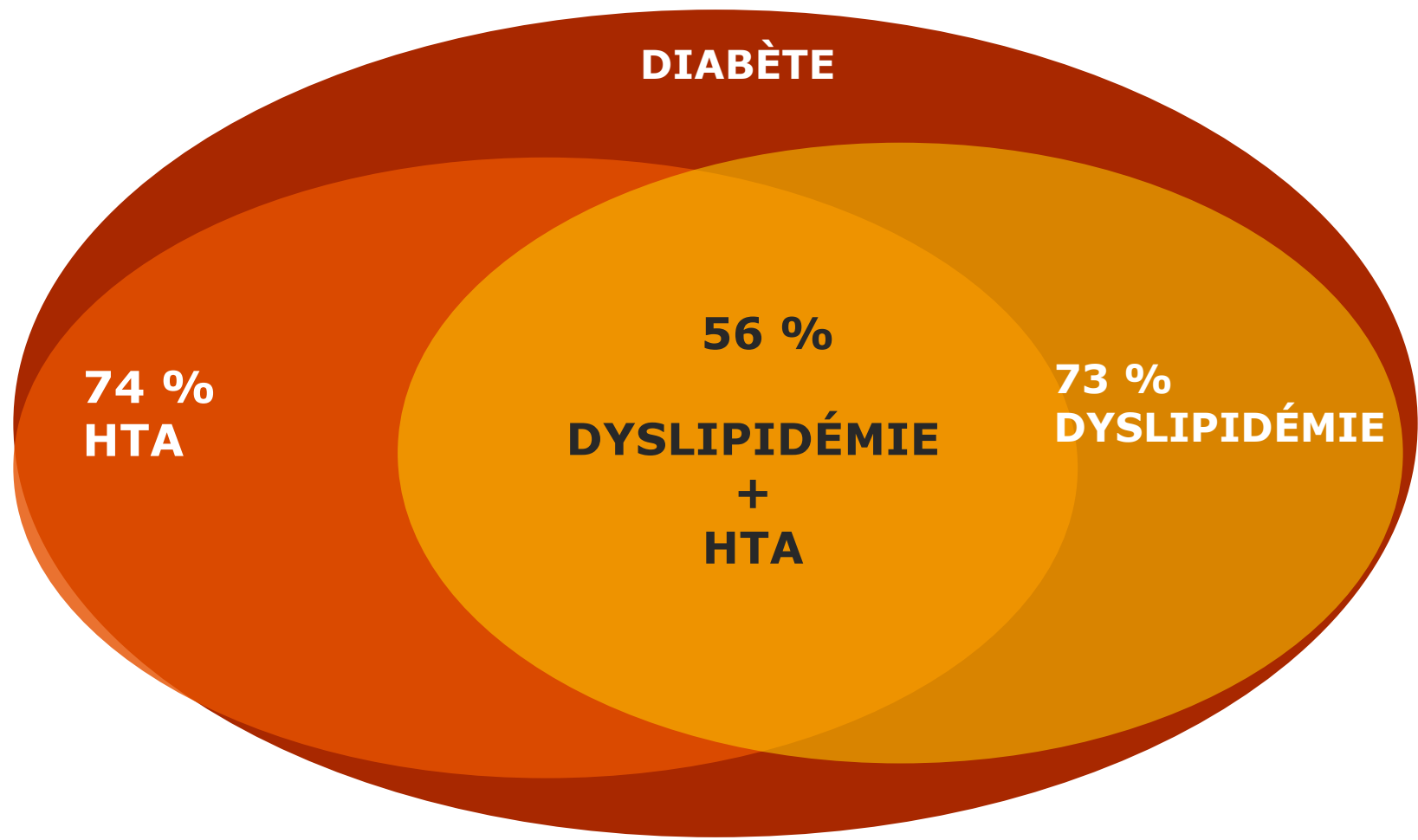
Hommes	0,3	0,7	0,9	1,5	2,6	4,1	6,2	9,5	14,0	19,1	23,7	27,1	28,5	27,8	23,2	7,2
Total	0,3	0,7	1,0	1,6	2,6	4,0	5,6	8,4	12,3	16,6	20,7	24,1	25,5	25,2	21,0	6,8

Développement et progression des complications liées au diabète type 2



Top: Adapted from Pepine CJ et al. *Am J Cardiol* 1998;82 (Suppl 104)
 Bottom: Adapted from Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. *Primary Care* 1999; 26(4):771-89

Les patients atteints de diabète présentent souvent **d'autres facteurs de risque** de maladies cardiovasculaires

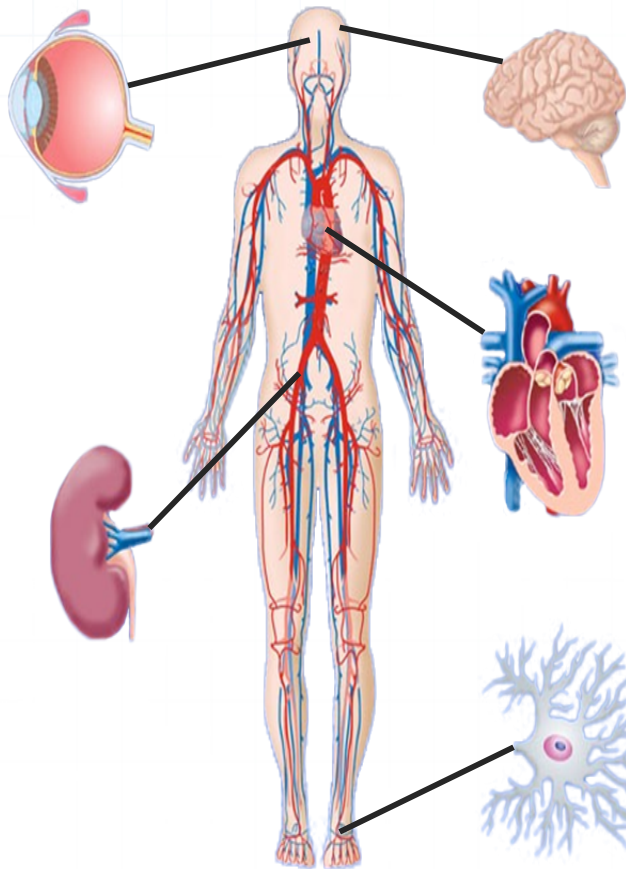


Selby JV, Peng T, Karter AJ, et al. High rates of co-occurrence of hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and diabetes mellitus in a large managed care population. *Am J Manag Care*. 2004;10(Pt 2):163-170.





Complications macrovasculaires



AVC

Infarctus du myocarde,
Insuffisance cardiaque

Maladie
artérielle
périphérique

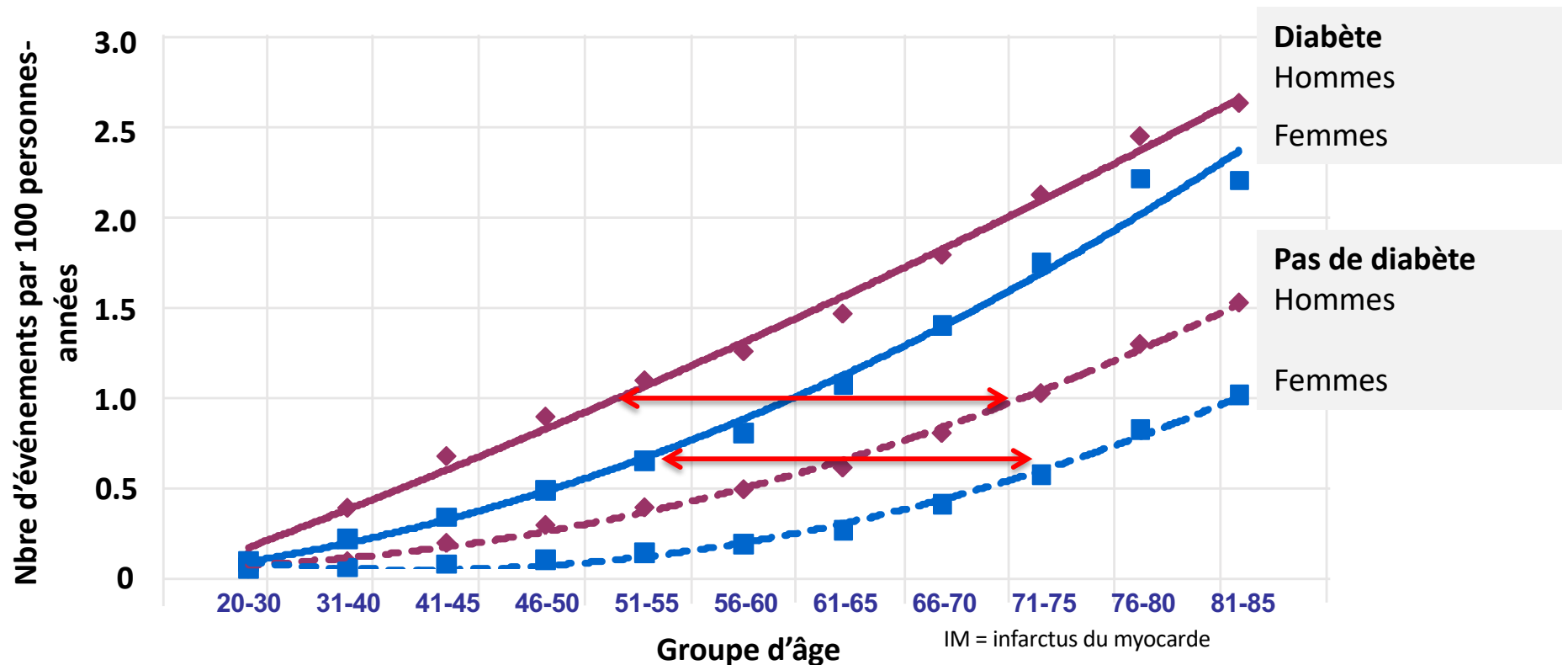
**≥ 40 à 60 % de
mortalité liée à un
événement CV^{4,5}**

Le risque absolu d'IM est plus élevé chez les personnes diabétiques

Diabète n = 379,003

Pas de diabète n = 9,018,082

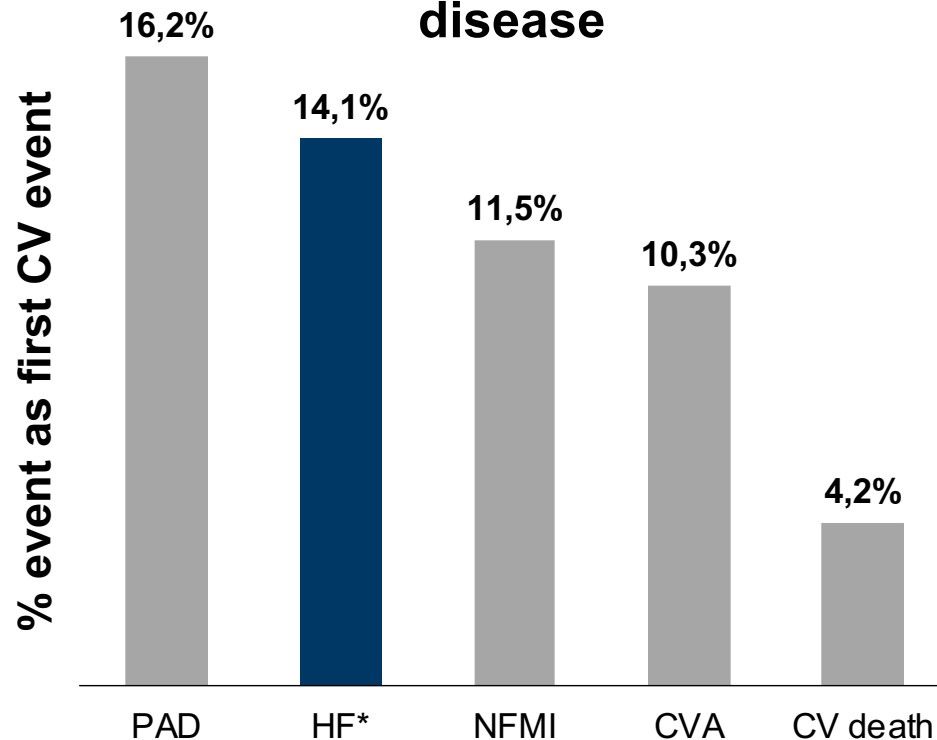
Base de données 1994-2000



Toutes lignes ajustée selon une équation polynomiale; $R^2 = 0.99-1.00$ pour chacune

