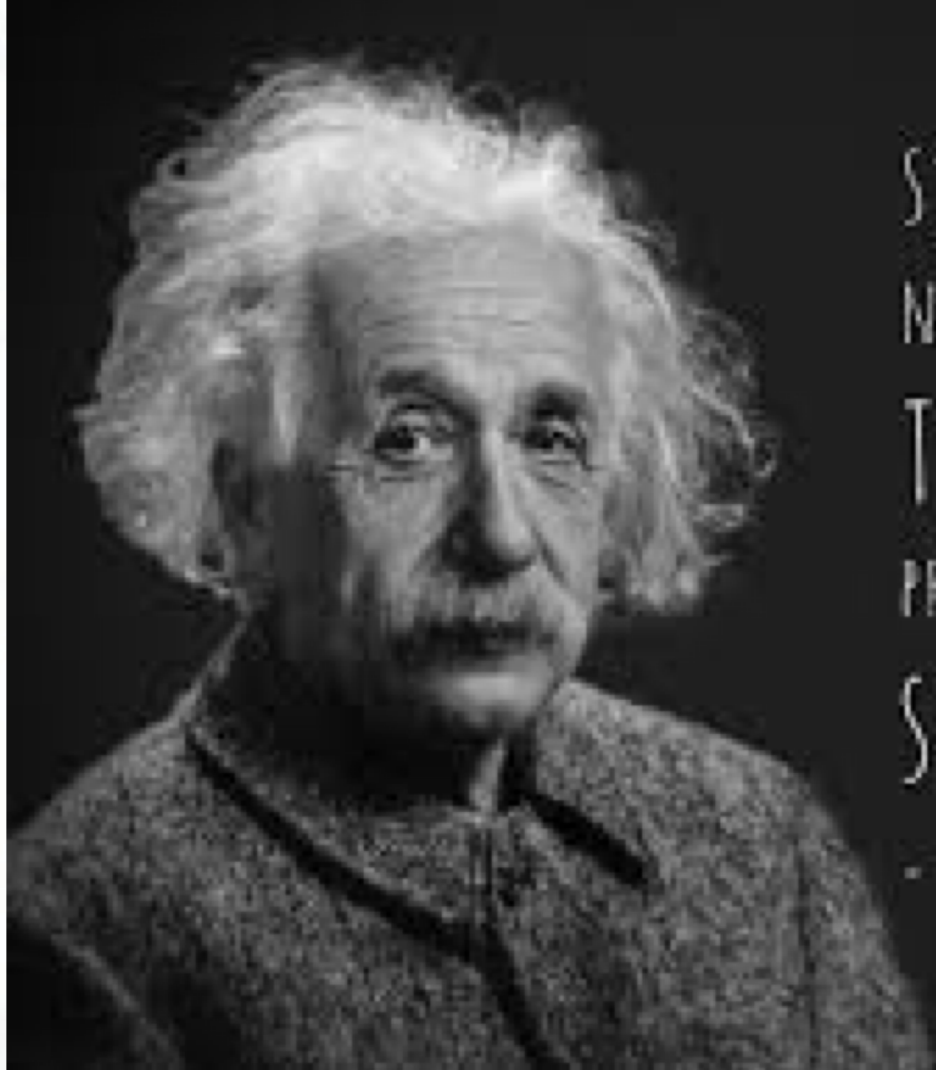


Prévention primaire et
secondaire des maladies
cardiovasculaires et importance
de l'insuffisance cardiaque en
présence de diabète et d'obésité

Divulcation de conflit(s) d'intérêts potentiel(s)

Conflit(s) d'intérêts potentiel(s) :

Abbott, Amgen, Astrazeneca, Bayer, Bausch Health, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, HLS Therapeutics Inc, Janssen, Merck, Novartis, NovoNordisk, Sanofi, Servier,



STAY AWAY FROM
NEGATIVE PEOPLE.
THEY HAVE A
PROBLEM FOR EVERY
SOLUTION.
- ALBERT EINSTEIN

Objectifs

- 1) Discuter de l'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque chez le diabétique souffrant d'obésité et des critères diagnostiques de celle-ci
- 2) Proposer une investigation chez le diabétique soupçonné d'insuffisance cardiaque qui présente une obésité
- 3) Aborder les nouvelles recommandations de la Société Canadienne de cardiologie
- 4) Considérer les différents traitements chez le diabétique obèse et optimiser en cas d'insuffisance cardiaque ajoutée.
- 5) Conseiller les patients insuffisant cardiaque à perdre du poids

But du traitement

- Qu'est-ce que vous traitez lorsque vous donnez
 - Une statine
 - Un IECA/ARA
 - Un SGLT2
 - Un GLP1

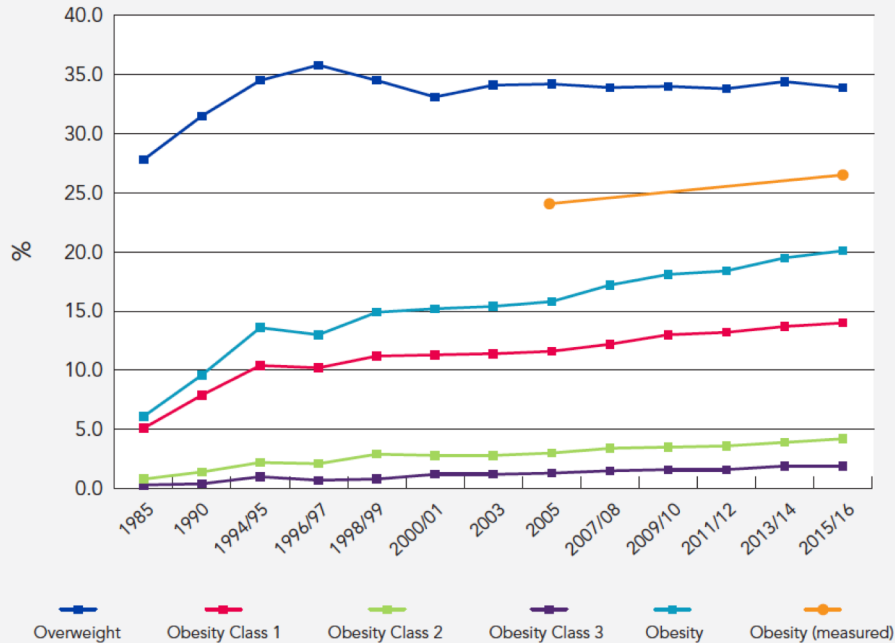
Objectif numéro 1

- Discuter de l'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque chez le diabétique souffrant d'obésité et des critères diagnostiques de celle-ci
- Mais avant cela, on va discuter de l'obésité et de la MCAS chez le patient diabétique

Prévalence de l'obésité au Canada



Figure 1a: The Prevalence (%) of Obesity in Canada, 1985–2016*



Ce qui a changé depuis 2007?



Déclaration de l'obésité en tant que maladie chronique (CMA, 2015)



Incidence des préjugés, de la stigmatisation et de la discrimination



Progrès dans la science de l'obésité et de la régulation du poids



Progrès dans les traitements et thérapies contre l'obésité



Reconnaissance des soins et des résultats centrés sur le patient, au-delà de la perte de poids

Champ d'application des lignes directrices de 2020



- Améliorer la norme et l'accès aux soins pour les personnes obèses partout au Canada.
- Les utilisateurs cibles sont des **professionnels de la santé primaire**. Peut également être utilisé par les décideurs et les personnes touchées par l'obésité et leurs familles. Axé sur l'obésité chez les adultes.



Reconnaître et traiter les biais liés au poids



Les personnes atteintes d'obésité sont confrontées à des préjugés et à des stigmates importants, ce qui a une incidence directe sur leur santé et leur bien-être ainsi que sur l'accès aux soins.

- Les fournisseurs de soins de santé devraient évaluer leurs propres croyances et attitudes à l'égard des personnes atteintes d'obésité et comment celles-ci peuvent influencer sur la prestation des soins de santé (niveau 1a, grade A)
- Les fournisseurs de soins de santé doivent savoir que les biais de poids intériorisés (attitudes des personnes atteintes d'obésité à l'égard d'elles-mêmes) peuvent avoir des répercussions négatives sur les résultats comportementaux et de santé (niveau 2a, grade B).
- Les fournisseurs de soins de santé devraient éviter d'utiliser des mots de jugement (niveau 1a, grade A), des images (niveau 2b, grade B) et des pratiques (niveau 2a, grade B) lorsqu'ils travaillent avec des patients atteints d'obésité.
- Nous recommandons aux fournisseurs de soins de santé d'éviter de faire des constats selon lesquelles une affection ou une plainte qu'un patient présente est liée à leur poids corporel (niveau 3, grade C).

Approche en cinq étapes (5A) de la gestion de l'obésité



Les Lignes directrices recommandent une approche en 5 étapes pour la gestion à long terme de l'obésité :

- Étape 1 (ASK): Reconnaissance de l'obésité comme maladie chronique par les fournisseurs de soins de santé, qui devraient demander au patient la permission d'offrir des conseils et d'aider à traiter cette maladie d'une manière impartiale.
- Étape 2 (ASSESS): Évaluation d'une personne vivant avec l'obésité en utilisant des mesures appropriées, en identifiant les causes profondes, les complications et les obstacles au traitement de l'obésité.



Approche en cinq étapes (5A) de la gestion de l'obésité



- Étape 3 (ADVISE): Discussion des principales options de traitement (approche nutritionnelle et activité physique) et des thérapies auxiliaires qui peuvent être nécessaires, y compris les interventions psychologiques, pharmacologiques et chirurgicales.
- Étape 4 (AGREE): Accord avec la personne atteinte d'obésité concernant les objectifs de la thérapie, en mettant l'accent principalement sur la valeur que la personne tire des interventions axées sur la santé.
- Étape 5 (ASSIST): Engagement des fournisseurs de soins de santé auprès de la personne atteinte d'obésité dans le suivi et les réévaluations continus, et encouragement de la défense des droits pour améliorer les soins à cette maladie chronique.

Étape 1: Reconnaissance de l'obésité comme maladie chronique



- Reconnaître que l'obésité est une maladie chronique complexe et hétérogène qui nécessite un traitement individualisé et un soutien à long terme.
- Biais de poids dans les milieux de soins de santé peut réduire la qualité des soins pour les patients vivant avec l'obésité et d'aggraver leurs résultats - évaluer votre propre biais avec des outils tels que le **Test d'association implicite**.
- Ne présumez pas que tous les patients atteints d'obésité sont prêts à initier la gestion de l'obésité.
- Demander aux patients la permission de discuter d'obésité avant de procéder.

Étape 2: Évaluation



1. Nous suggérons que les fournisseurs de soins de santé qui participent au dépistage, à l'évaluation et à la gestion des personnes atteintes d'obésité utilisent le cadre 5A de la gestion de l'obésité pour amorcer la discussion en leur demandant la permission et en évaluant leur disponibilité à entreprendre un traitement (niveau 4, grade D, consensus).
2. Les fournisseurs de soins de santé peuvent mesurer la taille, le poids et calculer l'indice de masse corporel (IMC) chez tous les adultes (niveau 2a, grade B) et mesurer la circonférence de la taille chez les personnes ayant un IMC de 25 à 35 kg/m² (niveau 2b, grade B)
3. Nous suggérons d'inclure dans l'évaluation une histoire complète pour identifier les causes profondes du gain de poids ainsi que les complications de l'obésité et les obstacles potentiels au traitement (niveau 4, grade D).
4. Nous recommandons la mesure de la pression artérielle dans les deux bras, le glucose à jeun ou l'hémoglobine glyquée et le profil lipidique pour déterminer le risque cardiométabolique et, le cas échéant, ALT pour dépister la maladie du foie gras non alcoolique chez les personnes vivant avec de l'obésité (niveau 3, grade D).
5. Nous suggérons aux fournisseurs d'envisager d'utiliser le Système de mise en scène de l'obésité d'Edmonton pour déterminer la gravité de l'obésité et pour orienter la prise de décisions cliniques (niveau 4, grade D).



Étape 3: Discussion sur les options de traitement

- La thérapie nutritionnelle et l'activité physique font partie de toute stratégie de gestion des maladies chroniques, y compris la gestion de l'obésité.
- Les interventions de thérapie nutritionnelle et d'activité physique en combinaison avec des traitements d'obésité auxiliaire peuvent être adaptés pour répondre aux résultats d'une personne liée à la santé ou au poids.

