



Les tables des matières sont publiées dans [ScienceDirect](#)

Canadian Journal of Diabetes

Page d'accueil de la revue :
www.canadianjournalofdiabetes.com

DIABETES CANADA



Lignes directrices de pratique clinique 2018

Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques

Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada

James A. Stone, M.D., Ph.D., FRCPC, Robyn L. Houlden, M.D., FRCPC, Peter Lin, M.D., CCMF,
 Jacob A. Udell, M.D., M.P.H., FRCPC, Subodh Verma, M.D., Ph.D., FRCSC, FAHA



MESSAGES CLÉS

- Le diabète accélère nettement l'apparition et l'évolution naturelle de la maladie cardiovasculaire, comparativement à ce qu'on observe chez les personnes non diabétiques.
- Les interventions axées sur un mode de vie sain et les approches pharmacologiques visant à réduire le risque cardiovasculaire peuvent diminuer de façon significative la morbidité et la mortalité, et sont des éléments importants de la prise en charge du diabète.
- Bien que les personnes diabétiques jeunes présentent rarement un risque à court terme (moins de 10 ans) élevé d'événements cardiovasculaires, le risque relatif à court terme est plusieurs fois supérieur à celui observé chez les personnes non diabétiques du même âge.
- Les stratégies de protection pharmacologique cardiovasculaire ont toujours été centrées sur la réduction du taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité et de la tension artérielle, et ont donné lieu à une réduction du risque cardiovasculaire importante et significative sur le plan clinique. Des données récentes ont indiqué que certains antihyperglycémiants exercent également un effet cardioprotecteur.
- Les exigences propres aux traitements pharmacologiques de protection cardiovasculaire (statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'aldostérone, et antiplaquettaires) doivent prendre en considération le risque à court terme et à vie d'événements cardiovasculaires.
- On reconnaît de plus en plus que les complications non athérotrombotiques des maladies cardiovasculaires, comme l'insuffisance cardiaque, sont une cause importante de morbidité et de mortalité liées au diabète.

MESSAGES CLÉS POUR LES PERSONNES DIABÉTIQUES

- Demandez à votre médecin de vous parler de l'acronyme mnémotechnique anglais ABCDES pour vous aider à réduire votre risque de crise cardiaque et d'AVC :
 - **A** = *A1c* (taux d'HbA_{1c}) – Maîtrise du taux de glucose dans le sang (glycémie). Le taux cible est habituellement de 7,0 % ou moins.
 - **B** = *BP* (TA) – Maîtrise de la tension artérielle (inférieure à 130/80 mmHg).
 - **C** = *Cholestérol* – Taux de cholestérol LDL inférieur à 2,0 mmol/L. Votre médecin ou votre infirmière praticienne peut vous conseiller de commencer à prendre un médicament qui diminue le taux de cholestérol dans le sang.
 - **D** = *Drugs to protect your heart* (médicaments utilisés pour protéger le cœur) – Ces médicaments comprennent les comprimés contre l'hypertension (inhibiteurs de l'ECA ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA]), les médicaments qui diminuent le taux de cholestérol dans le sang (« statines ») et, chez les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire, certains médicaments qui diminuent le taux de glucose dans le sang (glycémie). Ces médicaments qui diminuent la glycémie peuvent protéger votre cœur même si les valeurs cibles de tension artérielle ou de cholestérol LDL sont déjà atteintes.
 - **E** = *Exercice et alimentation* – Activité physique régulière, y compris une alimentation saine, et l'obtention et le maintien d'un poids santé.
 - **S** = *Stop smoking and manage stress* (arrêter de fumer et gérer le stress).