L'insuffisance cardiaque est une manifestation plus fréquente que l'IM ou l'AVC

Cohort study of patients (n=34,198)
with T2D and incidence of CV
disease



*Heart failure post MI was not included in this definition of HF

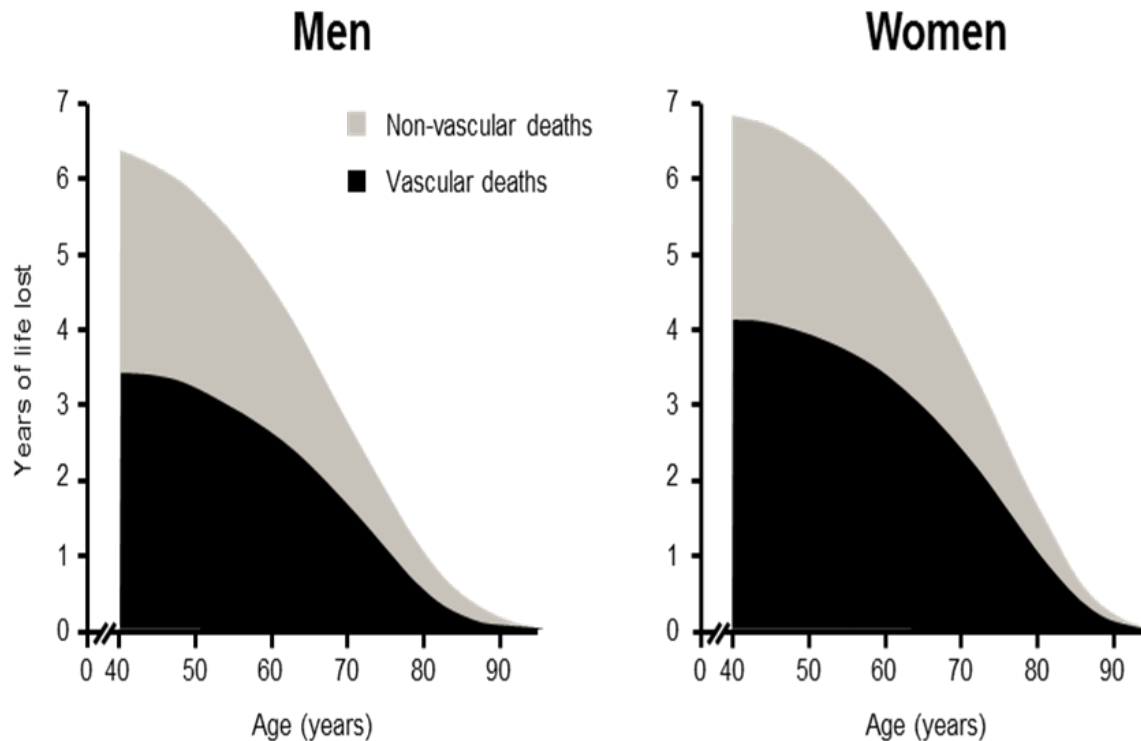
- In this large cohort, PAD and HF were the two most common first presentations of T2D-related CV disease
- Yet, myocardial infarction and stroke continue to be chosen as primary outcomes of major type 2 diabetes trials, as part of the MACE endpoint
- This suggests that future studies should assess CV events that occur earlier in patients with T2D such as HF and PAD

CV, cardiovascular; CVA, cerebrovascular accident; HF, heart failure; NFMI, nonfatal myocardial infarction; PAD, peripheral arterial disease; T2D, type 2 diabetes.

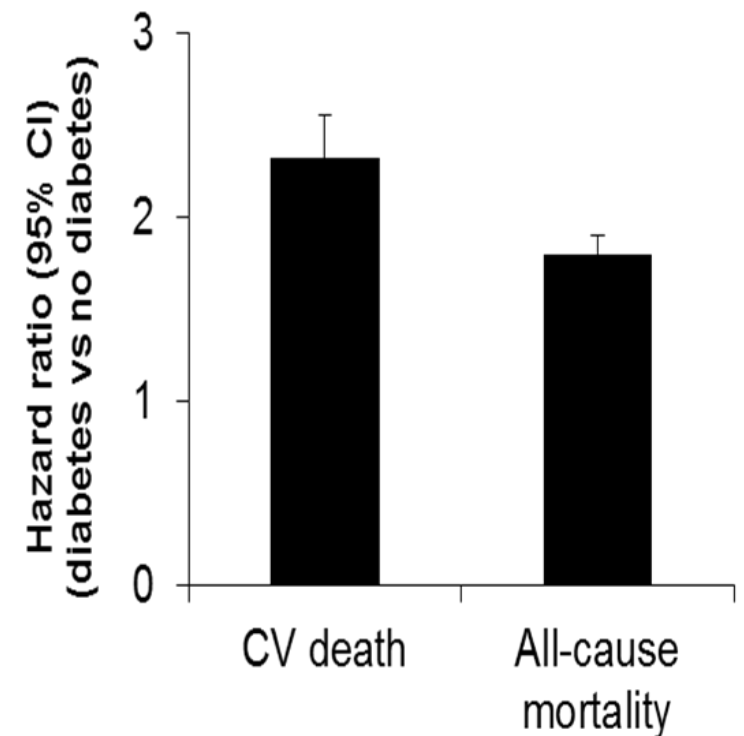
Shah AD, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:105-113, Appendix.

La maladie CV est la première cause de décès chez les patients diabétiques

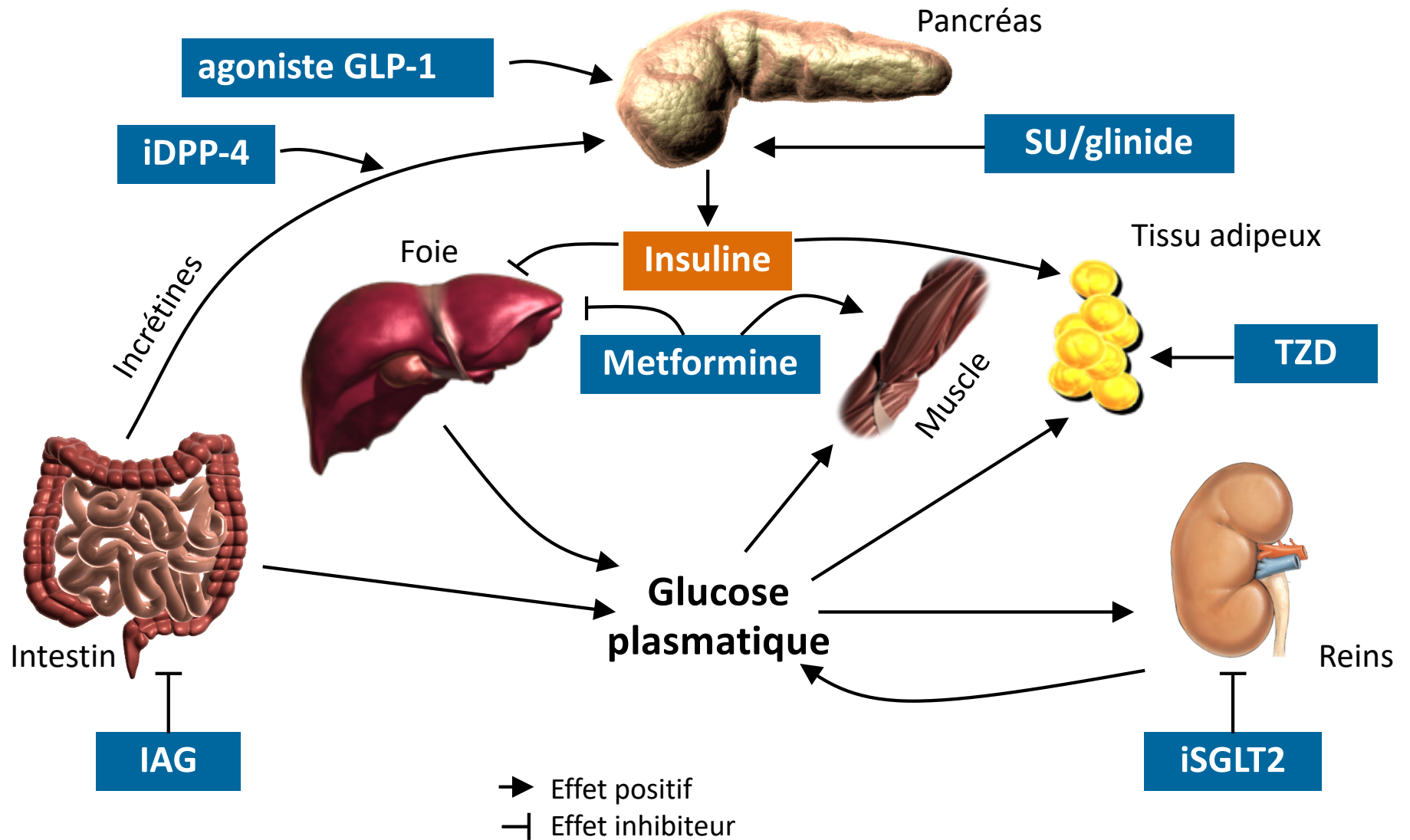
Years of life lost in people with diabetes* compared with non-diabetes peers¹



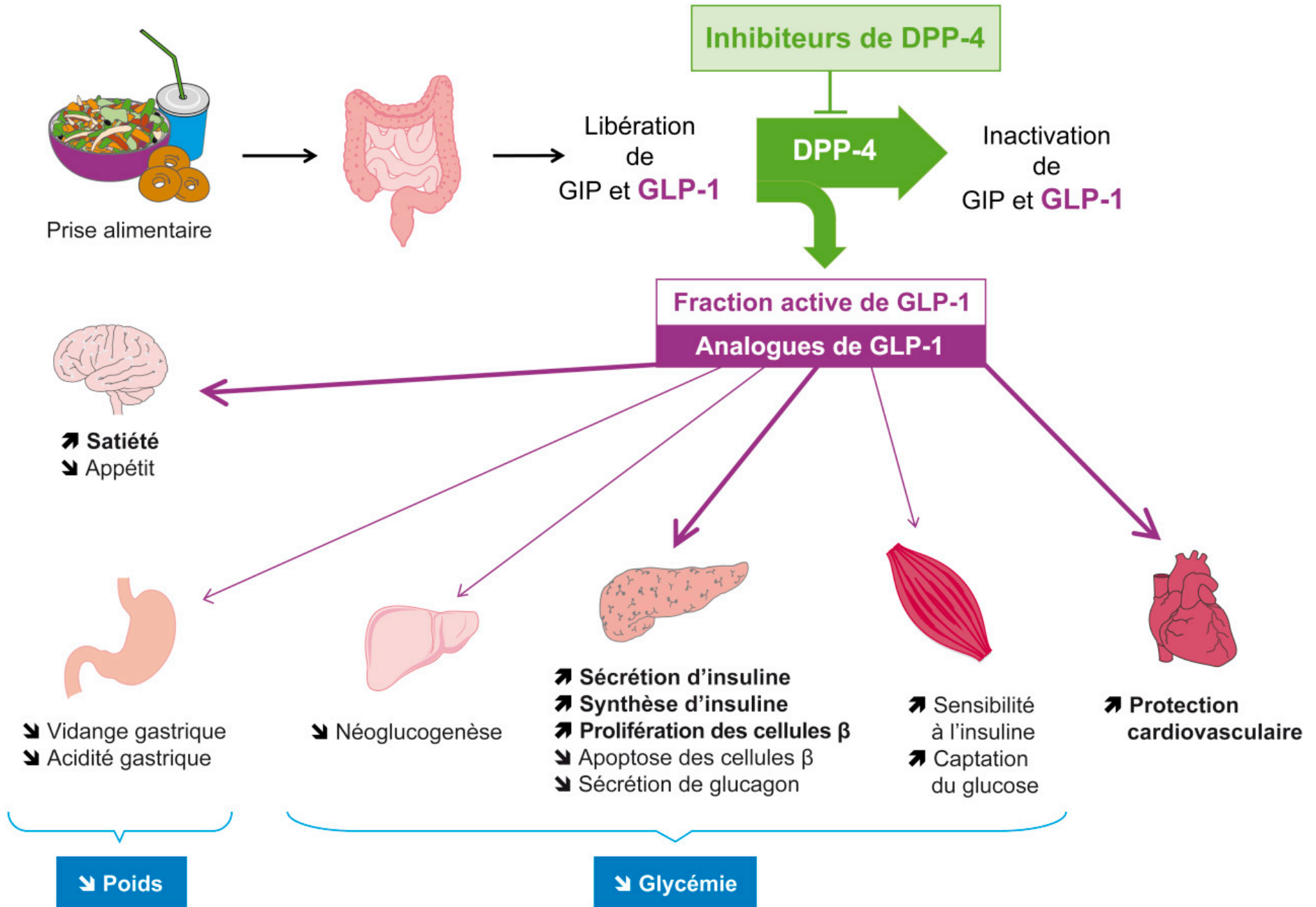
Mortality risk associated with diabetes (n=820,900)¹