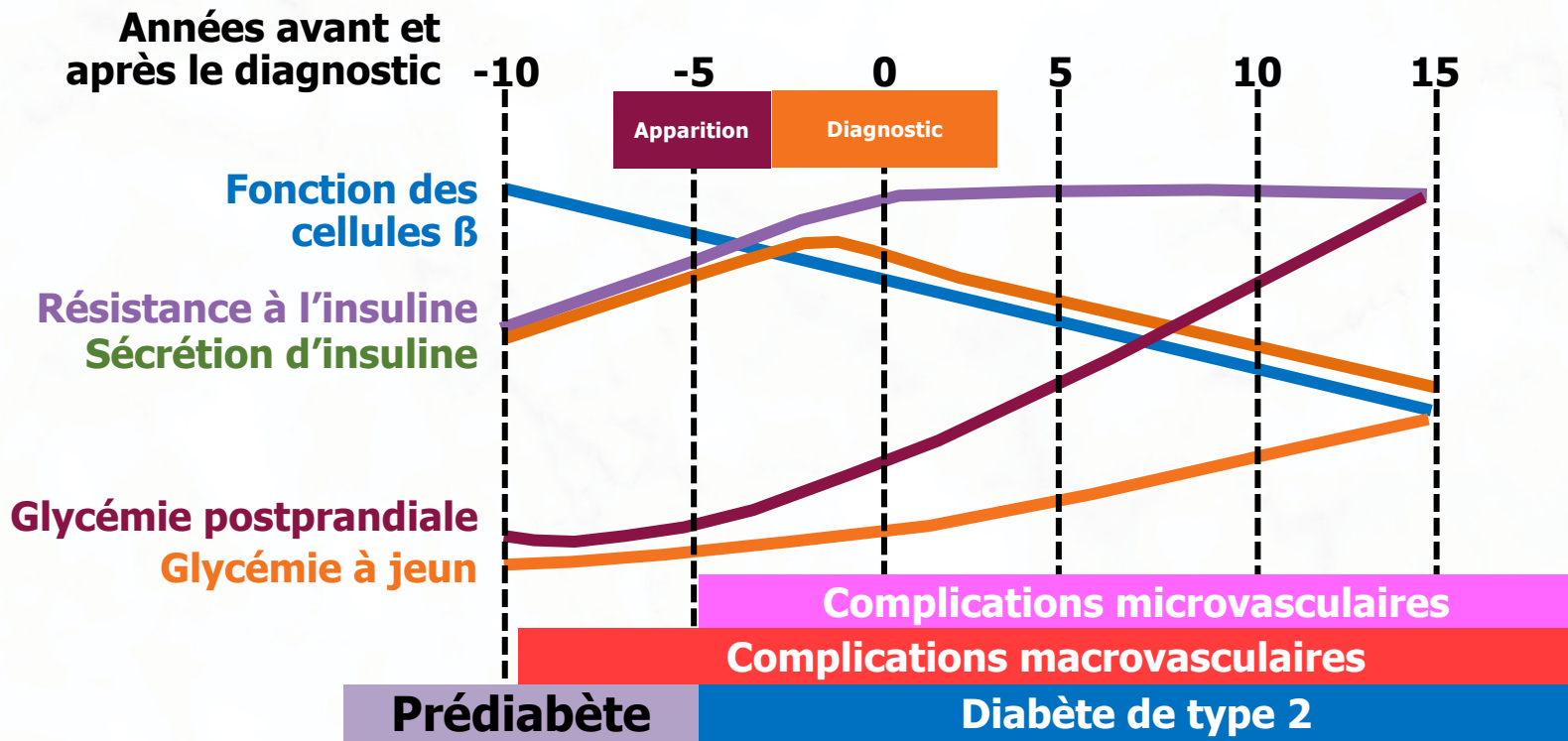
Le diabète, une vaste épidémie mondiale en pleine croissance

1 adulte sur **11**
dans le monde
est atteint de diabète

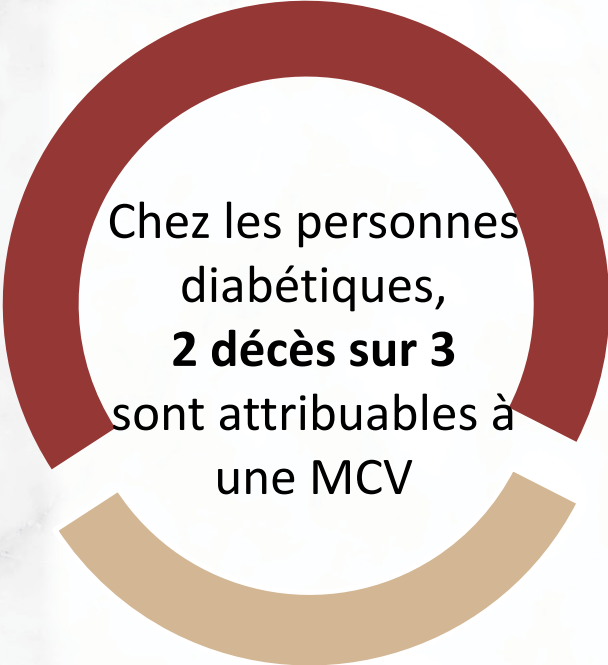


80 %
du fardeau lié au diabète
pèse sur les pays à faible
revenu et à revenu
intermédiaire

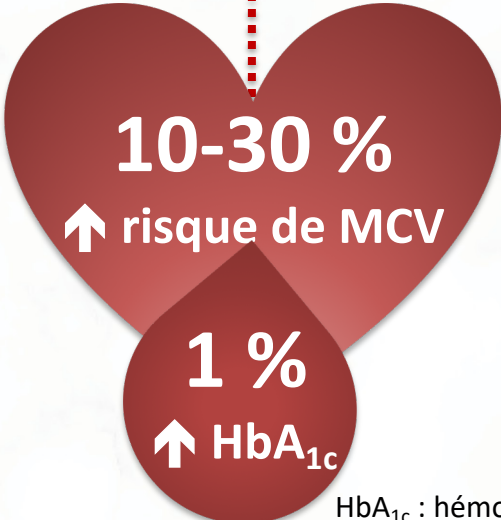
Les complications associées au diabète commencent avant l'apparition de l'hyperglycémie



Diabète et maladie cardiovasculaire (MCV)



Chez les personnes
diabétiques,
2 décès sur 3
sont attribuables à
une MCV



10-30 %
↑ risque de MCV

1 %
↑ HbA_{1c}



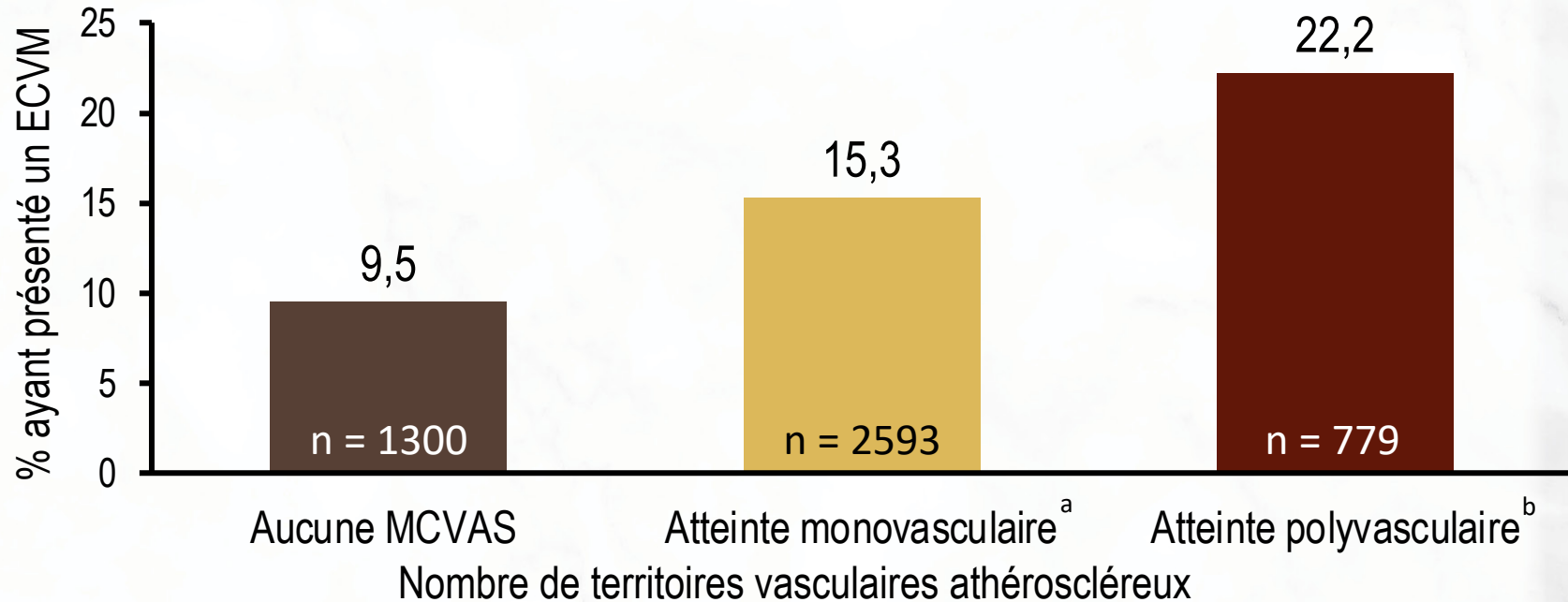
86 %
d'origine
coronaire

Tous les **10 ans**
en présence de diabète

HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; MCV : maladie cardiovasculaire.

La présence d'une maladie polyvasculaire augmente le risque CV chez les patients atteints de DT2

N = 9340 patients présentant un DT2 et un risque CV élevé • Suivi médian de 3,8 ans

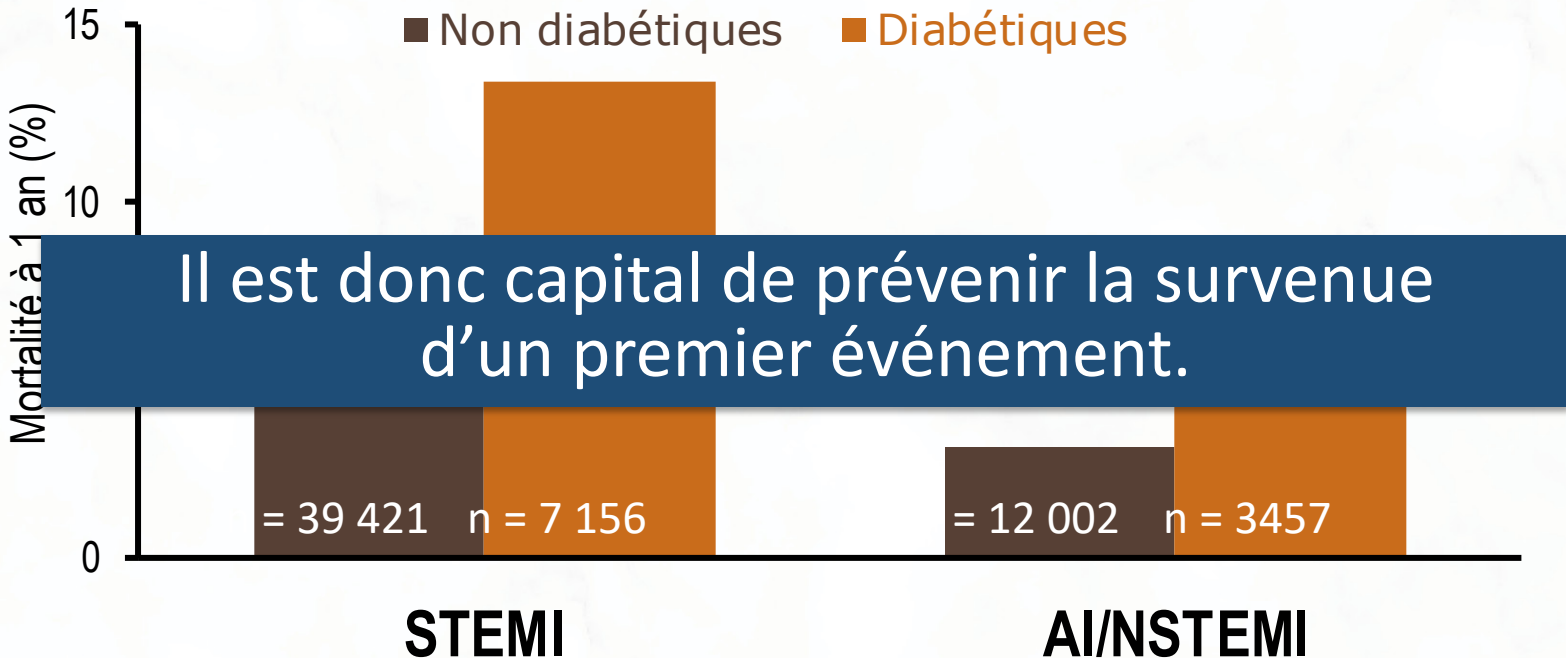


^a Atteinte d'un seul territoire vasculaire; ^b Atteinte de ≥ 2 territoires vasculaires. CV : cardiovasculaire; DT2 : diabète de type 2; **ECVM : événement cardiovasculaire majeur**; MCVAS : maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.

Verma S, et al. *Circulation*. 2018;137:2179-2183.

La mortalité post-IM est plus élevée en présence de diabète

N = 62 036 • 17,1 % étaient atteints de diabète

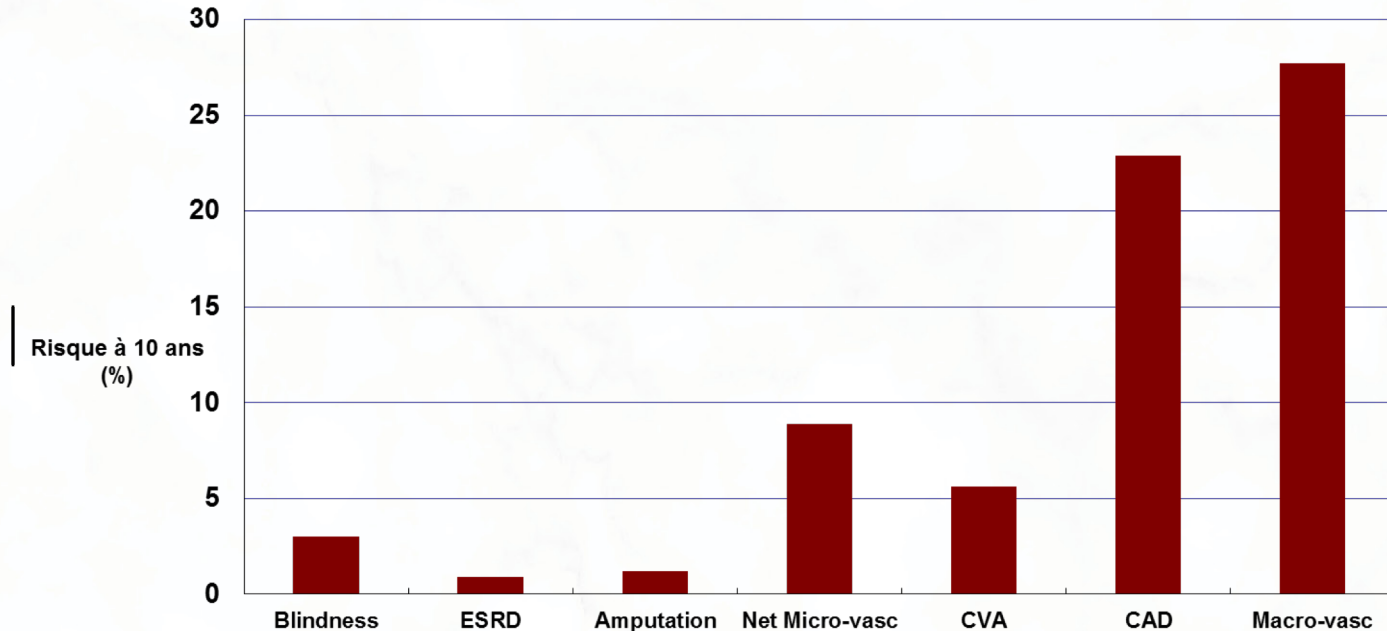


AI/NSTEMI : angine instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST;
IM : infarctus du myocarde; STEMI : infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

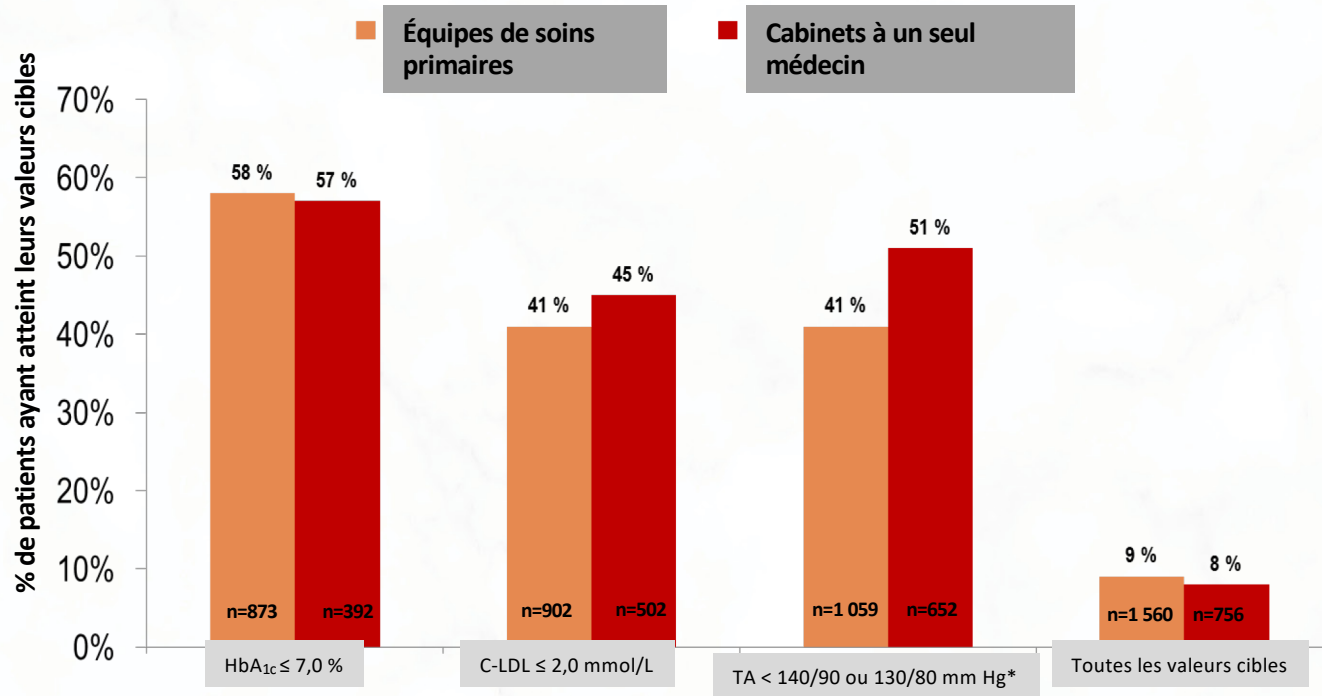
Donahoe SM, et al. JAMA. 2007;298:765-75.

Le diabète: une maladie cardiovasculaire

United Kingdom Prospective Diabetes Study (n=3867)



Atteinte des valeurs cibles chez les patients atteints de diabète de type 2, d'hypertension et/ou de dyslipidémie (CANREDUCE CMR)

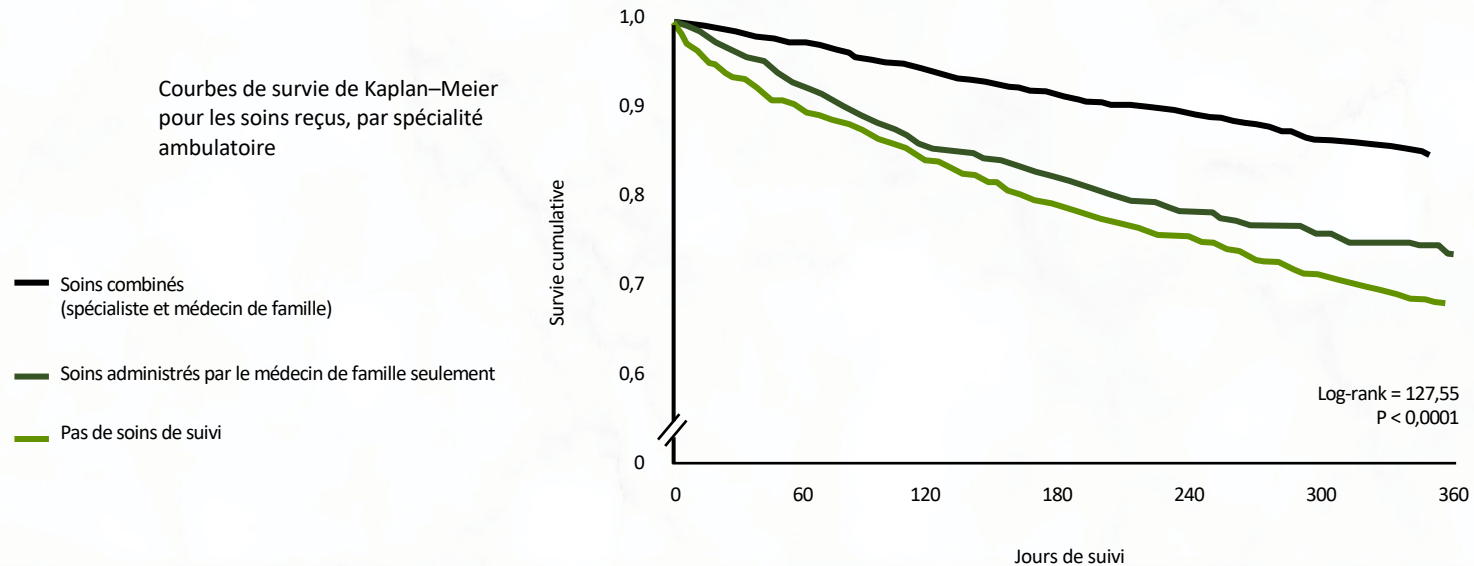


* chez les patients atteints de diabète de type 2 /néphropathie chronique

Soins cardiovasculaires de suivi

- Importance des soins de suivi :

- Une étude menée auprès de 3 136 patients atteints d'insuffisance cardiaque en Alberta a révélé que les patients ayant reçu des visites de suivi cardiovasculaire régulières par un médecin de famille ont obtenu de meilleurs résultats



Stratification des patients atteints d'IC et prestation de soins

Niveau de soins	État du patient	Prestation des soins
Soins primaires	IC peu complexe de classe I-II de la NYHA	Prescription optimale de traitements médicamenteux et non médicamenteux; éducation et soutien du patient et des aidants concernant l'autogestion des soins
Soins intermédiaires	IC de complexité intermédiaire de classe II-III de la NYHA IC non stabilisée avec les soins de niveau 1	Consultation de l'équipe de prise en charge de l'IC de niveau 2 Stabilisation du patient, évaluation des traitements et recommandation de changements Retour au niveau 1 lorsque le patient est stable
Soutien d'un spécialiste	IC de complexité élevée de classe III-IV de la NYHA IC non stabilisée avec les soins de niveau 2	Consultation de l'équipe de prise en charge spécialisée de l'IC de niveau 3 et participation de cette équipe aux soins jusqu'à ce que le patient soit assez stable pour pouvoir être transféré à l'équipe de niveau 2

**Que faut-il savoir à propos de
l'insuffisance cardiaque et du patient
obèse diabétique?**

Complications associées au diabète

Complications macrovasculaires

Infarctus du myocarde
Accident vasculaire
cérébral
Artériopathie
périphérique

Complications microvasculaires

Rétinopathie
Néphropathie
Neuropathie

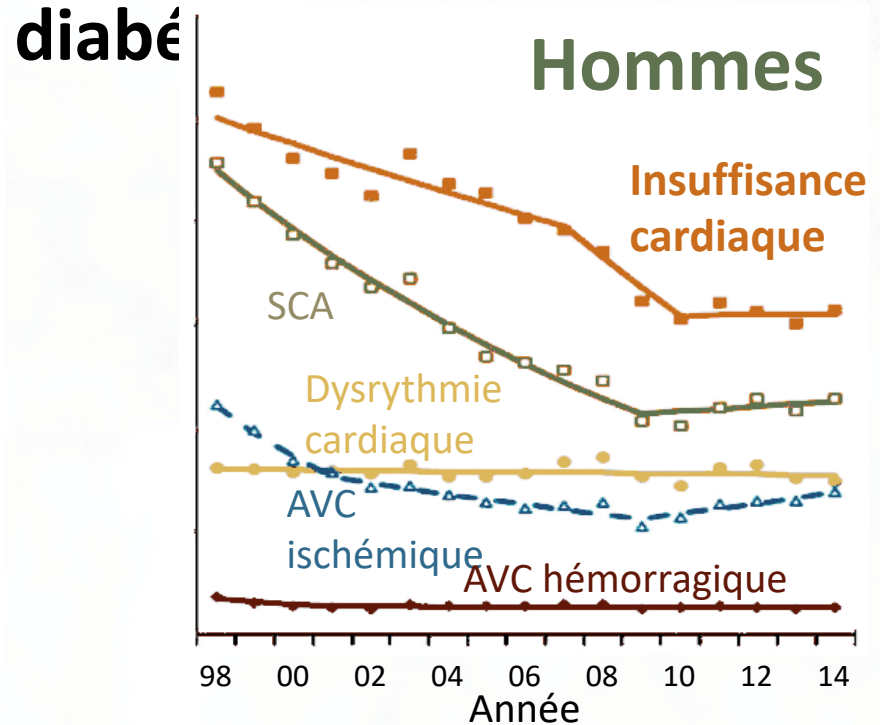
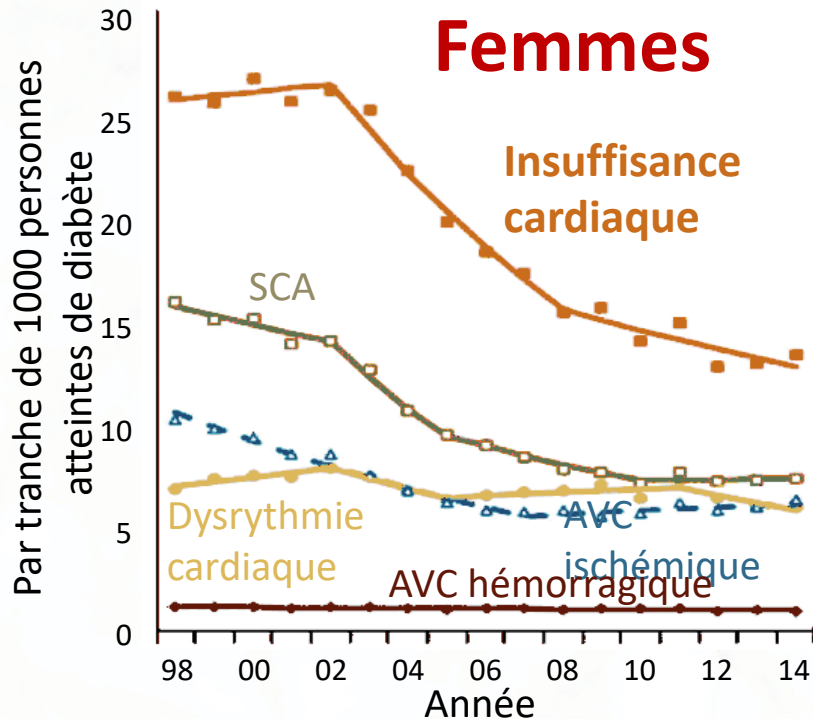
Fréquente

Mortelle

Insuffisance cardiaque

Oubliée

L'insuffisance cardiaque est la cause d'hospitalisation la plus fréquente chez les

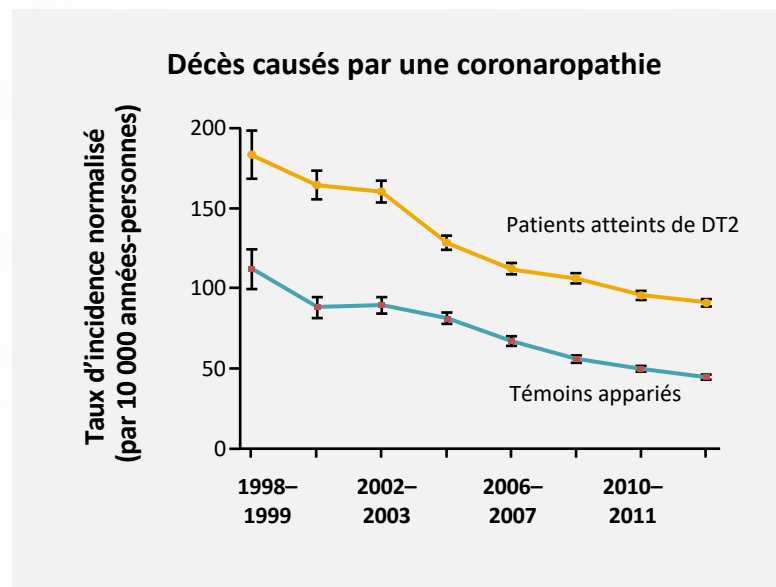
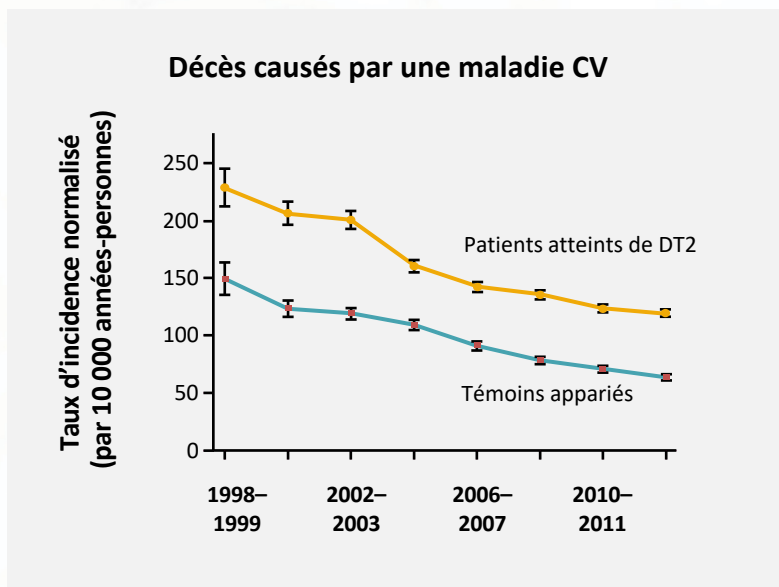


AVC : accident vasculaire cérébral; SCA : syndrome coronarien aigu.