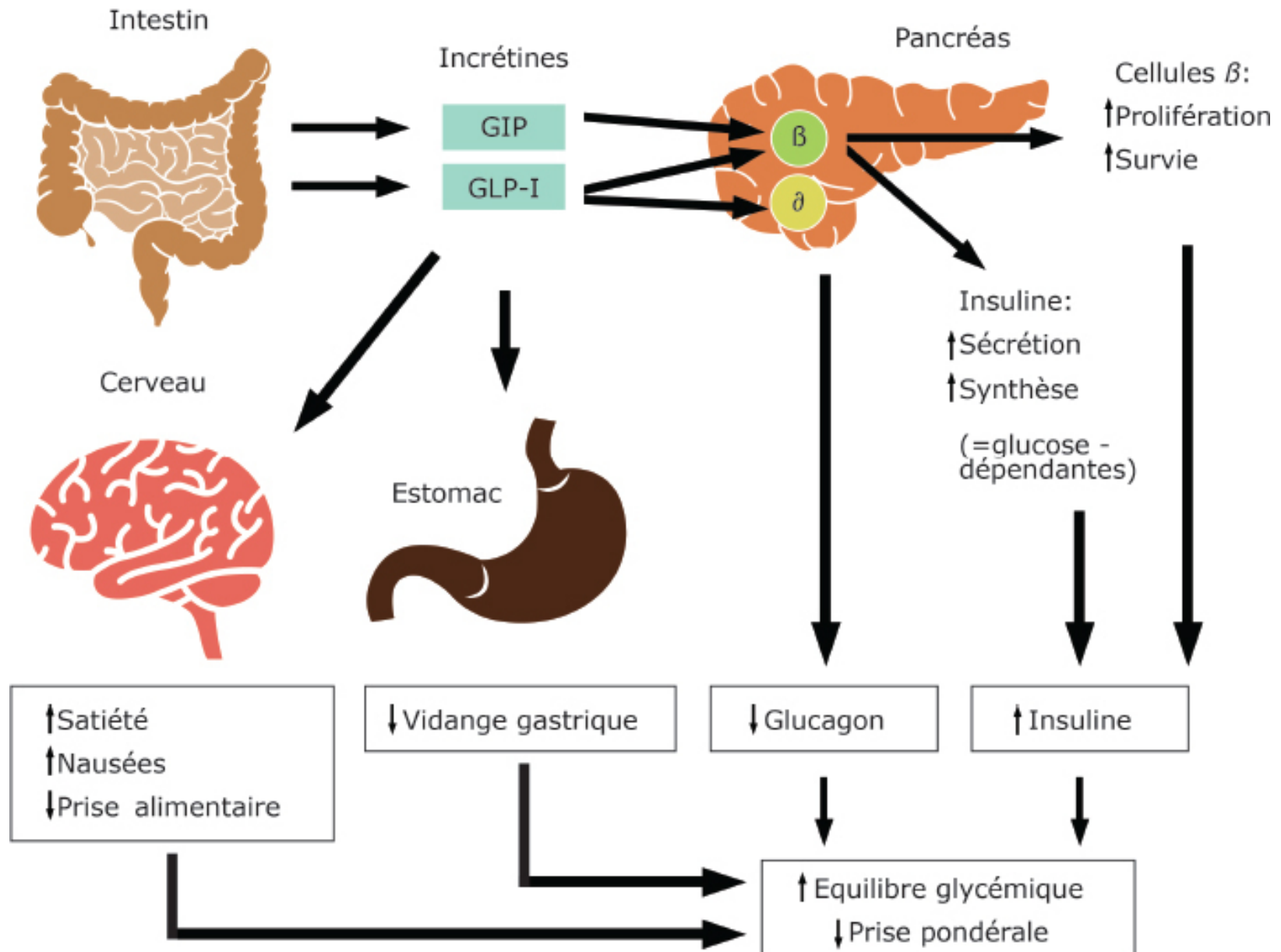
Sites d'action des antihyperglycémiant



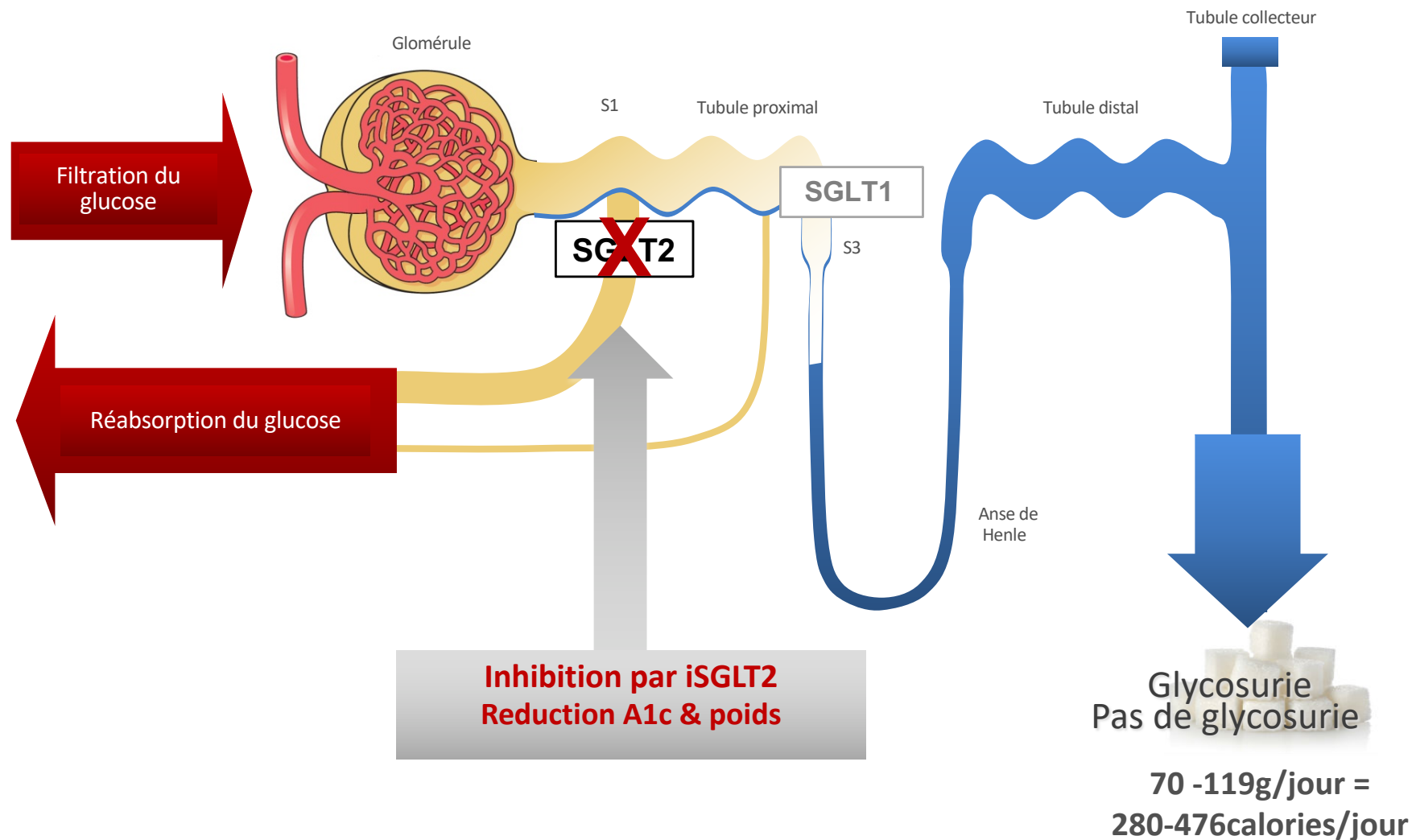
Systeme des incretines



Mécanismes d'action des a rGLP-1

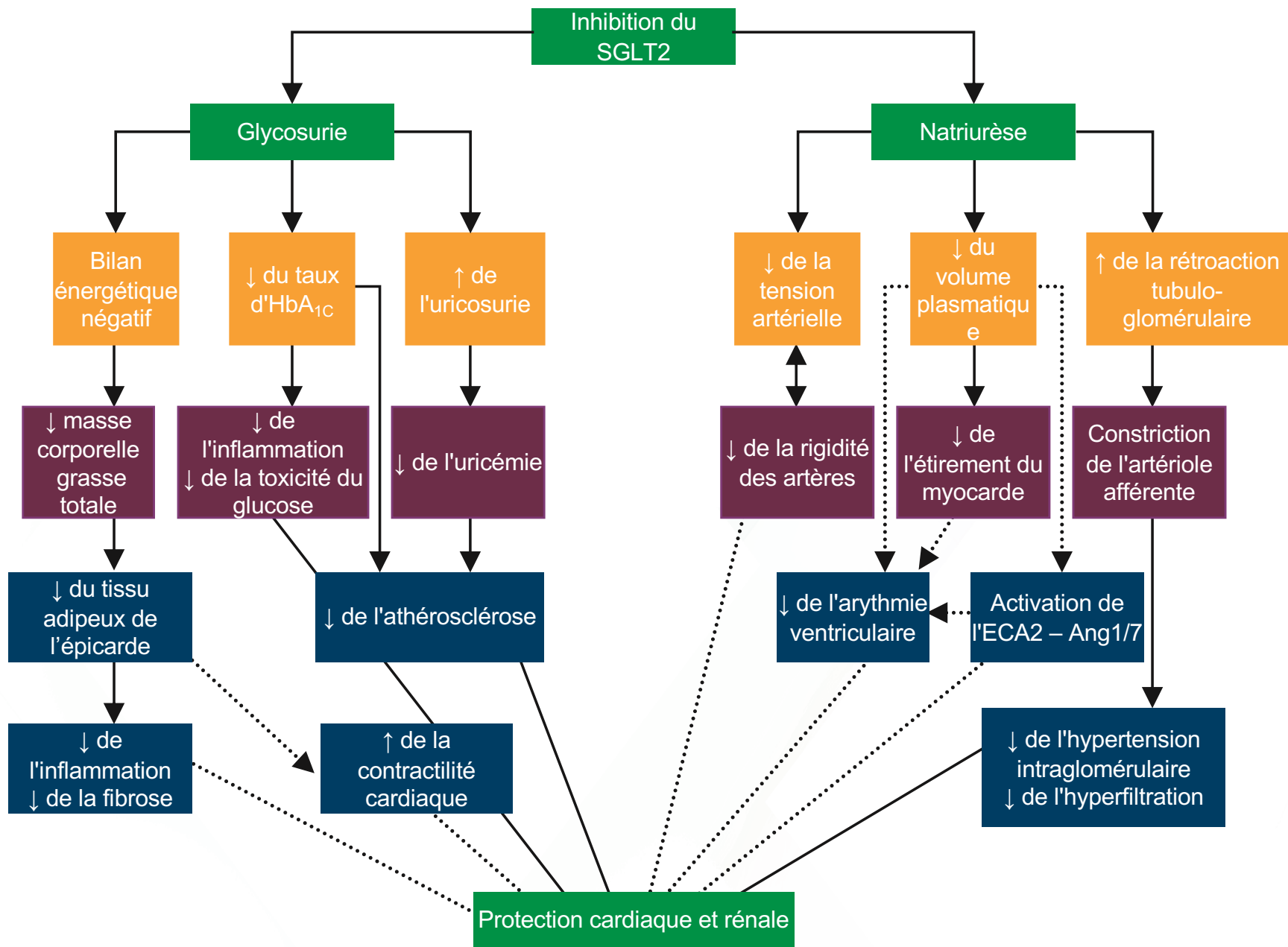


Mécanisme d'action des inhibiteurs SGLT2



SGLT=Sodium/GLucose co-Transporter; GLUT=GLUcose Transporter.
Abdul-Ghani MA, DeFronzo, RA. Endocr Pract. 2008;14(6):782-790. Bays H. Curr Med Res Opin. 2009;25(3):671-681.

Monographie d'INVOKANA. Janssen Inc., novembre 2014.
Monographie de FORXIGA, AstraZeneca, décembre 2014.

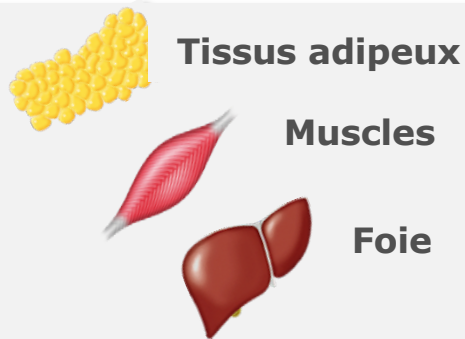


Cibler l'hyperglycémie : Comparaison des approches insulino-dépendantes et insulino-indépendantes

Mécanismes insulino-dépendants

Action de l'insuline

- TZD
- Metformine



Libération d'insuline

- Sulfonylurées
- Agonistes du récepteur GLP-1
- Inhibiteurs de la DPP-4
- Méglitinides



Remplacement de l'insuline

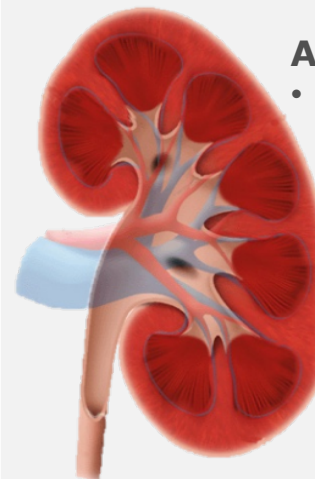
- Insuline



Mécanisme insulino-indépendant

Augmentation de la glycosurie

- iSGLT2



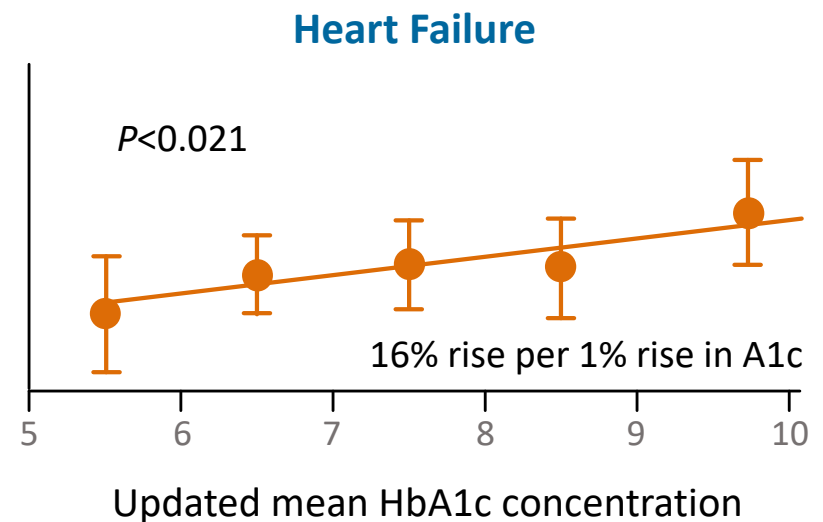
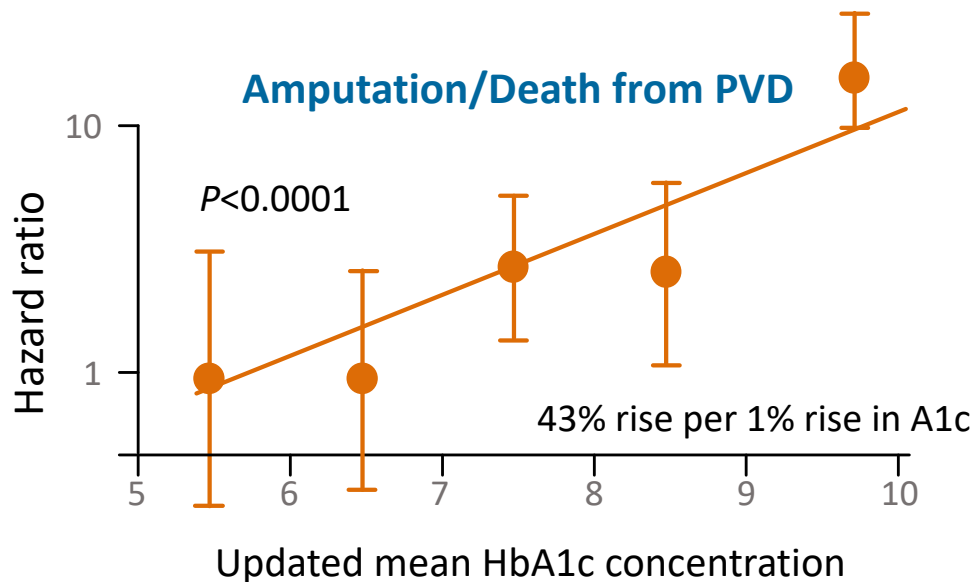
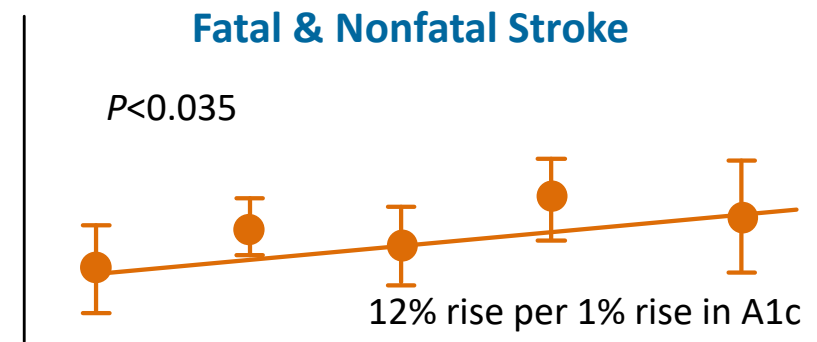
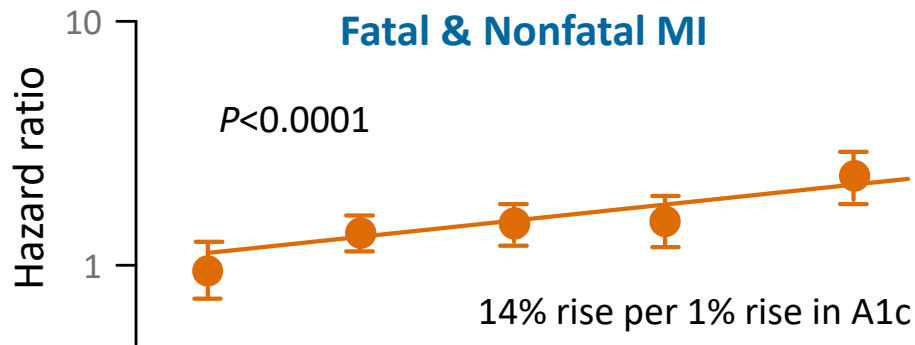
Retarde l'absorption intestinale des sucres

- Acarbose



Hyperglycémie et risque cardiovasculaire: une association proportionnelle

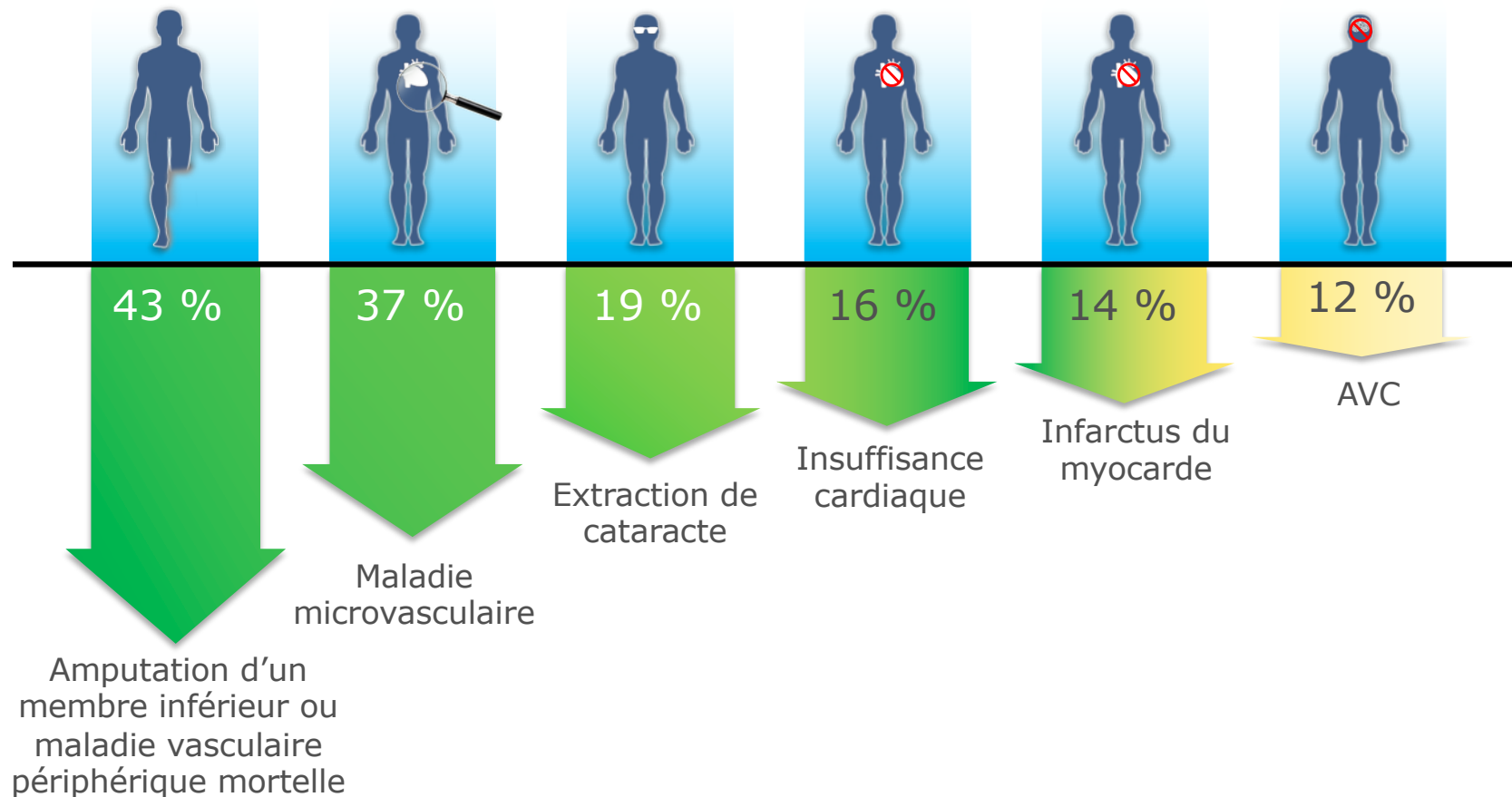
Prospective observation (n=4500) over 10.4 yrs: HbA1c and MACE
UKPDS-35



Log linear plots of estimated HR associated with different categories of updated mean HbA1c relative to the lowest category. Adjusted for age at diagnosis of diabetes, sex, ethnic group, smoking, presence of albuminuria, SBP, LDL, HDL and TGs.

L'amélioration du contrôle de la glycémie précocement réduit les risques de complications à long terme

- Chaque baisse de 1 % du taux d'HbA1c peut réduire les complications à long terme liées au diabète



Effets d'une baisse intensive de la glycémie sur les résultats CV en présence de diabète de type 2 : méta-analyse de données obtenues auprès de 58 160 patients dans le cadre de 13 essais contrôlés à répartition aléatoire

Événement	Rapport de risque (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
Mortalité totale	0,98 (0,91–1,20)	0,69
Mortalité CV	1,00 (0,87–1,14)	0,99
ÉCIM	0,92 (0,85–1,00)	0,04
IM	0,90 (0,82–0,98)	0,02
AVC	0,94 (0,84–1,06)	0,33
ICC	1,19 (0,96–1,48)	0,11