Burrows NR, et al. *Diabetes Care*. 2018;41:293-302.

Le nombre de décès attribuables aux MCV est élevé chez les patients atteints de DT2, et ne diminue que très lentement

Données issues du Swedish National Diabetes Register (N=457 473 patients) atteints de DT2 et témoins appariés (durée moyenne du suivi : 6,5 ans)

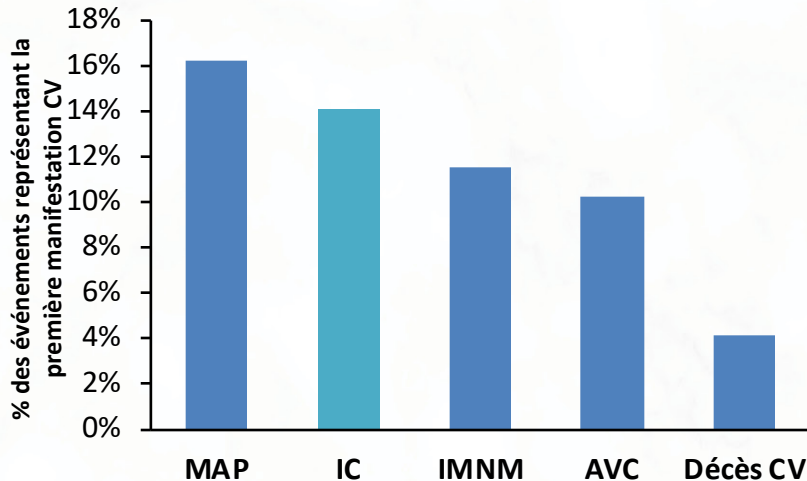


CV : cardiovasculaire; DT2 : diabète de type 2; MCV : maladie cardiovasculaire

Rawshani A, et al. N Engl J Med. 2017;376:1407-1418.

L'insuffisance cardiaque est une complication précoce et fréquente du DT2 qui n'est souvent pas prise en compte

Étude de cohorte menée auprès de patients atteints de DT2 (N = 34 198) et fréquence des MCV



L'IC vient au deuxième rang des premières manifestations CV les plus courantes chez les patients ayant subi un événement

- L'IM et l'AVC sont les événements le plus souvent utilisés comme principal paramètre d'évaluation faisant partie des ECVM dans les études de grande envergure sur le DT2
- Toutefois, dans cette vaste cohorte, la MAP et l'IC étaient les deux premières manifestations CV les plus courantes liées au diabète
- Les auteurs liés soins primaires, hospitalisation, registre des maladies et enregistrements de certificat de décès provenant du programme CALIBER, qui a enregistré de données de liens pour les personnes en Angleterre dans quatre sources de données de santé électroniques.
- Cohorte composée de 1 921 260 individus, dont 1 887 062 (98.2 %) n'avaient pas diabète et 34 198 (1.8 %) était atteints de diabète de type 2

AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; DT2 : diabète de type 2; ECVM : événements cardiovasculaires majeurs; IC : insuffisance cardiaque; IM : infarctus du myocarde; IMNM : infarctus du myocarde non mortel; MAP : maladie artérielle périphérique; MCV : maladie cardiovasculaire

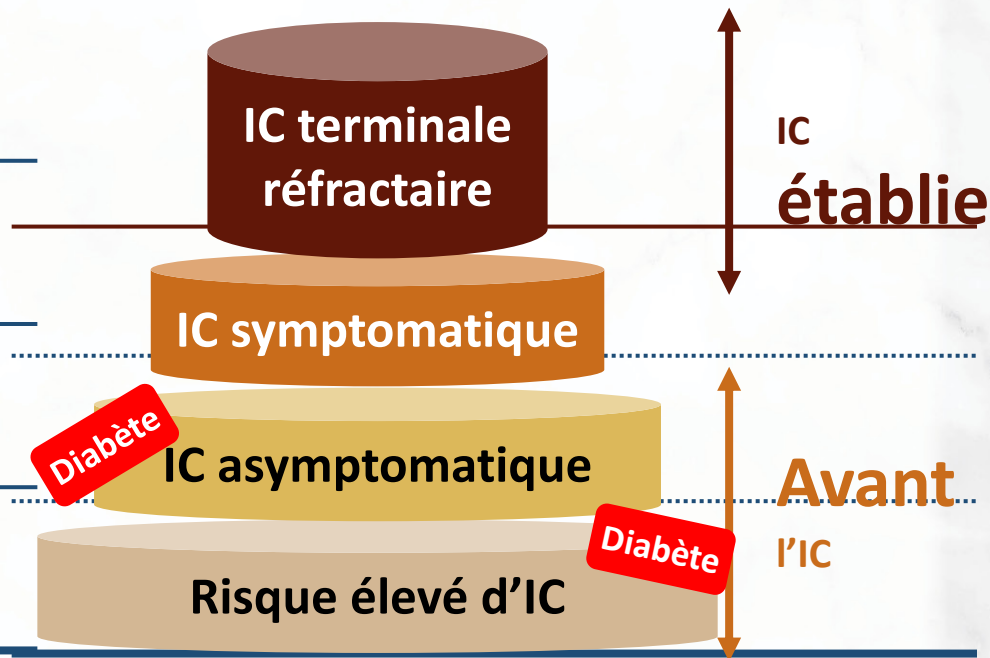
Shah AD, *et al. Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(2):105-113, Appendix.

Stratification de l'insuffisance cardiaque

Stades de l'IC selon l'ACCF/AHA

- D** IC réfractaire nécessitant des interventions spécialisées
- C** Cardiopathie structurelle avec IC antérieure ou présente
- B** Cardiopathie structurelle, mais absence de signes ou de symptômes d'IC
- A** À risque élevé d'IC, mais absence de cardiopathie structurelle ou de symptômes d'IC

Classification de la NYHA



ACCF/AHA : American College of Cardiology Foundation/American Heart Association; IC : insuffisance cardiaque; NYHA : New York Heart Association.

Yancy CW, et al. *Circulation*. 2013;128:e240-327.

Classes fonctionnelles de la NYHA

- **I** Asymptomatique
- **II** Symptomatique en cas d'exercice modéré
- **III** Symptomatique en cas d'exercice léger
- **IV** Symptomatique au repos

New York Heart Association/Little Brown and Company, 1964. Farrell MH et al. *JAMA*. 2002;287:890–897.

Clinique vs. échocardiographie

- Clinique
 - Dyspnée/orthopnée/DPN
 - Fatigue et faiblesse
 - Présence d'un B4 à l'auscultation
 - ↑ Pression veineuse jugulaire
 - Gain de poids depuis le dernier rendez-vous (6 mois auparavant)
 - OMI
- Échocardiographiques (si vous en avez un dans le dossier)
 - FE ventriculaire gauche
 - Dysfonction diastolique (stade 1-4, léger, modéré, sévère)
 - Pression de remplissage VG

Le diabète peut entraîner une IC sous l'effet de mécanismes dépendants et indépendants de l'athérosclérose

Les patients atteints de DT2 présentent un risque d'événements athéroscléreux (comme un IM), lesquels endommagent les parois du myocarde et causent une ICFÉ¹

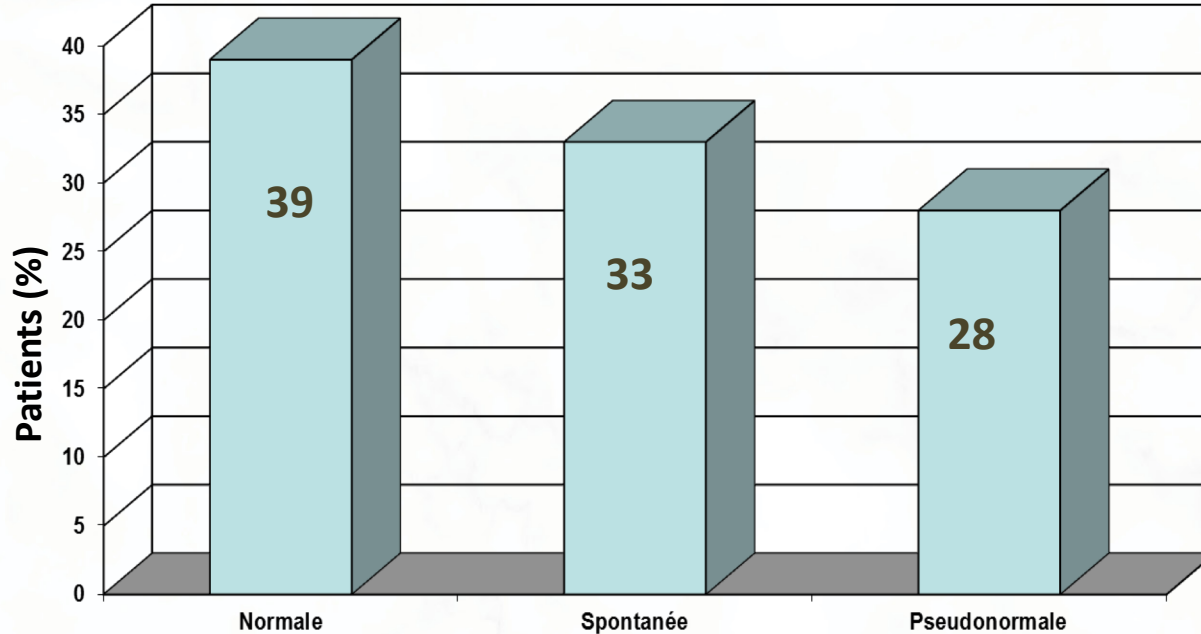
dépendants de l'athérosclérose

Les patients atteints de DT2 présentent aussi un risque d'IC en raison de l'effet inflammatoire touchant directement le réseau microvasculaire et le myocarde et causant une fibrose subséquente²

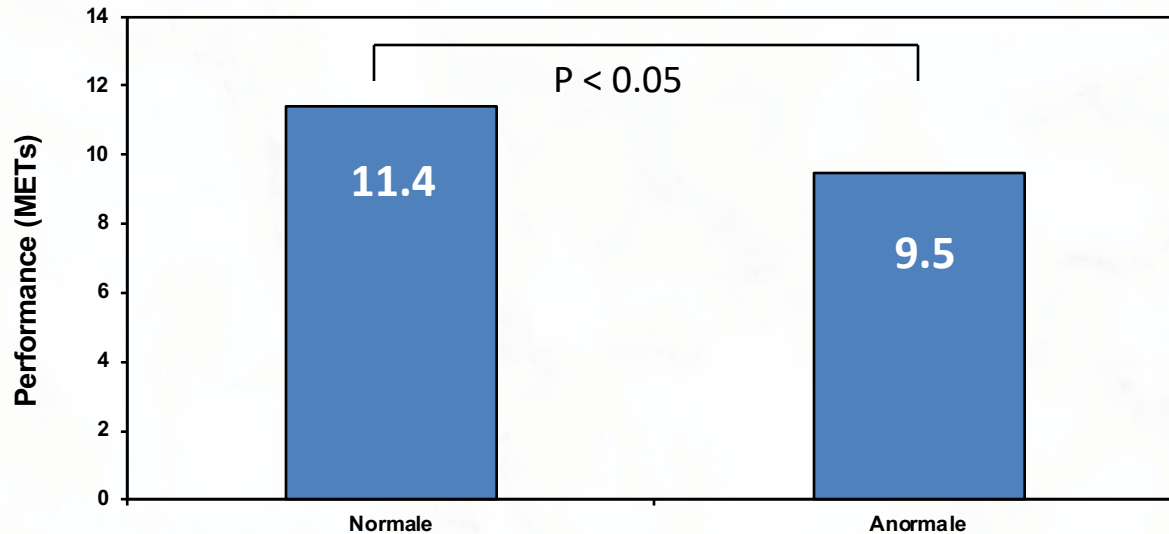
indépendants de l'athérosclérose

INSUFFISANCE
CARDIAQUE

Dysfonction diastolique ventriculaire gauche



Impact de la dysfonction diastolique sur la capacité à l'effort



Insuffisance cardiaque en présence de diabète

Parmi les complications cardiovasculaires liées au diabète les plus courantes¹

Complication liée au diabète la plus invalidante et mortelle¹

Taux très élevés d'insuffisance cardiaque infraclinique et de dysfonction diastolique liés au diabète^{1,2}

L'innocuité des agents antihyperglycémiant à l'égard du risque d'insuffisance cardiaque s'est révélée variable^{1,2}

Le diabète est le 3^e et l'obésité le 5^e facteur prédictif le plus important d'un pronostic défavorable de l'IC

Heart Failure Risk Calculator

MAGGIC
Meta-Analysis Global Group in
Chronic Heart Failure

The Heart Failure Risk Calculator presents 1 and 3 year all-cause mortality estimates for people with heart failure, as developed and presented in Pocock et al. "Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies" Eur Heart J 2012 doi:10.1093/eurheartj/ehs337.

The intended audience for the Risk Calculator is health care professionals knowledgeable in cardiology and the management of people with heart failure.

The model was constructed from research data collected from 1980-2006 and may not be indicative of current or future trends in heart failure management. The variability in risk between studies and cohorts is greater than that explained by known risk factors. True risk within any centre may be higher or lower than the stated estimates for 1 and 3 year mortality.

This site and its contents are made available as a research courtesy, with no direct or indirect liability accepted by the Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC), or the study sponsors: The University of Auckland, the New Zealand Heart Foundation, the University of Glasgow.

Accept Reject

Sponsors



1. Âge
2. Sexe
3. Diabète
4. MPOC
5. IMC
6. Tabagisme
7. Classe NYHA
8. Dx depuis ≤ 18 mois
9. Créatinine
10. TAS
11. FEVG
12. IECA/ARA
13. β -bloquant

insuffisance cardiaque; Dx : diagnostic; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; IC : insuffisance cardiaque;

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IMC : indice de masse corporelle; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; NYHA : New York Heart Association; TAS : tension artérielle systolique.

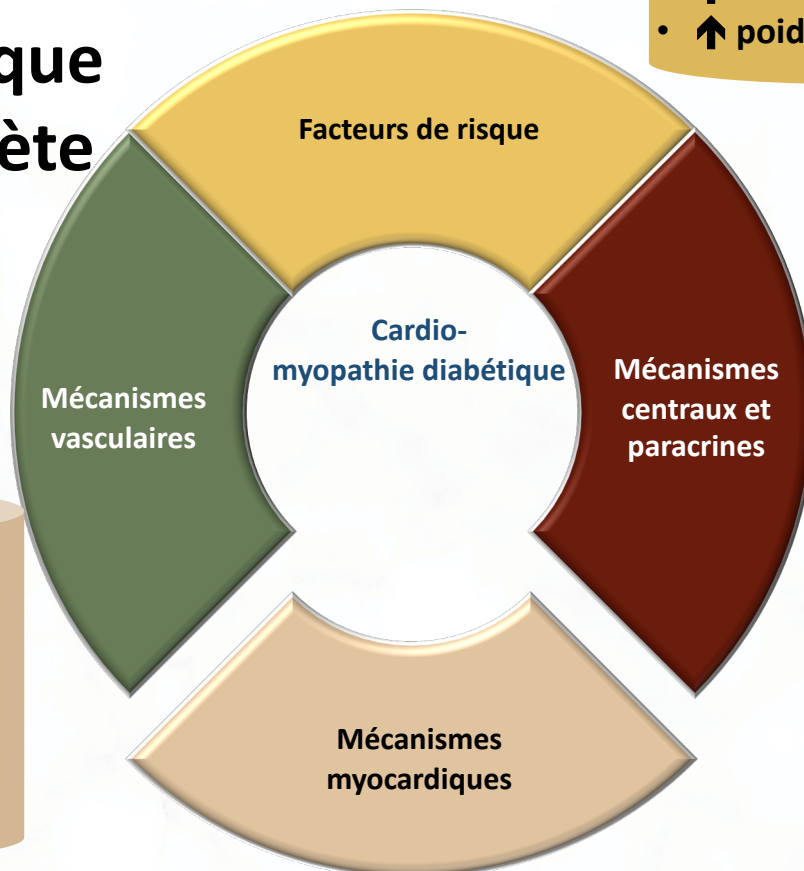
www.heartfailureandrisk.org/. Consulté le 17 juillet 2018.

Mécanismes de l'insuffisance cardiaque en présence de diabète

- ↑ tension artérielle
- ↑ poids

- Athérosclérose
- ↓ angiogenèse
- Dysfonctionnement endothélial

- Glucotoxicité
- Insulinorésistance
- Lipotoxicité
- Fibrose myocardique
- Modification du métabolisme énergétique myocardique



- ⊖
- Système nerveux autonome
- Peptide natriurétique auriculaire
- +
- Système nerveux sympathique
- Fonctions neuro-humorales
- Fonctions cardiorénales

Objectif numéro 2

- Proposer une investigation chez le diabétique soupçonné d'insuffisance cardiaque qui présente une obésité

ACTIONSS de la gestion du diabète

		Cible des lignes directrices (ou objectif personnalisé)
A	Cible d' A1C	A1C $\leq 7,0\%$ (ou $\leq 6,5\%$ afin de \downarrow risque d'IRC et rétinopathie) Si prise d'insuline ou de sécrétagogues de l'insuline, évaluer le risque d'hypoglycémie et assurer la conduite automobile sécuritaire
C	Cible de cholestérol	C-LDL $< 2,0$ mmol/L (ou réduction de $> 50\%$ du taux de base)
T	Cible de tension artérielle	TA $< 130/80$ Évaluer risque de chute si traitement
I	Interventions sur le mode de vie	150 minutes d'activité physique d'intensité modérée à élevée par semaine et exercices de résistance 2-3 fois par semaine Habitudes alimentaires saines (i.e. régime méditerranéen, faible indice glycémique)
O	Ordonnances – Médication pour diminuer risque de MCV	iECA/ARA (si MCV, âge ≥ 55 ans avec facteurs de risque, OU complications du diabète) Statine (si MCV, âge ≥ 40 ans pour type 2, OU complications du diabète) AAS (si MCV) iSGLT-2/aGLP-1 avec bénéfices CV démontrés (si diabète de type 2 avec MCV et cible A1C non atteinte)
N	Non fumeur – sevrage du tabac	Si fumeur : demander permission de donner conseil, organiser thérapie et procurer support
S	S'occuper du dépistage des complications	Cœur : ECG tous les 3 à 5 ans si âge ≥ 40 ans OU complications du diabète Pieds : Monofilament/Vibration annuellement ou plus souvent si anormal Reins : Vérifier DFGe et RAC annuellement ou plus souvent si anormal Rétinopathie: type 1 - annuellement; type 2 - q 1 à 2 ans
S	Santé psychologique du patient	Établir des objectifs personnalisés (voir onglet « Établir un objectif personnalisé ») Évaluer le stress, la santé mentale, et les préoccupations, financières ou autres

Une bourse éducative a été offerte partiellement par AstraZeneca, l'alliance Boehringer-Ingelheim Canada/Eli Lilly Canada, et Novo Nordisk Canada Inc. afin de produire cette ressource. Diabète Canada remercie ces organisations pour leur implication dans la cause du Diabète au Canada. © Diabète Canada 2018

Le patient atteint d'insuffisance cardiaque « typique » est âgé et a de multiples affections concomitantes

Caractéristiques des patients hospitalisés atteints d'IC nouvellement diagnostiquée

1997 (n = 20 039)

76

Âge (médian) en années

54%

Cardiopathie ischémique

36%

Hypertension

26%

Diabète

25%

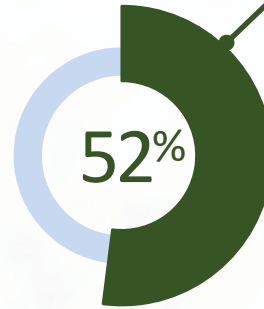
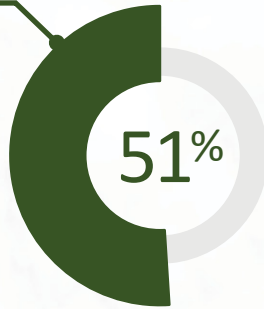
MPOC

23%

Fibrillation ou flutter auriculaire

28%

Indice de comorbidité Charlson-Deyo ≥ 3



2007 (n = 17 262)

78

Âge (médian) en années

44%

Cardiopathie ischémique

47%

Hypertension

35%

Diabète

23%

MPOC

30%

Fibrillation ou flutter auriculaire

39%

Indice de comorbidité Charlson-Deyo ≥ 3

Évaluation clinique

- Biochimie de base
 - FSC, Ions, Urée/créatinine, TSH, HBA1c, SMU
- Examen paraclinique de base
 - Rx poumon, ECG
- CRP, BNP, Échocardiographie
 - Pas sa place en première ligne (mon opinion)

Objectif numéro 3

Aborder les nouvelles recommandations de la
Société Canadienne de cardiologie

Algorithme de traitement proposé par Diabète Canada en 2018

**DIABETES
CANADA**

2018

Ajout d'un deuxième antihyperglycémiant

Maladie cardiovasculaire clinique?

OUI

Canagliflozine
Empagliflozine
Liraglutide

NON

Incrétine ou inhibiteur du
SGLT2
(s'il est prioritaire de prévenir
l'hypoglycémie et le gain de poids)

SGLT2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2.

Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S88-S103.

Recommandations Diabète Canada

MCV clinique?

NON

Ajouter un agent antihyperglycémique additionnel afin de mieux répondre aux besoins de l'individu selon les critères suivants

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES	CHOIX DE L'AGENT
Éviter l'hypoglycémie et/ou gain de poids avec efficacité glycémique adéquate	Inhibiteur du DPP-4, agoniste des récepteurs du GLP-1 ou inhibiteur du SGLT-2
Autres considérations: DFG réduit et/ou albuminurie MCV clinique ou facteurs de risque CV Degré d'hyperglycémie Autres comorbidités (insuffisance cardiaque, maladie hépatique) Planification de grossesse Coût/couverture Préférence du patient	Voir Annexe Insuffisance Rénale

NOUVEAU en 2019

Lignes directrices de la SCC pour le traitement de l'IC



Société
canadienne
de cardiologie

Communauté. Connaissances. Leadership.

Canadian
Cardiovascular
Society

Leadership. Knowledge. Community.

Nouveau: Nous recommandons que les iSGLT2, tels que l'empagliflozine, la canagliflozine ou la dapagliflozine soient utilisés dans le traitement des patients avec diabète type 2 et MCV établie pour réduire le risque d'hospitalisation en IC et de mortalité (Recommandation forte; Données de haute qualité).

Nouveau: Nous recommandons que les iSGLT2, tel que la dapagliflozine soient utilisés chez les patients **avec diabète de type 2**, âgés de plus de 50 ans avec des facteurs de risque additionnels pour la maladie cardiovasculaire athérosclérotique, pour réduire le risque d'hospitalisation en IC (Recommandation forte; Données de haute qualité).

MISE à JOUR 2019

Lignes directrices de la SCC pour le traitement de l'IC



Société
canadienne
de cardiologie

Communauté. Connaissances. Leadership.

Canadian
Cardiovascular
Society

Leadership. Knowledge. Community.

Nouveau: Nous recommandons que les iSGLT2, tel que la dapagliflozine soient utilisés chez les patients avec **IC légère à modérée avec FeVG réduite ($\leq 40\%$) et diabète de type 2**, pour améliorer les symptômes et la qualité de vie et pour réduire le risque d'hospitalisation et de mortalité CV (Recommandation forte; Données de haute qualité).

Nouveau: Nous recommandons que les iSGLT2, tel que la dapagliflozine soient utilisés chez les patients avec **IC légère à modérée avec FeVG réduite ($\leq 40\%$) et sans diabète de type 2**, pour améliorer les symptômes et la qualité de vie et pour réduire le risque d'hospitalisation et de mortalité CV (Recommandation conditionnelle; Données de haute qualité).

Objectif numéro 4

- Considérer les différents traitements chez le diabétique obèse et optimiser en cas d'insuffisance cardiaque ajoutée.

Études sur les issues cardiovasculaires du diabète de type 2

Principaux événements tirés des études sur les issues cardiovasculaires terminées portant sur les inhibiteurs de la DPP-4

Étude	Critère principal	N ^{bre} d'événements, n (%)		RRI (IC à 95 %)	Valeur p
		Inhibiteur de la DPP-4	Placebo		
SAVOR-TIMI 53¹ (saxagliptine)	ECVM (3 points)	613 (7,3)	609 (7,2)	1,00 (0,89 à 1,12)	0,99
EXAMINE² (alogliptine)	ECVM (3 points)	305 (11,3)	316 (11,8)	0,96 (≤ 1,16*)	0,32
TECOS³ (sitagliptine)	ECVM (4 points)	695 (9,6)	695 (9,6)	0,98 (0,88 à 1,09)	0,65
CARMELINA⁴ (linagliptine)	ECVM (3 points)	434 (12,4)	420 (12,1)	1,02 (0,89 à 1,17)	0,74

DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4; ECVM : événement cardiovasculaire majeur; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés.

1. Scirica BM, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
2. White WB, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
3. Green JB, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42.
4. Rosenstock J, et al. *JAMA*. 2018. doi:10.1001/jama.2018.18269.

Principaux événements tirés des études sur les issues cardiovasculaires terminées portant sur les AR du GLP-1

Étude	Critère principal	Nbre d'événements, n (%)		RRI (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
		AR du GLP-1	Placebo		
ELIXA ¹ (lirisénatide)	ECVM (4 points)	406/3034	399/3034	1,02 (0,89, 1,17)	0,81*
LEADER ² (liraglutide)	ECVM (3 points)	608/4668	694/4672	0,87 (0,78, 0,97)	0,01*
SUSTAIN-6 ^{†3} (sémaglutide)	ECVM (3 points)	108/1648	146/1649	0,74 (0,58, 0,95)	0,02
EXSCCEL ⁴ (exenatide)	ECVM (3 points)	839/7356	905/7396	0,91 (0,83, 1,00)	0,06*
HARMONY Outcomes ⁶ (albiglutide)	ECVM (3 points)	338/4717	428/4715	0,78 (0,68, 0,90)	< 0,01*

Les données ne proviennent pas d'études de comparaison directe et ne doivent pas faire l'objet d'une comparaison directe.