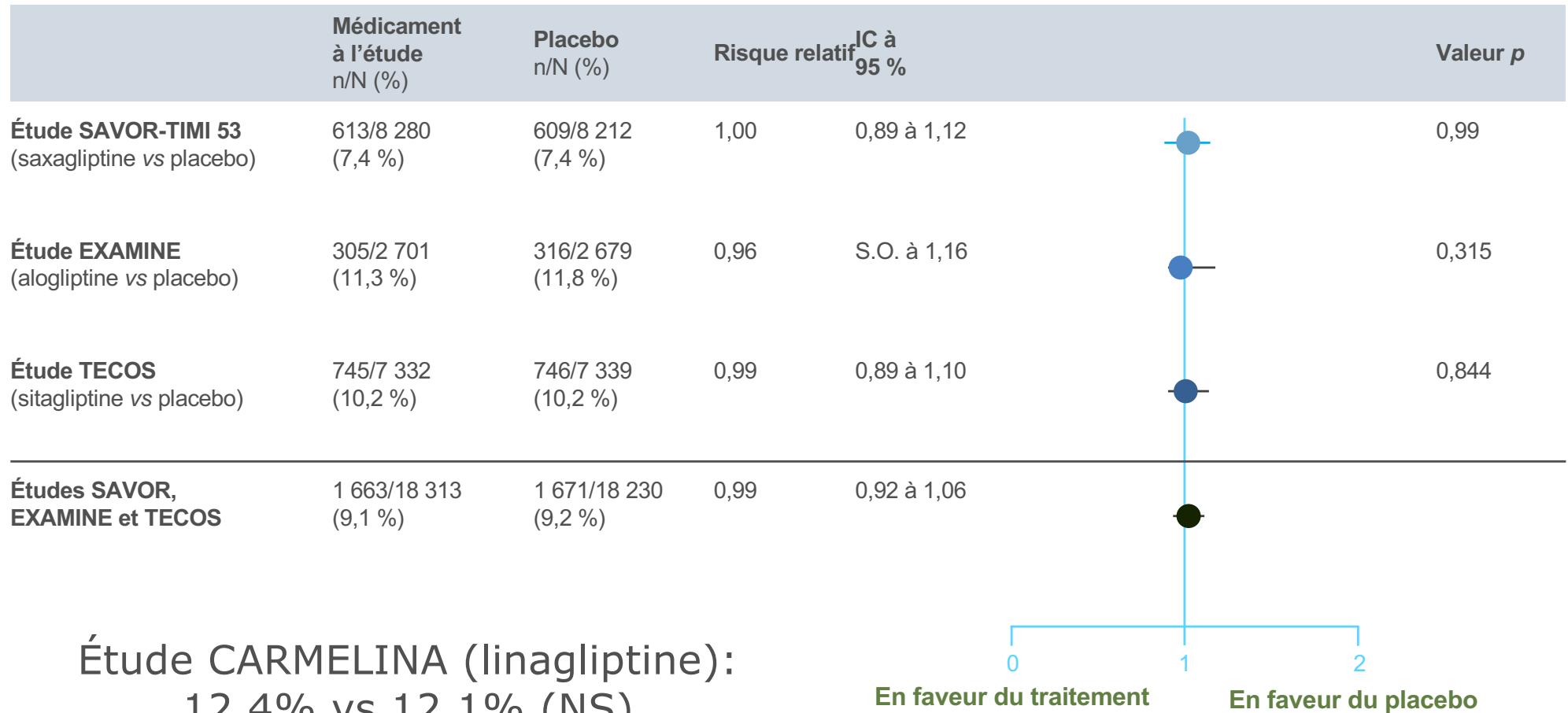
ACCORD, ADDITION-Europe, ADVANCE, Steno-2, TECOS, PROACTIVE, RECORD, UGDP, VACSDM, VADT

CV, cardiovasculaire; ÉCIM, événements cardiovasculaires indésirables majeurs; IM, infarctus du myocarde; AVC, accident vasculaire cérébral; ICC, insuffisance cardiaque congestive; ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADDITION: Anglo-Danish-Dutch Study in General Practice of Intensive Treatment and Complication Prevention in Type 2 Diabetic Patients Identified by Screening; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation; TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin; PROACTIVE: Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events; RECORD: Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes; UGDP: University Group Diabetes Program; VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial; VASCDM: Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus

Fang HJ, et al. *Int J Cardiol.* 2016;218:50-58.

Inhibiteurs DPP-4:

MACE: Mortalité CV, IM non-fatal, AVC non-fatal

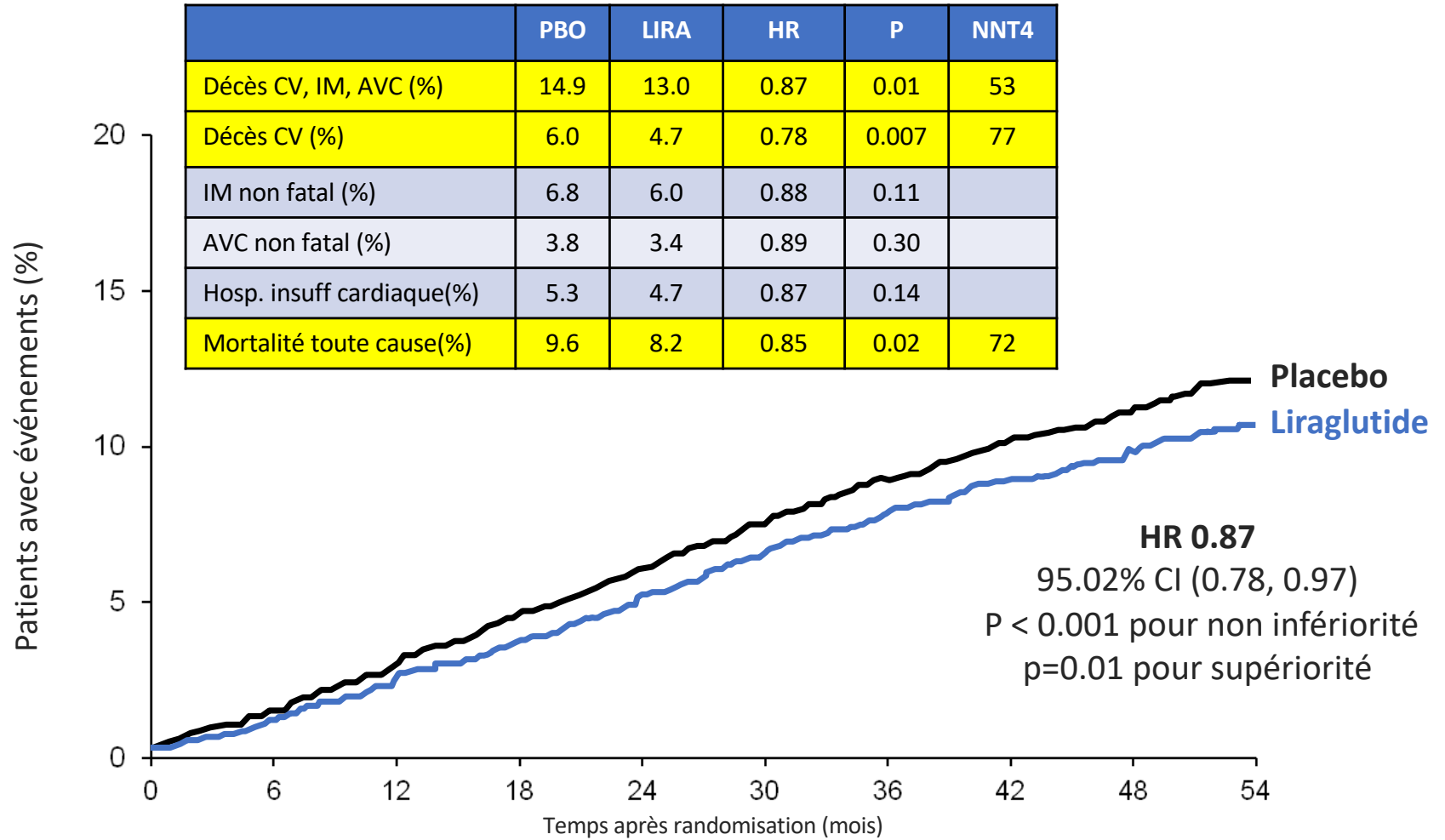


CV = cardiovasculaire; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; IC = intervalle de confiance.

Peterson, E.D., Results from the Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin (TECOS), American Diabetes Association, 75^e séances scientifiques, 5 au 9 juin 2015, Boston, MA; étude SAVOR-TIMI 53 : Scirica, B.M. et coll., *N Engl J Med*, 369, 2013, p. 1317-1726; étude EXAMINE : White, W.B. et coll., *N Engl J Med*, 369, 2013, p. 1327-1335; étude TECOS : Green, J.B. et coll., *N Engl J Med*, 373(3), 2015, p. 232-242.

Le liraglutide a diminué les événements CV

Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal

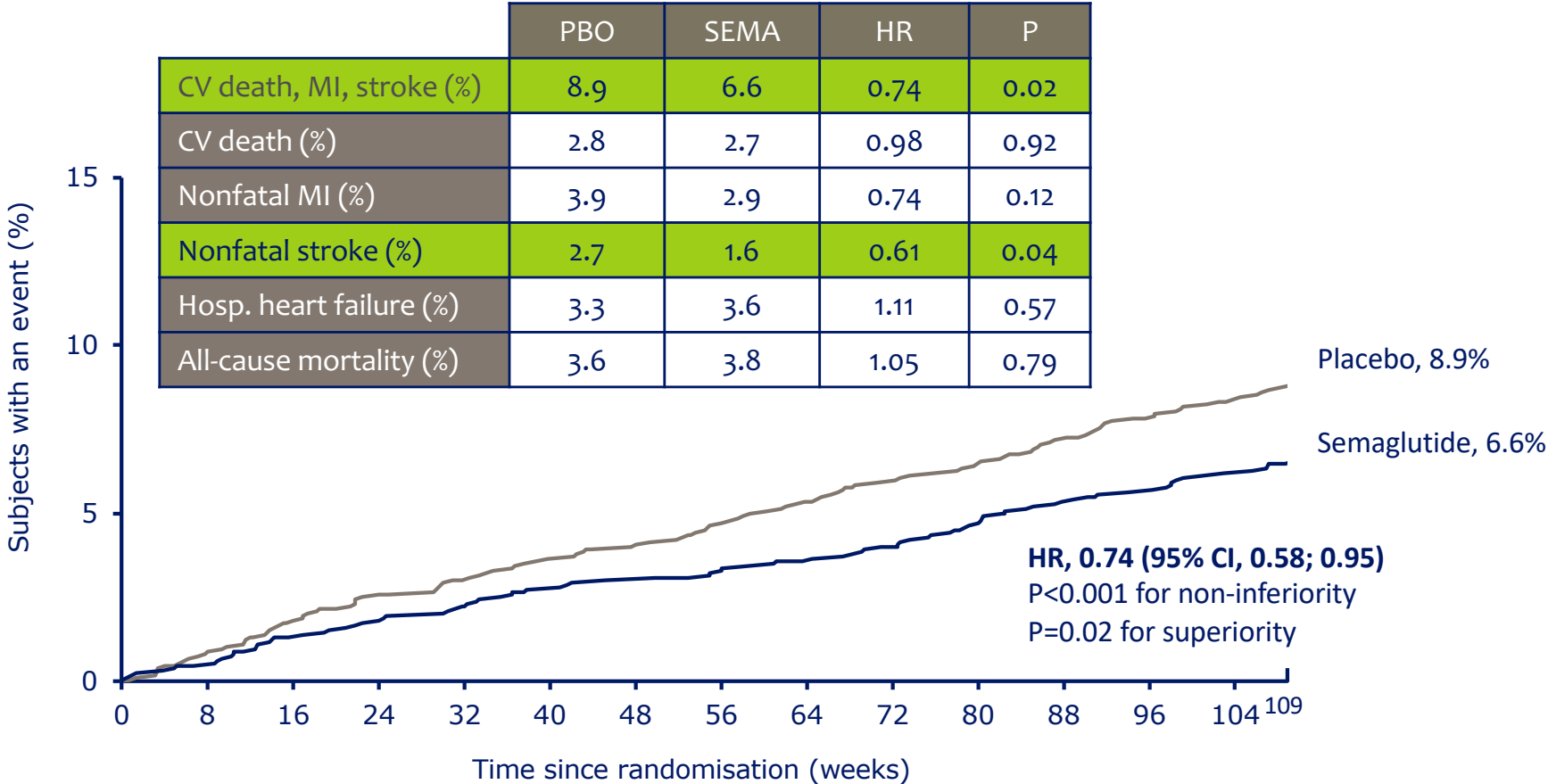


Patients à risque

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

La semaglutide a diminué les évènements CV

Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal



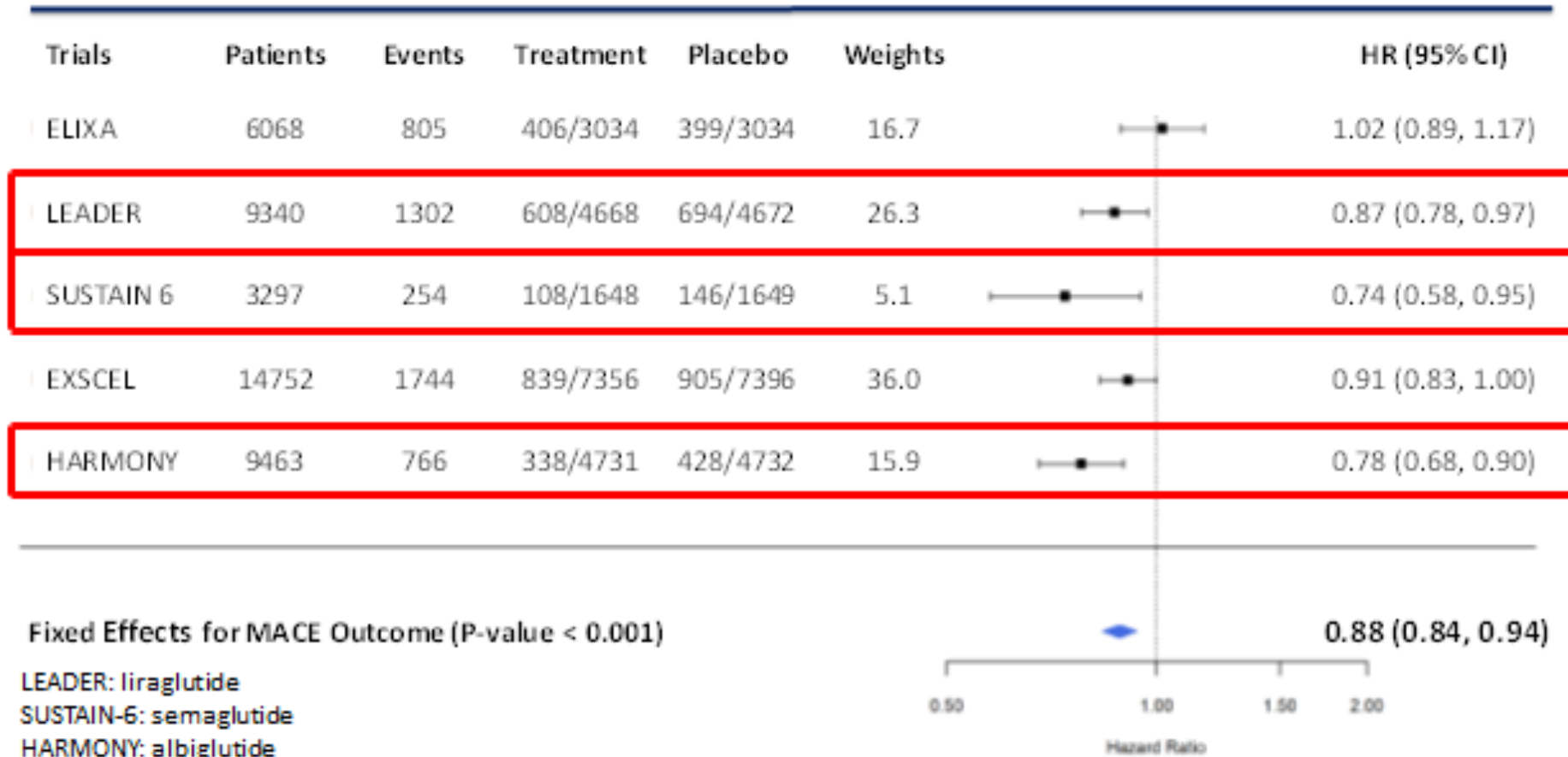
Number of subjects at risk

Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524	1513
Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479	1466

Figure 1A. Kaplan Meier plot for first event adjudication committee-confirmed CV death, non-fatal MI and non-fatal stroke using 'in-trial' data from subjects in the full analysis set.
 *Not prespecified. CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction.
 Marso et al. *NEJM* [in press]

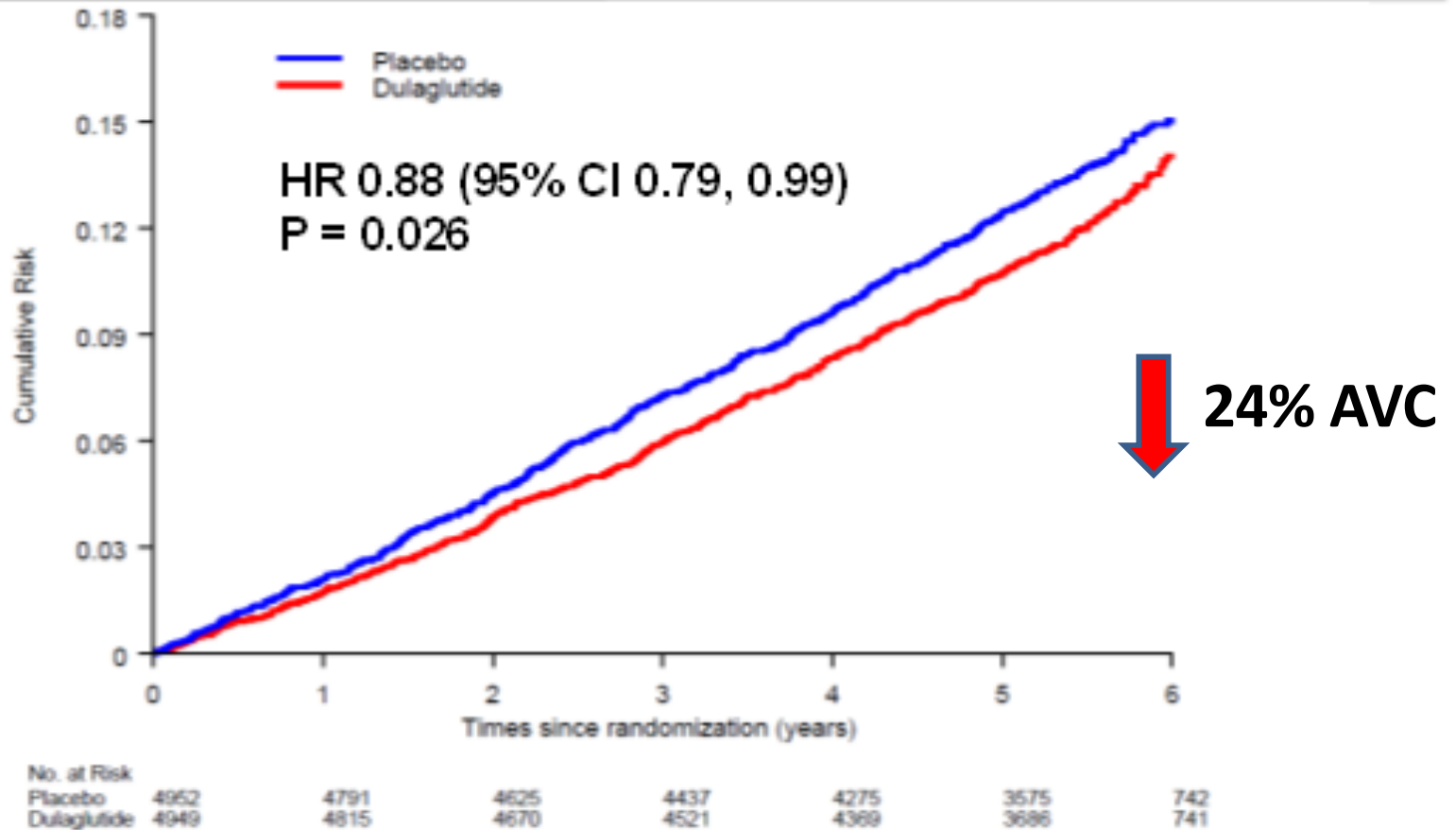
Meta-analysis of MACE (GLP-1 RA CVOTs)

Zelniker et al. *Circulation* 2019:2022



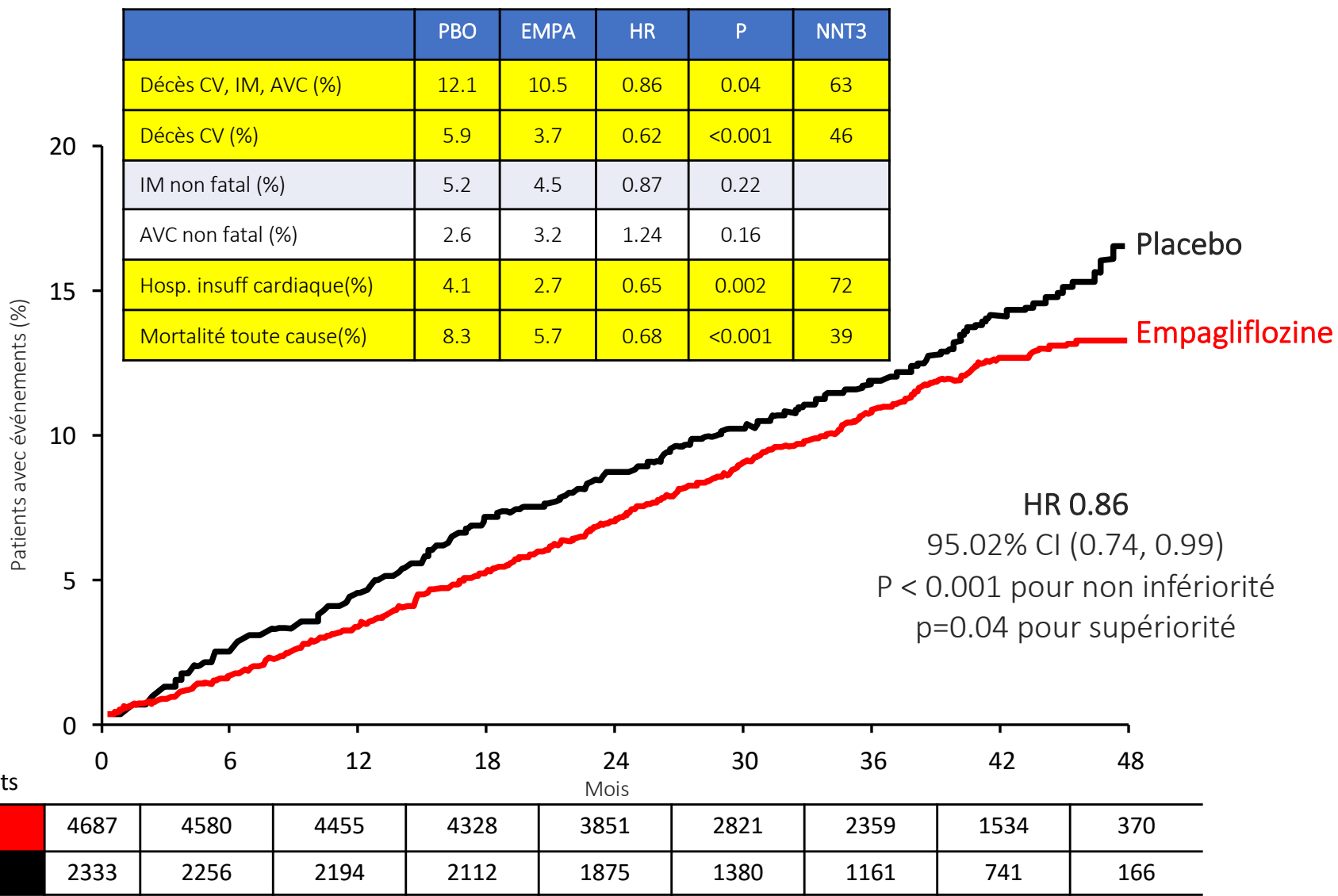
Dulaglutide's Effect on the CV Composite

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



L'empagliflozine a diminué les événements CV

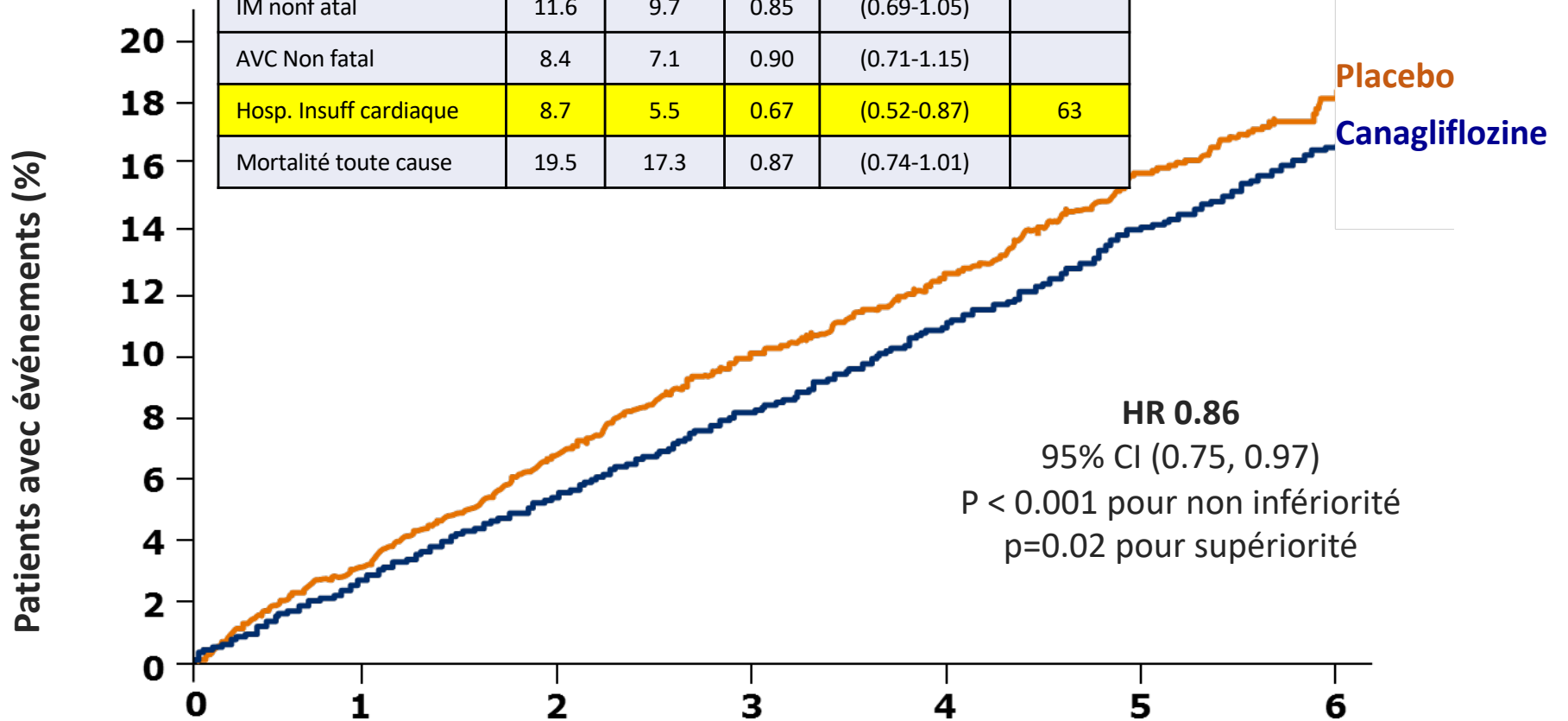
Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal