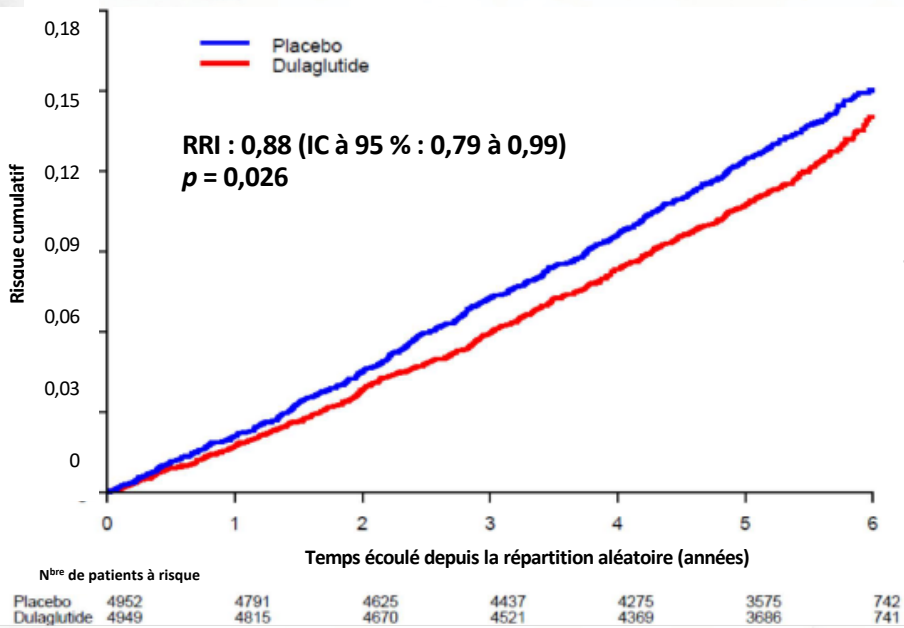


* Valeur *p* pour la supériorité. † L'étude SUSTAIN-6 n'avait pas une puissance suffisante pour montrer une supériorité.
AR du GLP-1 : agonistes des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; ECVM : événement cardiovasculaire majeur;
IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés.

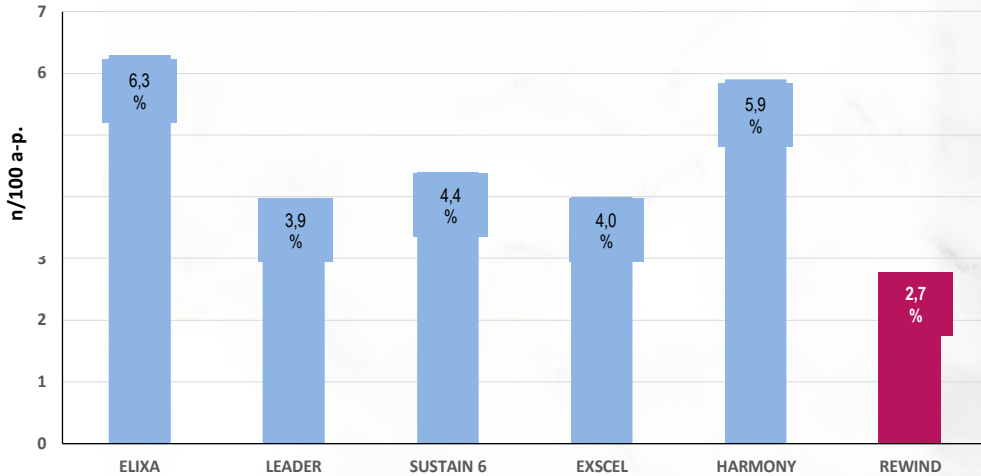
1. Pfeffer MA, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-57.
2. Marso SP, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
3. Marso SP, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844.
4. Holman RR, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1228-1239.
5. Hernandez AF. *Lancet.* 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X).

Effet du dulaglutide sur le paramètre d'évaluation CV composé

Paramètre principal : première occurrence d'IM non mortel, d'AVC non mortel ou de décès d'origine CV



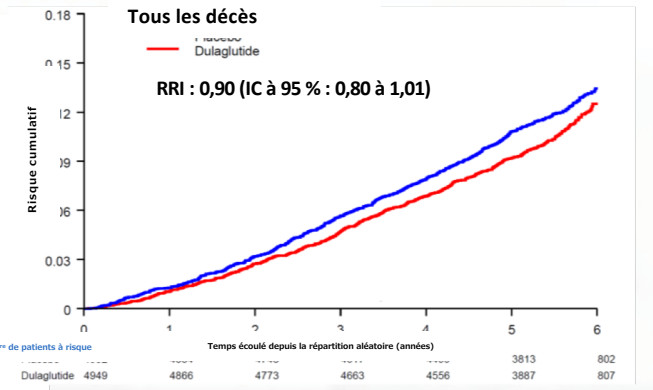
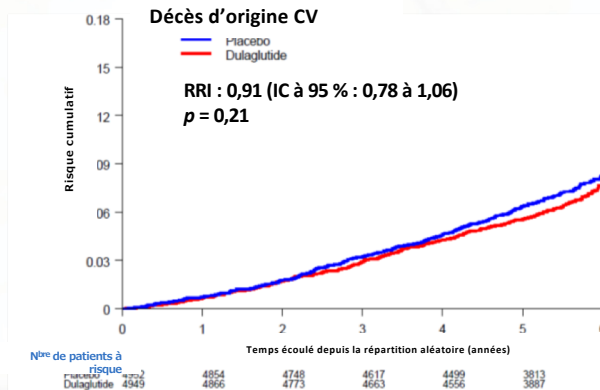
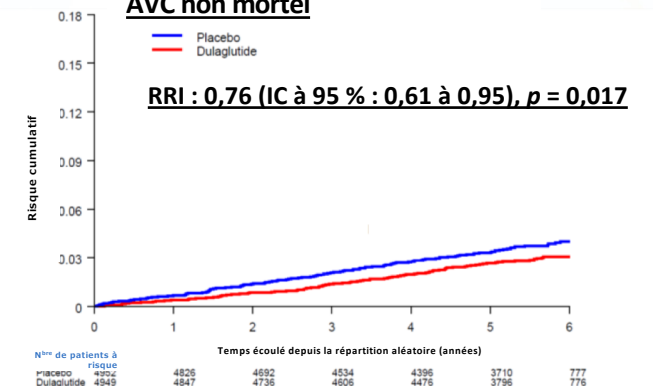
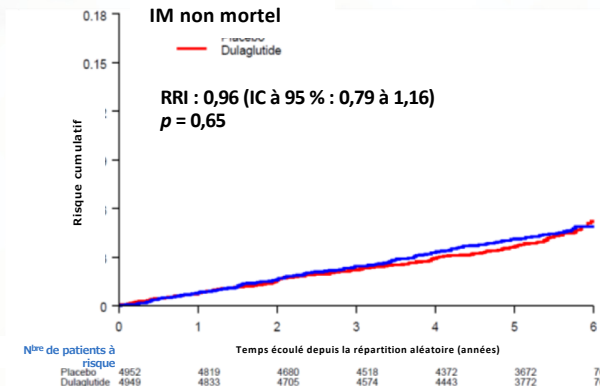
Taux annuel d'ECVM associés au placebo, selon l'essai



NST dans l'ensemble de la population : 60

ECVM : événement cardiovasculaire majeur; IC : intervalle de confiance; NST : nombre de sujets à traiter; RRI : rapport des risques instantanés

Événements cardiovasculaires et décès



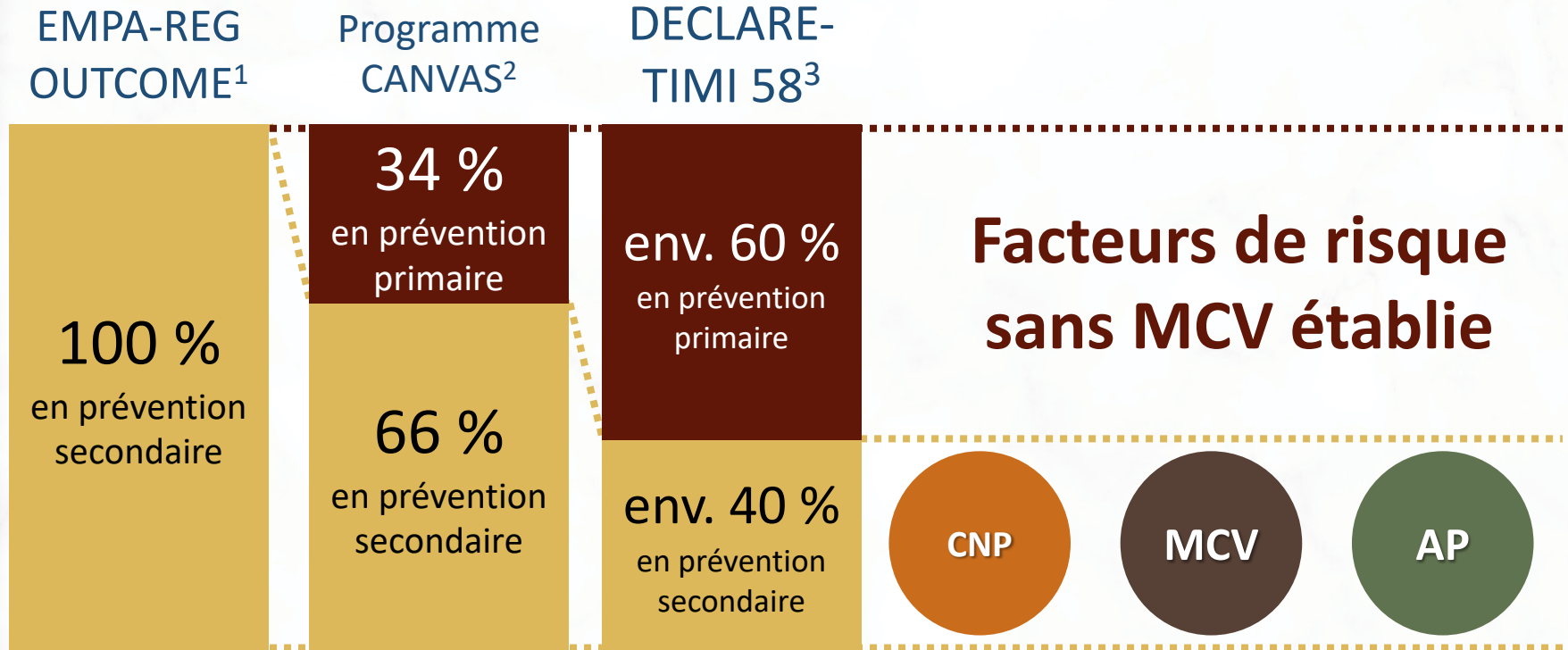
IM : infarctus du myocarde

Molécules cardiovasculaires dont l`effet secondaire est de traiter le diabète

biais du cardiologue

- SGLP 2
 - Canagliflozine (Invokana) 100 et 300 mg
 - Dapagliflozine (Forxiga) 5 et 10 mg
 - Empagliflozine (Jardiance) 10 et 25 mg
- GLP1
 - Dulaglutide 1,5 mg s/c 1x sem
 - Liraglutide 1,8 mg s/c die
 - Sémaglutide 1,0 mg s/c 1x sem

Cohortes des études sur les issues cardiovasculaires portant sur des inhibiteurs du SGLT2



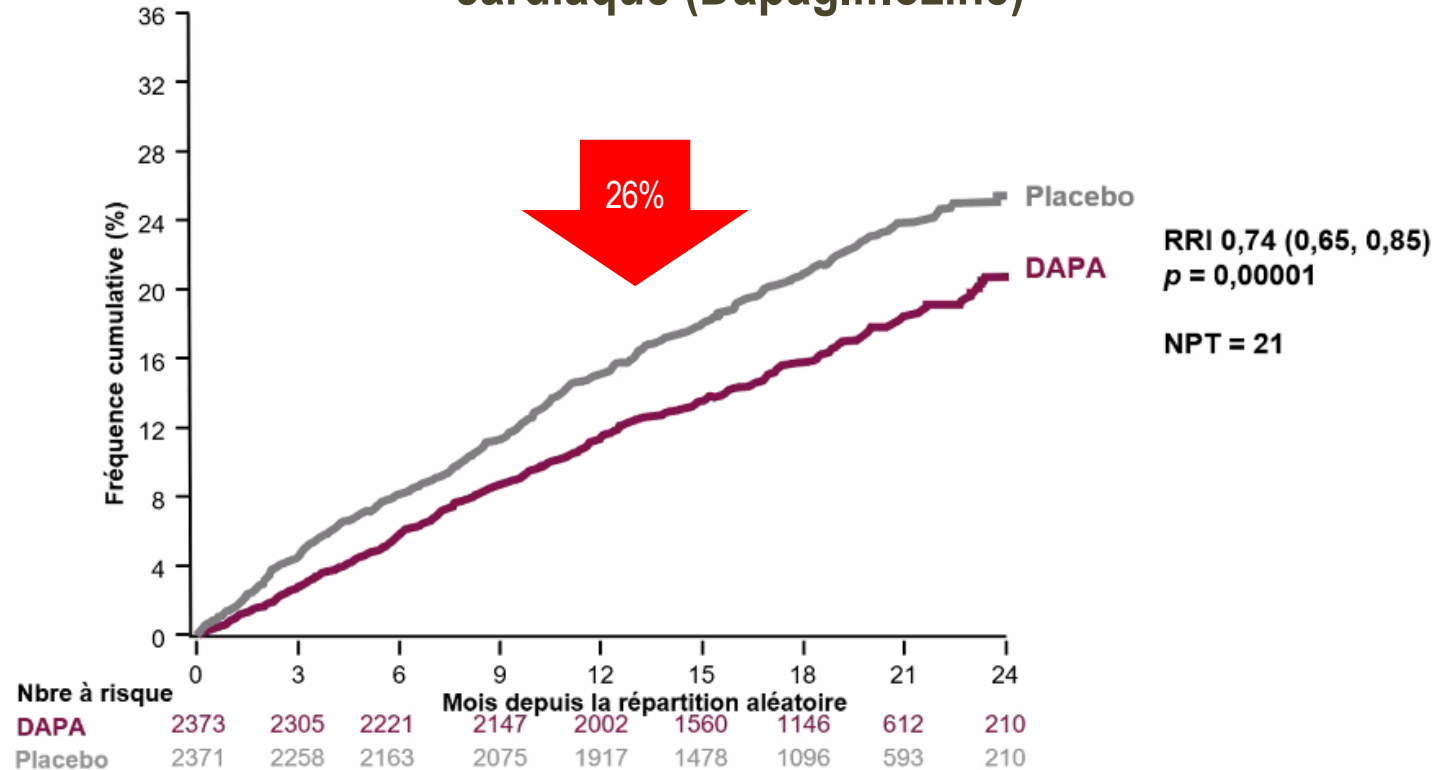
AP : artériopathie périphérique; CNP : coronaropathie; MCV : maladie cardiovasculaire; SGLT2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2.