La canagliflozine a diminué les événements CV

Décès CV, IM non fatal, ou AVC non fatal

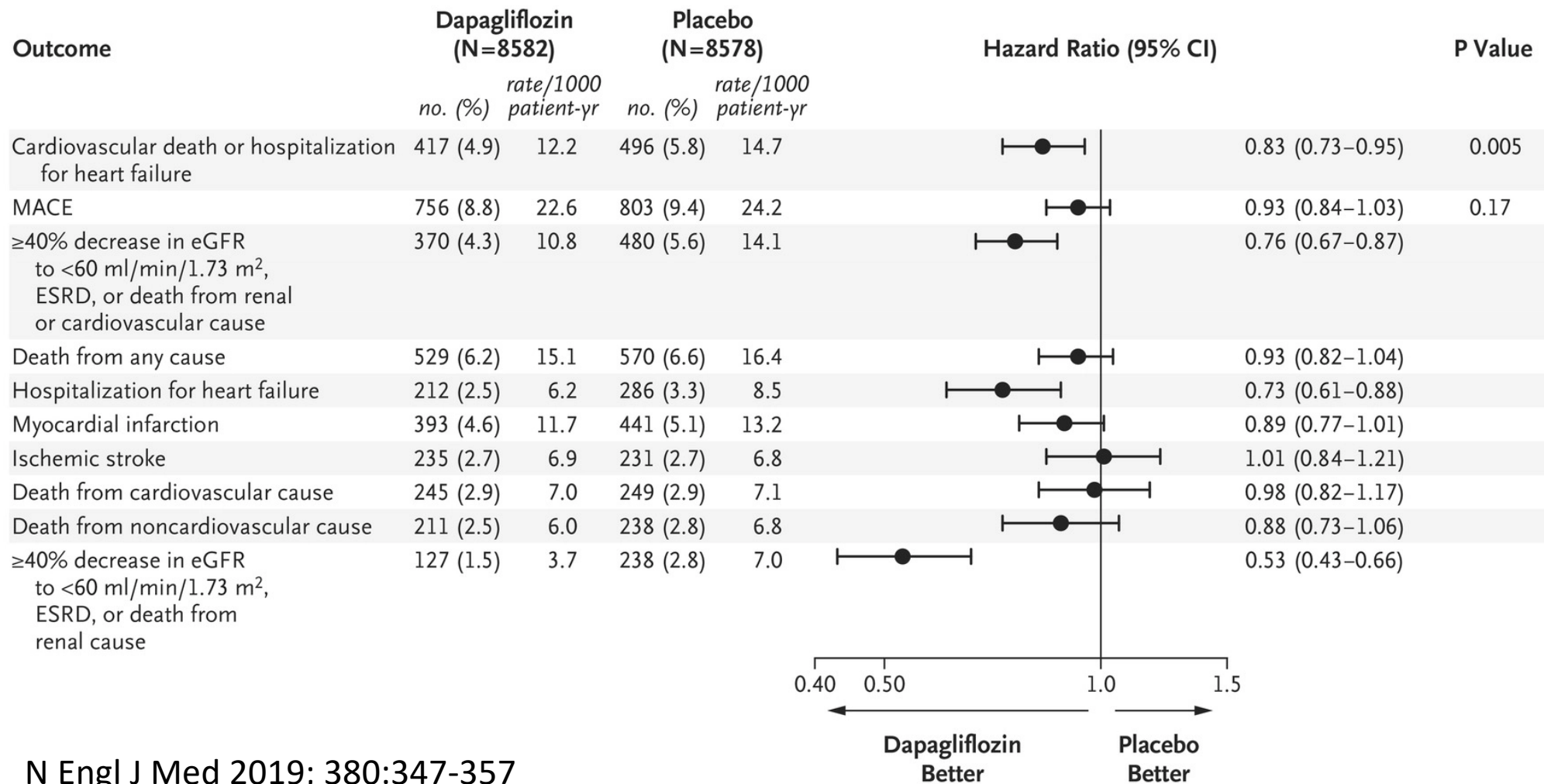
Résultat (par 1000 pt-année)	PBO	CANA	HR	P ou 95% IC	NNT 5
Décès CV, IM, AVC (%)	31.5	26.9	0.86	0.02	44
Décès CV	12.8	11.6	0.87	(0.72-1.06)	
IM non fatal	11.6	9.7	0.85	(0.69-1.05)	
AVC Non fatal	8.4	7.1	0.90	(0.71-1.15)	
Hosp. Insuff cardiaque	8.7	5.5	0.67	(0.52-0.87)	63
Mortalité toute cause	19.5	17.3	0.87	(0.74-1.01)	



Nombre de patients

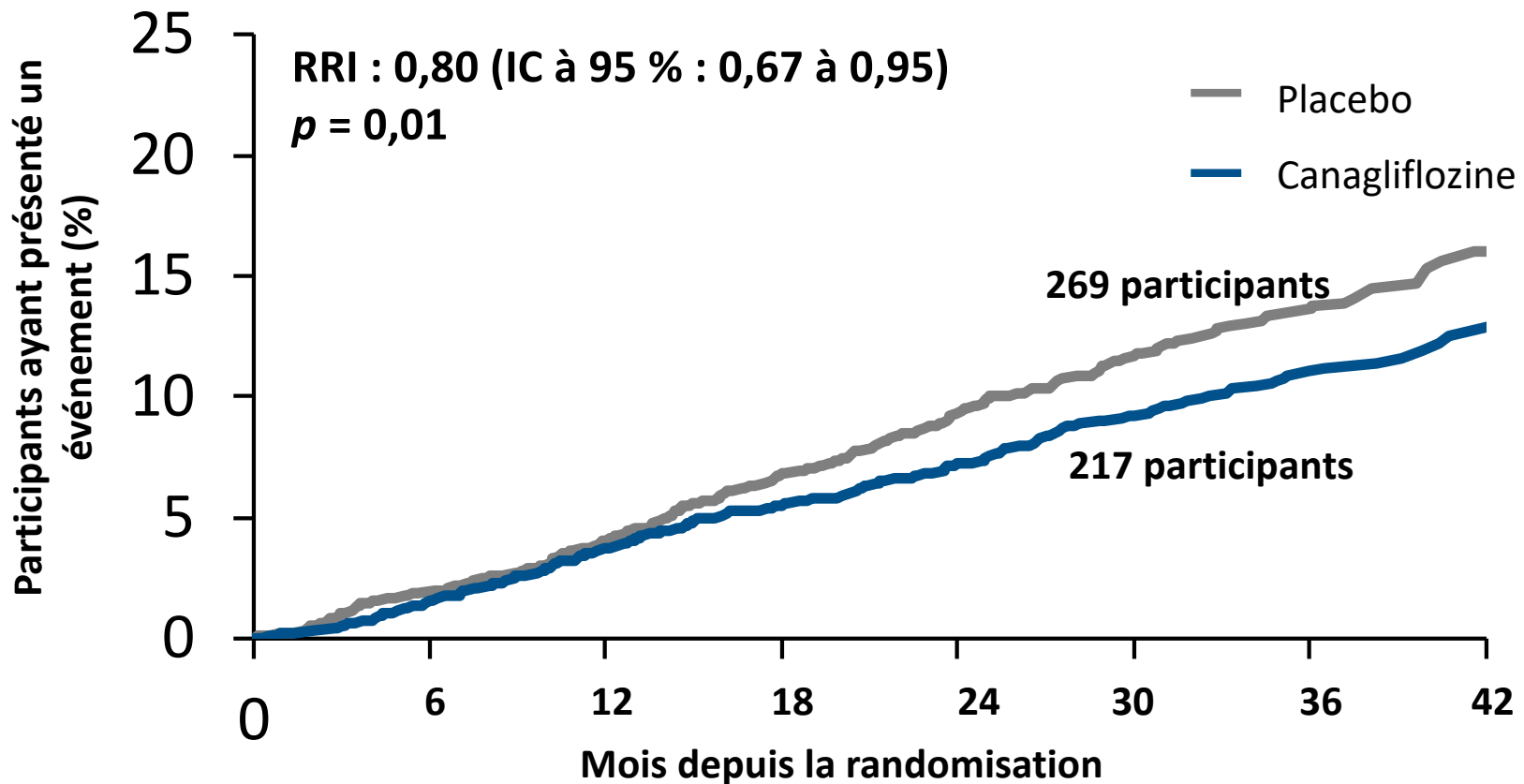
Canagliflozine	5795	5566	4343	2555	2460	2363	1661
Placebo	4347	4153	2942	1240	1187	1120	789

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes – DECLARE TIMI 58



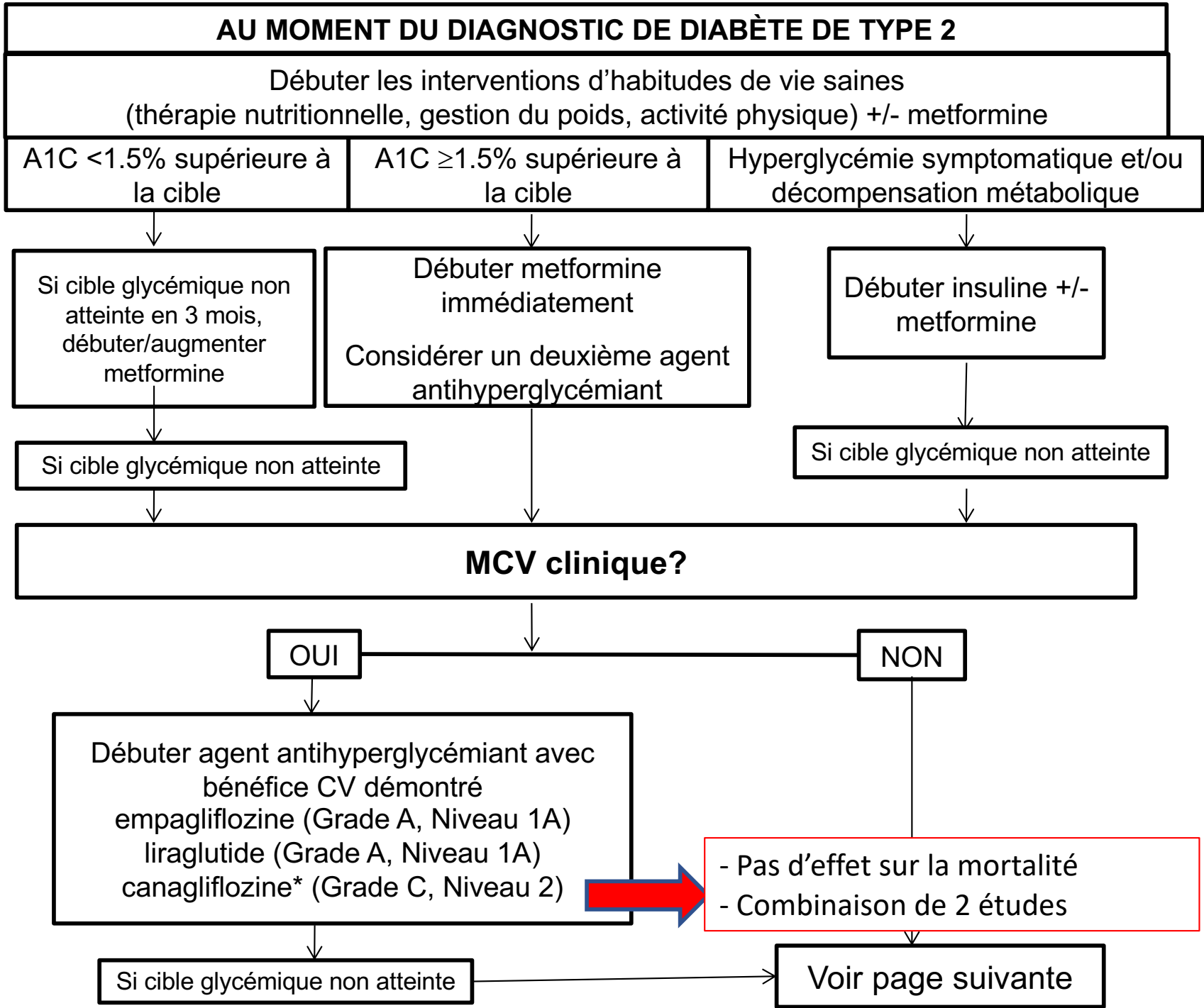
N Engl J Med 2019; 380:347-357

Critère d'évaluation secondaire : Décès d'origine CV, IM ou AVC (événement cardiovasculaire indésirable majeur, ou ÉCIM [MACE] à 3 points)