1. Zinman B, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28. 2. Neal B, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657. 3. Wiviott SD, et al. *Am Heart J.*

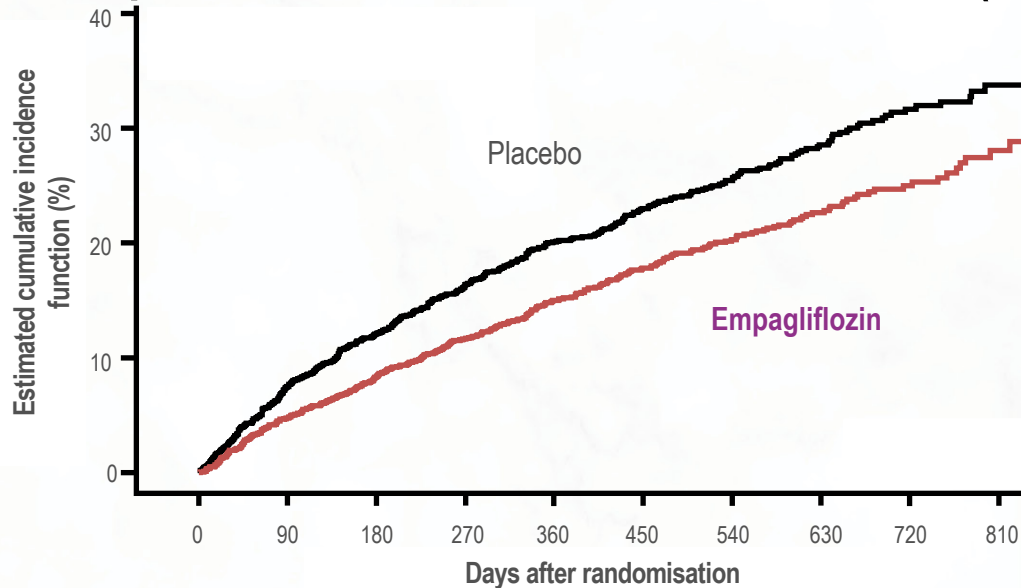
2018;200:83-89.

Études avec patients insuffisants cardiaques

Principal critère d'évaluation: décès d'origine CV, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou consultation urgente en raison d'insuffisance cardiaque (Dapagliflozine)



Primary endpoint: First adjudicated CV death or hospitalisation for heart failure (Empagliflozine)



RRR
25%

ARR
5.2%

NNT = 19

HR 0.75

(95% CI 0.65, 0.86)

p<0.001

Patients at risk

Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

Empagliflozin:

361 patients with event

Rate: 15.8/100 patient-years

Placebo:

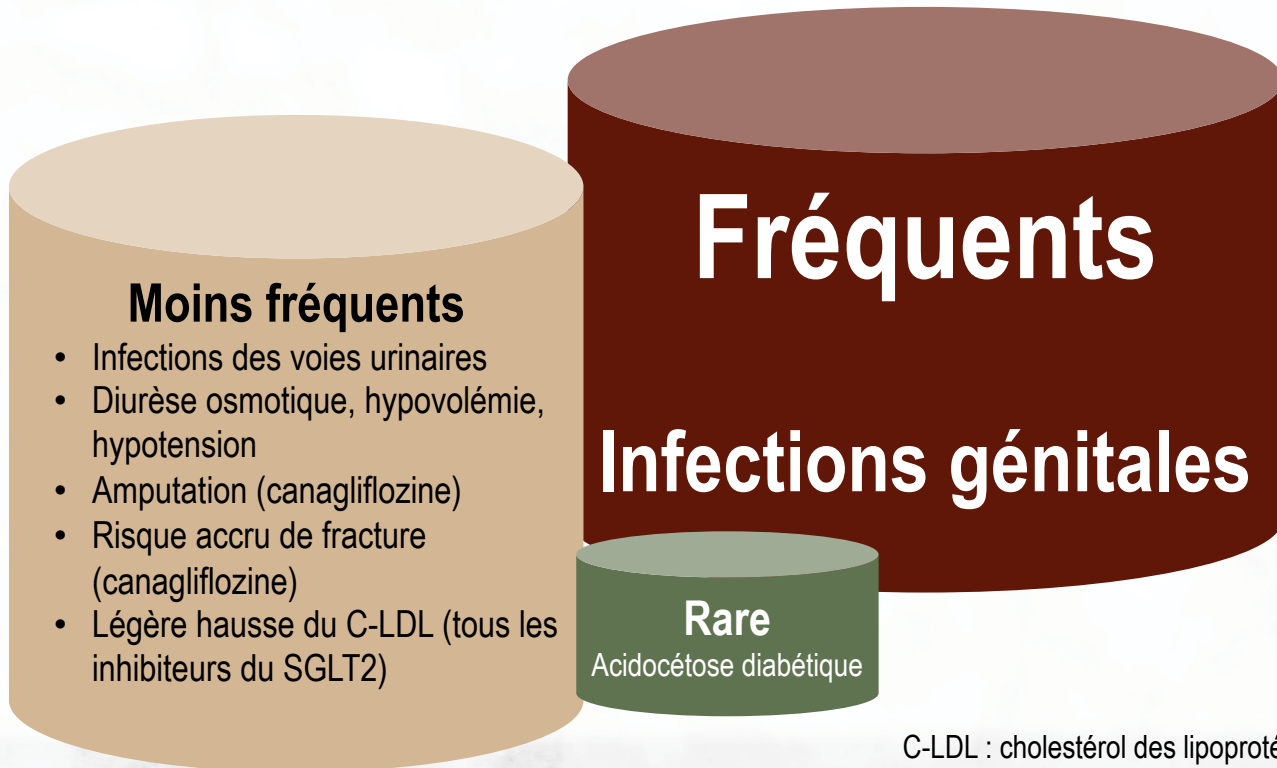
462 patients with event

Rate: 21.0/100 patient-years

Cox regression model including covariates age, baseline eGFR, geographic region, baseline diabetes status, sex, LVEF and treatment

CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; ARR, absolute risk reduction; RRR, relative risk reduction. NNT: Number needed to treat, Packer M et al' NEJM 2020

Effets indésirables souvent associés aux inhibiteurs du SGLT2



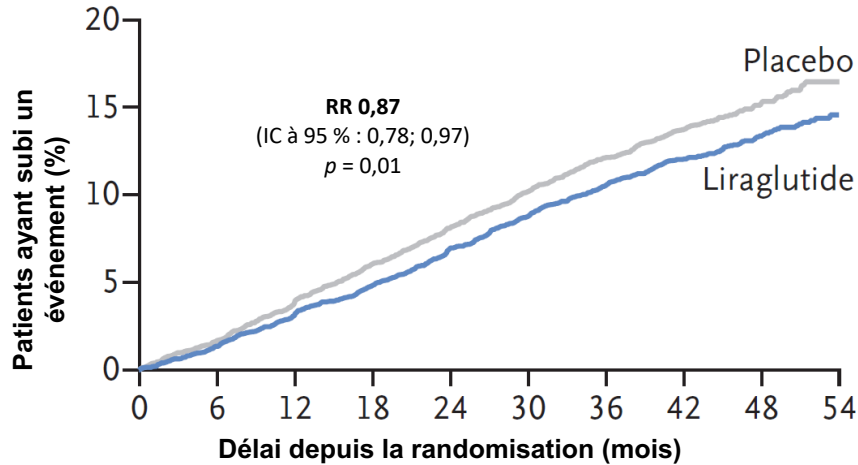
C-LDL : cholestérol des lipoprotéines de basse densité;
SGLT2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2.

Agonistes du récepteur GLP-1 : Liraglutide

Essais sur les effets cardiovasculaires – MACE

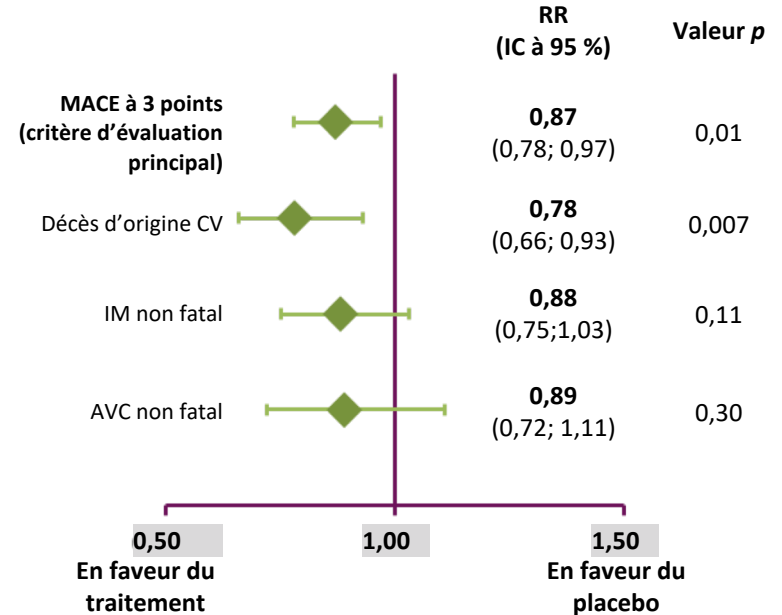
MACE à 3 points

Analyse du délai jusqu'à l'événement de la première occurrence de décès d'origine CV, ou d'IM ou d'AVC non fatal



Nombre de patients à risque

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407



Les incidences cumulatives ont été estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et les rapports de risque, à l'aide du modèle de régression des risques proportionnels de Cox. Les analyses de données sont tronquées à 54 mois, parce que moins de 10 % des patients ont fait l'objet d'un suivi au-delà de 54 mois. IC, intervalle de confiance; CV, cardiovasculaire; RR, rapport de risque; IM, infarctus du myocarde.

Agonistes du récepteur GLP-1 : Liraglutide

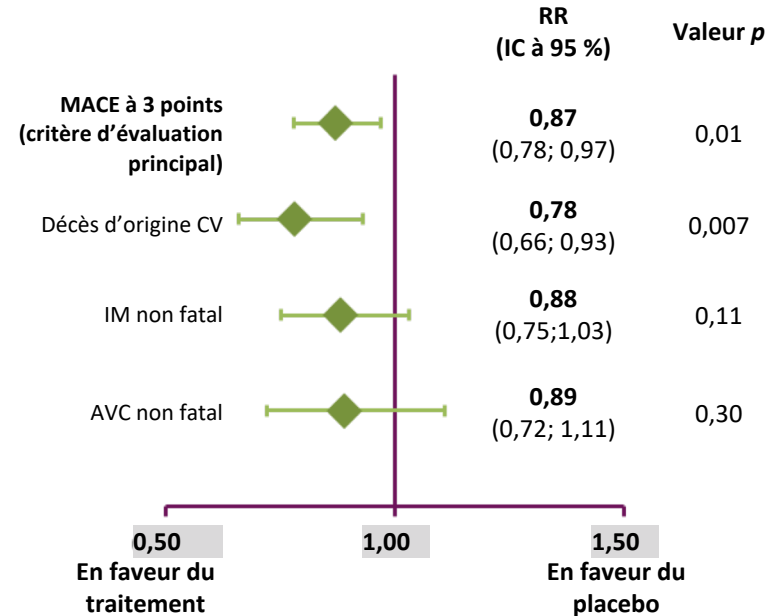
Essais sur les effets cardiovasculaires – MACE

Rappel :

81,3 % des sujets étaient déjà atteints d'une maladie CV et **18,7 %** présentaient un risque élevé, sans être atteints d'une maladie CV.

Les bienfaits ont été observés dans le contexte d'un traitement adjuvant au traitement de référence

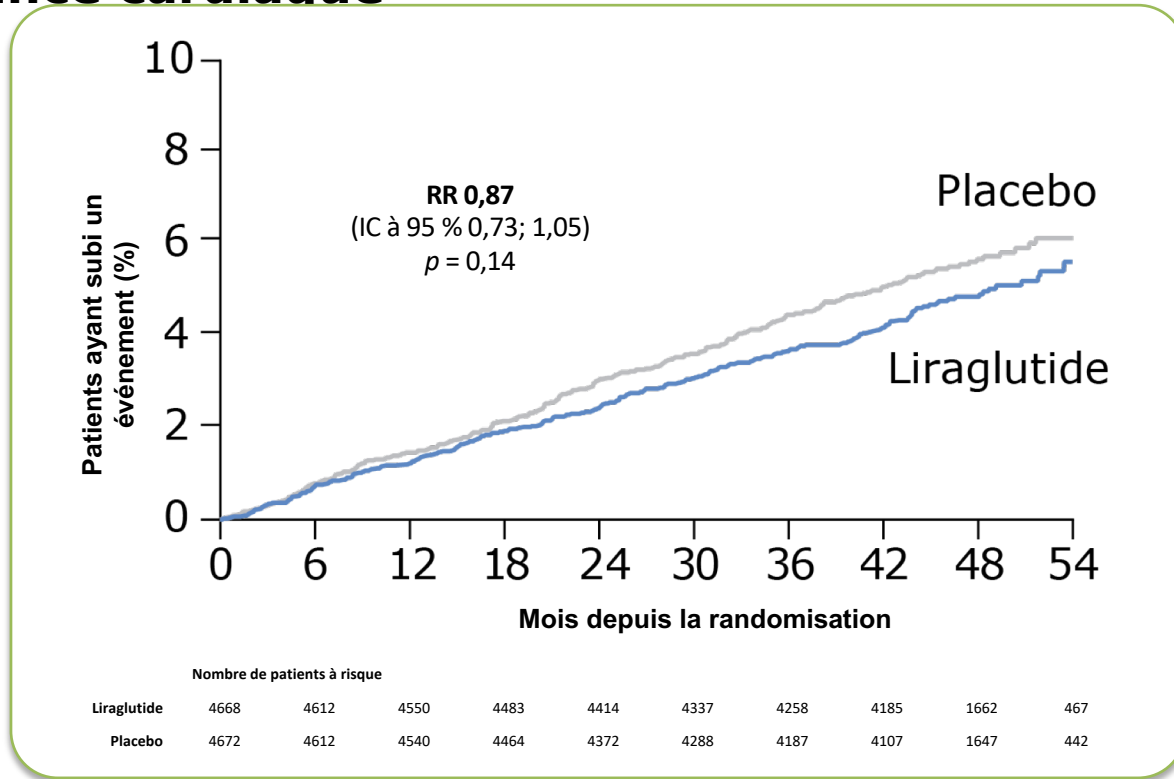
- **92,3 % des patients prenaient des antihypertenseurs (certains en prenaient plusieurs)**
 - 55,4 % étaient traités par l'insuline basale-bolus
 - 51 % avec inhibiteur de l'ECA
 - 31,8 % avec ARA
 - 32 % avec inhibiteur des canaux calciques
- **72 % avec statine**
- **62,9 % avec AAS**
- 15,7 % avec un autre agent antiplaquettaire



Les incidences cumulatives ont été estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et les rapports de risque, à l'aide du modèle de régression des risques proportionnels de Cox. Les analyses de données sont tronquées à 54 mois, parce que moins de 10 % des patients ont fait l'objet d'un suivi au-delà de 54 mois. IC, intervalle de confiance; CV, cardiovasculaire; RR, rapport de risque; IM, infarctus du myocarde.

Agonistes du récepteur GLP-1 : Liraglutide

Essais sur les effets cardiovasculaires – hospitalisation insuffisance cardiaque



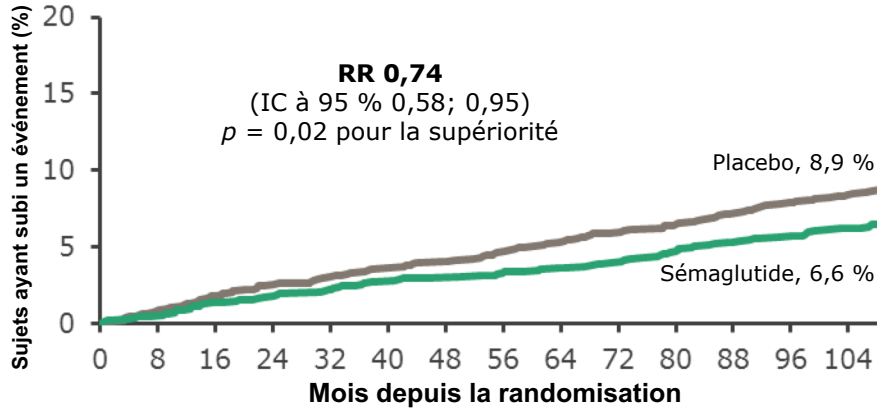
Les incidences cumulatives ont été estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et les rapports de risque, à l'aide du modèle de régression des risques proportionnels de Cox. Les analyses de données sont tronquées à 54 mois, parce que moins de 10 % des patients ont fait l'objet d'un suivi au-delà de 54 mois. hIC : hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, IC : intervalle de confiance; CV : cardiovasculaire; RR : rapport de risque.

Agonistes du récepteur GLP-1 : Sémaglutide*

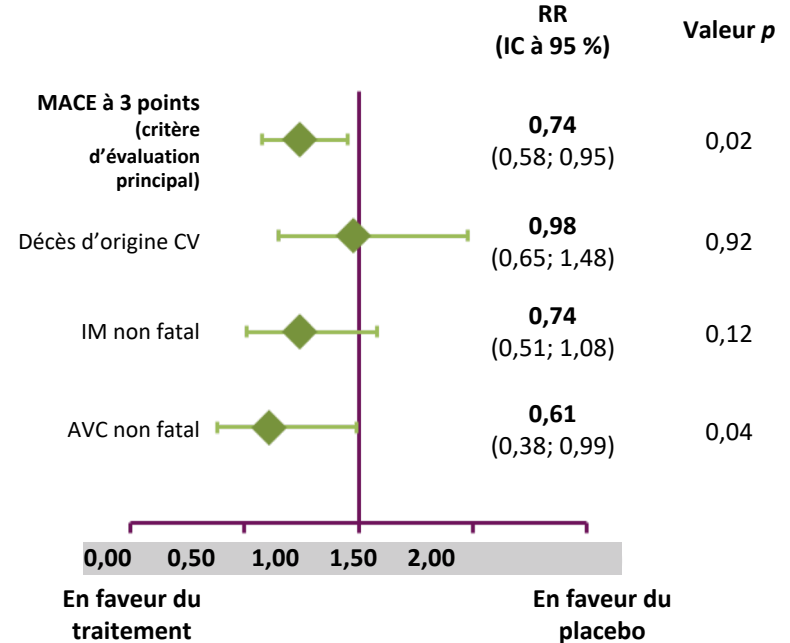
Essais sur les effets cardiovasculaires – MACE

MACE à 3 points

Analyse du délai jusqu'à l'événement de la première occurrence de décès d'origine CV, ou d'IM ou d'AVC non fatal



Séma	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479
Placebo	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524



* Le sémaglutide est un médicament expérimental et n'est pas approuvé au Canada.

Représentation graphique Kaplan-Meier pour le premier événement confirmé par le comité d'adjudication d'événements, soit décès d'origine CV, ou IM ou AVC n'ayant pas entraîné la mort, à partir des données recueillies pendant l'essai sur les sujets compris dans l'ensemble d'analyse intégral.

IC : intervalle de confiance; CV : cardiovasculaire; RR : rapport de risque; IM : infarctus du myocarde.

MARSO, SP. et al. *NEJM*. 2016; 375:1834-1844.

Objectif numéro 5

- Conseiller les patients insuffisant cardiaque à perdre du poids

Pharmacothérapie



1. La pharmacothérapie pour la perte de poids peut être utilisée pour les personnes ayant un IMC ≥ 30 kg/m² ou un IMC ≥ 27 kg/m² avec des complications liées à l'adiposité, en conjonction avec la thérapie de nutritionnelle, l'activité physique et les interventions psychologiques (liraglutide 3,0 mg [niveau 2a, grade B]), naltrexone/bupropion [niveau 2a, grade B], orlistat [niveau 2a, B]). La pharmacothérapie peut être utilisée pour maintenir la perte de poids qui a été réalisée par des changements de comportement de santé, et pour empêcher la reprise de poids (liraglutide 3.0 mg ou orlistat) (niveau 2a, grade B).
2. Pour les personnes atteintes de diabète de type 2 et d'IMC ≥ 27 kg/m², la pharmacothérapie peut être utilisée conjointement avec des changements de comportement pour la santé pour la perte de poids et l'amélioration du contrôle glycémique : liraglutide 3,0 mg (niveau 1a, grade A); naltrexone/bupropion (niveau 2a; Grade B), orlistat (niveau 2a, grade B).

Pharmacothérapie



3. Nous recommandons la pharmacothérapie en conjonction avec les changements de comportement de santé pour les personnes vivant avec un prédiabète et un surpoids ou de l'obésité ($IMC \geq 27\text{kg/m}^2$) pour retarder ou prévenir le diabète de type 2 (liraglutide 3,0 mg (niveau 2a, grade B); orlistat (niveau 2a, grade B)).
4. Nous ne suggérons pas l'utilisation de médicaments sur ordonnance ou en vente libre (OTC) autres que ceux approuvés pour la gestion du poids (niveau 4, grade D, consensus).
5. Pour les personnes vivant avec un surpoids ou de l'obésité qui ont besoin de pharmacothérapie pour d'autres conditions de santé, nous suggérons de choisir des médicaments qui ne sont pas associés à une prise de poids (niveau 4, grade D, Consensus).

Chirurgie Bariatrique



1. La chirurgie bariatrique peut être envisagée pour les personnes ayant un IMC ≥ 40 kg/m² ou IMC ≥ 35 kg/m² avec au moins une maladie liée à l'adiposité (niveau 4, grade D, Consensus) :

Réduire la mortalité globale à long terme (niveau 2b, grade B);

Induire une perte de poids à long terme nettement meilleure qu'une prise en charge médicale seule (niveau 1a, catégorie A);

Induire le contrôle et la rémission du diabète de type 2, en combinaison avec la meilleure prise en charge médicale, sur la meilleure gestion médicale seule (niveau 2a, grade B);

Améliorer considérablement la qualité de vie (niveau 3, grade C);

Induire une rémission à long terme de la plupart des maladies liées à l'obésité, y compris la dyslipidémie (niveau 3, grade C), l'hypertension (niveau 3, grade C), la stéatose hépatique et la stéatohépatite non alcoolique (niveau 3, grade C).

Que faire avec un patient aux cibles avec
un DPP4?

Médications pour le diabète

- Metformine
 - ne diminue pas la mortalité
 - ne diminue pas les infarctus, AVC, insuffisance cardiaque
- Sulphonylurée
 - ne diminue pas la mortalité
 - ne diminue pas les infarctus, AVC, insuffisance cardiaque
- DPP4
 - ne diminue pas la mortalité
 - ne diminue pas les infarctus, AVC, insuffisance cardiaque
- Insuline
 - ne diminue pas la mortalité
 - ne diminue pas les infarctus, AVC, insuffisance cardiaque
- DONC...

Plan d'introduction des iSGLT2

- Si HbA1c acceptable (voir glycémies également)
 - Sulphonylurée et insuline = attention
- Si HbA1c élevée (voir glycémies également)
 - Sulphonylurée et insuline = plus de place de manœuvre
- Si HbA1c acceptable (voir glycémies également)
 - DPP4, metformine = change pour change
- Si HbA1c élevée (voir glycémies également)
 - DPP4, metformine = ajout
 - Notion de faim, poids, HTA, insuffisance rénale, vaginite, circoncision etc...

Agonistes du récepteur GLP-1 :

Conseils importants sur l'instauration du traitement

- **Répondre aux préoccupations au sujet de l'« injection »**
 - Familiarisez les patients (et vous-même) avec les stylos et les aiguilles.
 - La plupart des aiguilles sont si petites qu'elles sont difficiles à voir et si minces qu'elles ne causent essentiellement aucune douleur.
 - Effectuez une injection « vide » pour démystifier l'utilisation d'une aiguille et d'un stylo.
 - Demandez au patient d'administrer une première dose en cabinet.
- **Fournissez des conseils pratiques sur la réduction des nausées**
 - Les effets secondaires GI sont généralement légers à modérés et passagers
 - Recommandez aux patients : de manger de plus petits repas, de cesser de manger lorsqu'ils n'ont plus faim, d'éviter les aliments qui leur causent des symptômes, de retarder l'augmentation de la dose, de prendre la dose au coucher plutôt qu'au matin.
- **Encouragez les changements comportementaux pour améliorer la prise en charge du poids**

Choix du traitement à ajouter à la metformine

Inhibiteurs DPP4

- Efficace
- Pas d'hypoglycémie
- Pas de gain de poids
- Ajustement en insuffisance rénale
- Bien toléré
- Accessible via code/formulaire
 - SAVOR sécuritaire
 - TECOS sécuritaire
 - EXAMINE sécuritaire
 - CARMELINA sécuritaire

Sécurité CV

Inhibiteurs SGLT2

- Efficace
- Pas d'hypoglycémie
- Perte de poids
- CI si cl créatinine < 30*
- Bien toléré
- Effets bénéfiques rénaux
- Prudence hypovol et hypoTA
- Ass privée/formulaire/code
- DECLARE *bénéfice Prévention Primaire*
- Empa-REG, CANVAS *bénéfice Prévention Secondaire*

**Néphroprotection et
Cardioprotection**

Agonistes GLP1

- Efficace
- Pas d'hypoglycémie
- Perte de poids
- Ajustement en insuffisance rénale
- Bien toléré
- Injectable
- Accessible via formulaire/assurances privées
- **LEADER Bénéfice**
- **SUSTAIN Bénéfice**
- EXCEL sécuritaire
- REWIND Bénéfice

Cardioprotection

INESSS Novembre 2019

Protocole médical National 628004

ANNEXE III TABLEAU RÉCAPITULATIF DES MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES

	Hypo-glycémie	Poids	Effet cardiovasculaire ^{1, 2}		Insuffisance rénale		Particularités	Mode d'action	Voie d'administration	Coûts	Inscription à la Liste des médicaments de la RAMQ ¹
			MCVAS	IC	Effet sur la progression ^{1,2}	Ajustement selon DFGe ¹					
Agonistes du GLP-1	Non	↓	Bénéfique : Liraglutide Sémaglutide Dulaglutide	Neutre	Potentiellement bénéfique : Liraglutide Sémaglutide Dulaglutide	Dulaglutide : < 50 ml/min/1,73m ² : ⚠ Exenatide, lixisenatide : < 30 ml/min/1,73m ² : ☒; 30 à 49 ml/min/1,73m ² : ⚠ Liraglutide, sémaglutide : < 15 ml/min/1,73m ² : ☒; 15 à 49 ml/min/1,73m ² : ⚠	Troubles gastro-intestinaux	Mime l'effet des incrétines (hormones intestinales impliquées dans le contrôle de la glycémie)	SC	\$\$\$\$	Non, mais dulaglutide et liraglutide = <u>médicaments d'exception</u>
Inhibiteurs du SGLT2	Non	↓	Bénéfique : Canagliflozine Empagliflozine Dapagliflozine	Bénéfique : Canagliflozine Empagliflozine Dapagliflozine	Bénéfique : Canagliflozine Empagliflozine Dapagliflozine	Canagliflozine : < 30 ml/min/1,73m ² : ☒; 30 à 59 ml/min/1,73m ² : ↓ doses. Dapagliflozine, empagliflozine < 30 ml/min/1,73m ² : ☒; 30 à 59 ml/min/1,73m ² : ⚠ Ertugliflozine : < 45 ml/min/1,73m ² : ☒; 45 à 59 ml/min/1,73m ² : ⚠	Acidocétose diabétique, hypotension, infections urinaires, mycoses génétales	Favorise l'élimination du glucose dans l'urine	PO	\$\$\$	<u>Médicaments d'exception</u> , sauf ertugliflozine (non remboursé au RPAM)

Réflexion à propos de l'utilisation de l'aspirine en prévention secondaire

- Est-ce que vous faites la différence sur l'atteinte vasculaire?
 - Coronaire
 - Cérébrale
 - Vasculaire périphérique
- NON?

Pourquoi se casser la tête!

Les nouveaux médicaments pour le diabète

- Ça augmente la survie
- Ça diminue les infarctus
- Ça fait diminuer les ACV
- Ça fait perdre du poids
- Ça diminue les hospitalisations pour insuffisance cardiaque
- Ça protège le rein
- Effets secondaires
 - Ça traite le diabète