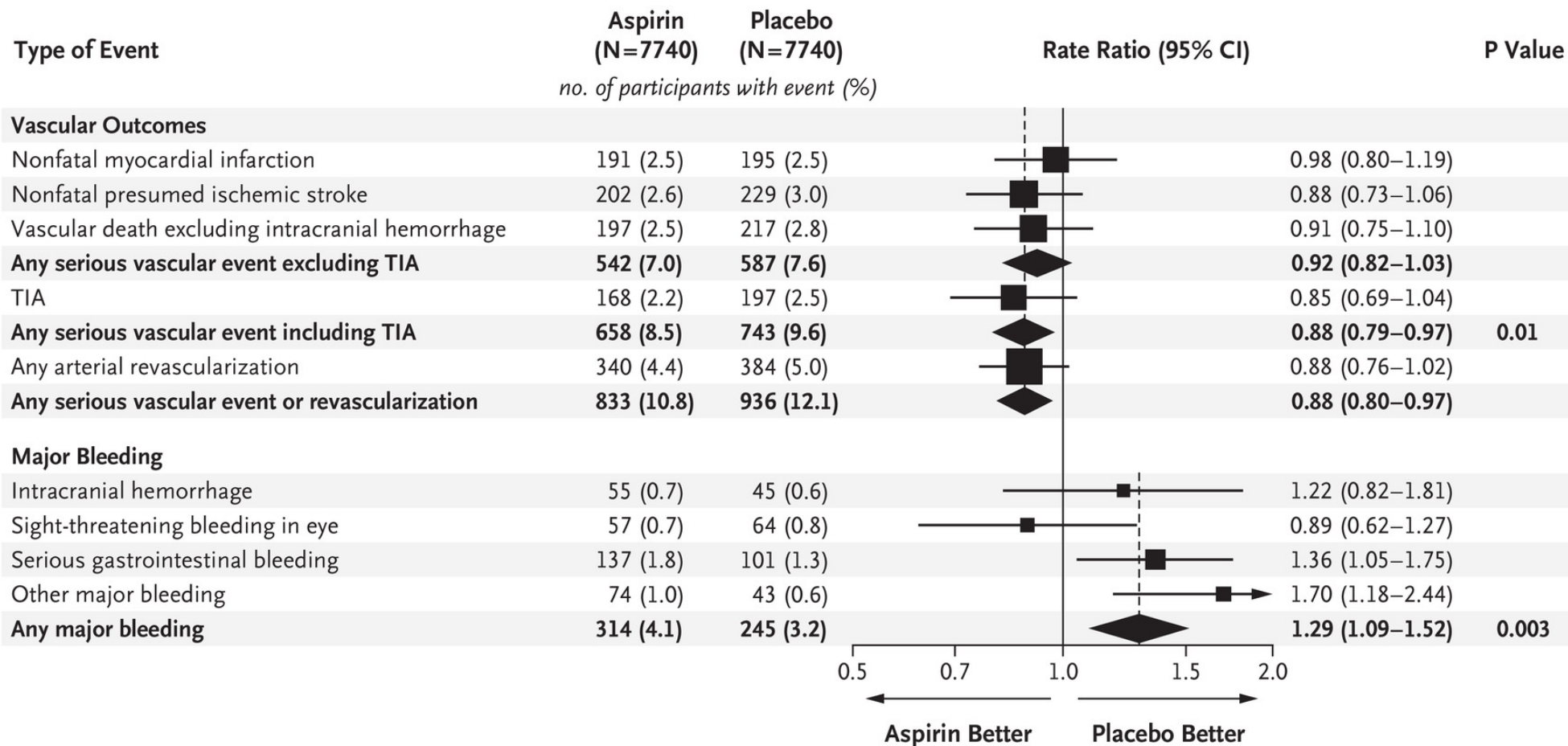
N ^{bre} à risque	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	2 199	2 152	2 100	2 022	1 717	1 143	635	168
Canagliflozine	2 202	2 163	2 106	2 047	1 756	1 196	642	198

SAINES HABITUDES DE VIE

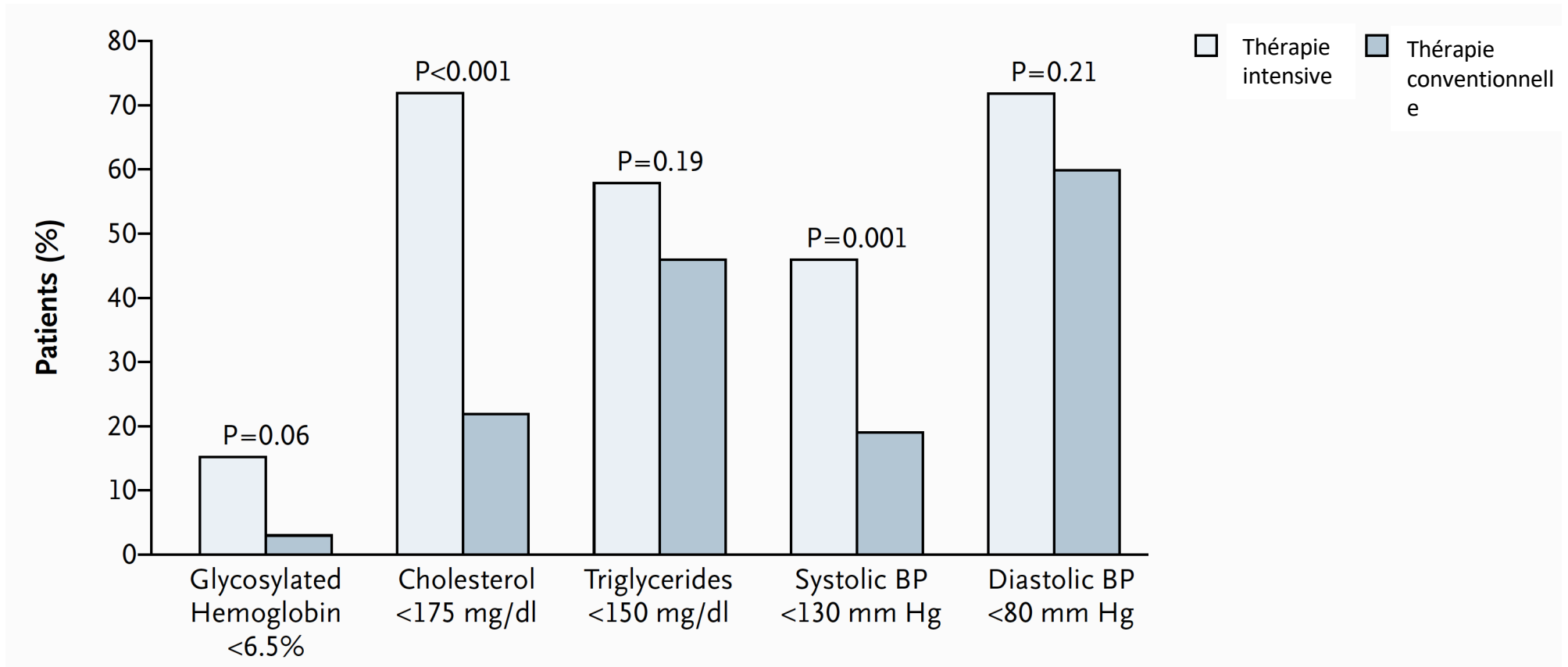


* Éviter chez personnes avec antécédents d'amputation des membres inférieurs

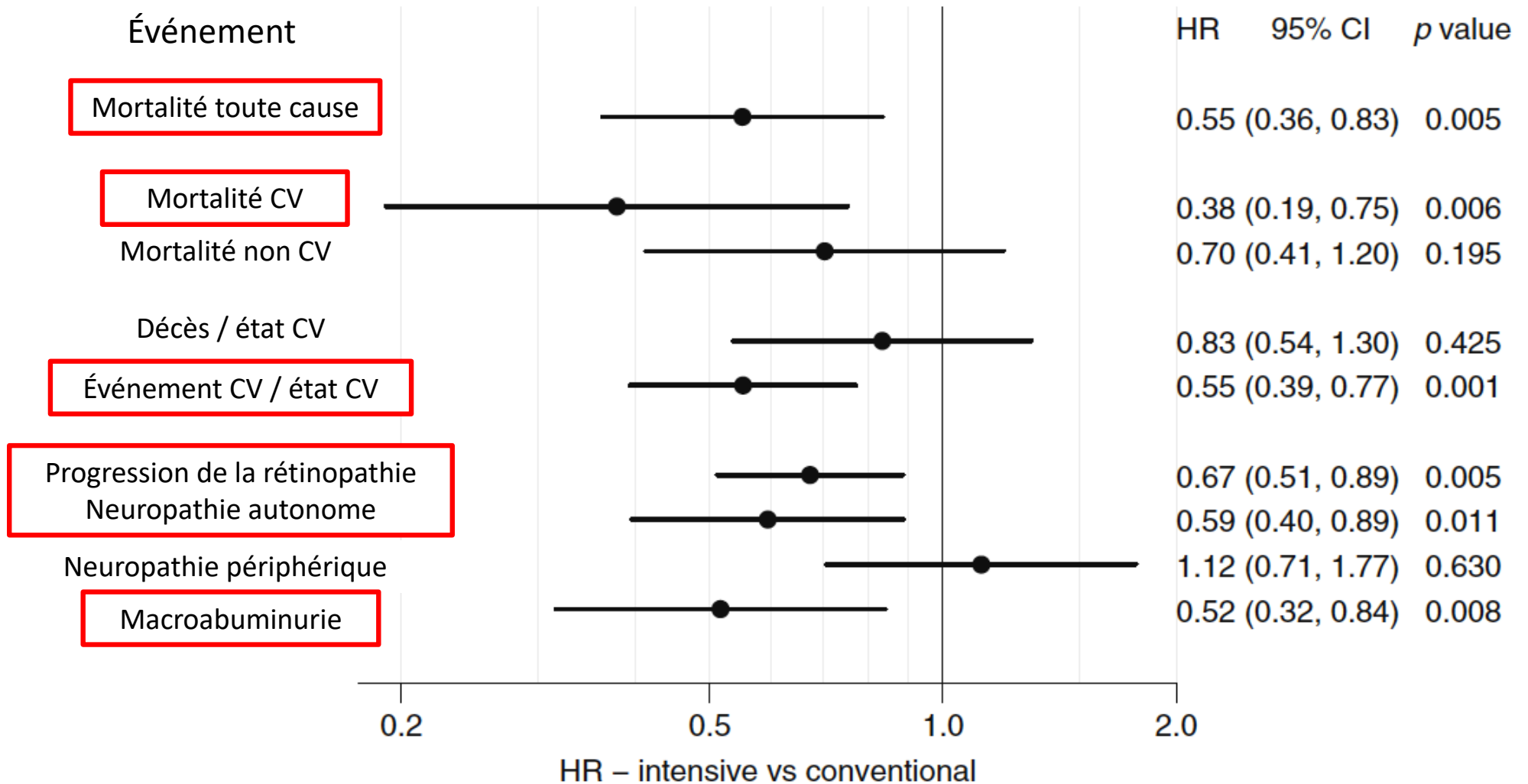
Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus: The ASCEND Study Collaborative Group



STENO-2 : Le groupe intensif a atteint les cibles



STENO-2 : suivi à 21 ans



Liste de vérification – protection vasculaire

- ✓ **A** • A1C – contrôle glycémique optimal (habituellement $\leq 7\%$)
- ✓ **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 ayant démontré des bénéfices CV si DM type 2 avec MCV et A1C pas à la cible
- ✓ **N** • Non fumeur – sevrage du tabac

Sommaire

- Traiter la glycémie à valeur cible est primordial, mais n'abaisse pas l'incidence de toutes les complications macrovasculaires
- **Un paradigme de traitement est en cours:** pour les patients diabétiques à haut risque, nous disposons de stratégies de traitement qui augmentent la protection CV et qui peuvent diminuer la mortalité CV
- Les nouvelles molécules d'antihyperglycémiantes ont un impact variable sur les divers aspects sur la protection CV. Il importe d'utiliser la meilleure molécule pour le niveau de risque du patient.

Merci !