Introduction

Parmi les nombreuses complications complexes du diabète, les événements cardiovasculaires (CV) sont les plus susceptibles de provoquer une mort subite ou prématurée, ou une incapacité dévastatrice. L'infarctus du myocarde (IM), l'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'amputation sont tous des manifestations de l'athérosclérose agressive qui peut survenir en présence de diabète. Cependant, toutes les personnes diabétiques ne présentent pas le même risque d'événements CV athérosclérotiques et elles ne bénéficieront pas toutes de la même façon des interventions axées sur un mode de vie sain et des interventions pharmacologiques visant à réduire le risque d'événements CV. Au cours des deux dernières décennies, de plus en plus de données probantes ont montré que le risque CV lié au diabète peut être considérablement réduit au moyen d'une modification importante des facteurs de risque visant des objectifs thérapeutiques précis¹⁻⁵. En outre, on se rend de mieux en mieux compte qu'en plus des complications athérotrombotiques, d'autres troubles CV, comme l'insuffisance cardiaque, sont une cause importante de morbidité et de mortalité chez les diabétiques.

Détermination du risque d'événements CV

Les personnes diabétiques sont manifestement plus exposées à un risque de morbidité et de mortalité prématurées liées aux MCV⁶. Le risque d'événements CV associé au diabète équivaut à vieillir d'environ 15 ans, l'âge du passage de la catégorie de risque intermédiaire à la catégorie de risque élevé étant de 47,9 ans chez les hommes et de 54,3 ans, chez les femmes⁶. Le terme « âge vasculaire » renvoie aux modèles de risque d'événements CV permettant de prévoir le risque d'événements CV d'une personne et de le comparer au risque ajusté selon l'âge. L'âge vasculaire est l'un des principaux facteurs du risque à court terme (moins de 10 ans) et à vie d'événements CV. Chez les diabétiques dont la tension artérielle (TA), le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) et la glycémie sont faibles ou normaux, l'âge chronologique et l'âge vasculaire sont habituellement en étroite continuité. Cependant, en présence de valeurs élevées de ces mêmes variables, conjuguées au tabagisme et à l'inactivité physique, l'âge vasculaire s'accélère plus rapidement que l'âge chronologique.

En tant que puissant catalyseur de l'inflammation vasculaire, le diabète est l'état pathologique qui accélère le plus rapidement l'âge vasculaire. Par conséquent, l'instauration d'une pharmacothérapie visant à réduire les facteurs de risque CV chez les personnes diabétiques plus jeunes qui ne présentent pas de risque à court terme élevé mais qui vont connaître, en raison du diabète, une hausse drastique du risque d'événements CV peut être justifiée par les bienfaits à long terme potentiellement importants associés à des interventions plus rapides et à un traitement à vie^{3-5,7,8}.

Les déclarations de conflit d'intérêts se trouvent à la page S167.

1499-2671 © 2018 Association canadienne du diabète.
 L'Association canadienne du diabète est le propriétaire enregistré du nom Diabète Canada.
<https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.24>

Les modèles de risque d'événements CV traditionnels permettent de prédire le risque à court terme d'une personne en fonction de certains facteurs de risque, comme le diabète, l'hypertension, le taux de lipides sériques et le tabagisme. Cependant, ils ne permettent pas d'effectuer une distinction nette entre les populations à risque plus élevé et à risque plus faible, surtout chez les personnes plus jeunes⁹⁻¹². De plus, aucun modèle actuel de risque d'événements CV ne peut être employé pour exclure, sans équivoque, les personnes diabétiques peu susceptibles de tirer des bienfaits de stratégies à long terme de protection CV compte tenu du risque à vie d'événements CV qui n'est plus à démontrer. Par conséquent, bien avant l'apparition de symptômes CV, la plupart des diabétiques bénéficieront fort probablement d'une réduction des facteurs de risque CV et de l'adoption d'un mode de vie sain^{3-5,7,8}.

Protection cardiovasculaire

Le terme « protection vasculaire » a été créé pour désigner la capacité apparente de certaines interventions pharmacologiques d'entraîner des réductions de la fréquence d'événements CV plus importantes que ne l'aurait laissé présager leur propre effet direct sur les facteurs de risque d'athérosclérose¹³. Cet effet protecteur possible a été attribué à l'amélioration des fonctions de l'endothélium vasculaire, soit l'inhibition de la thrombose, la suppression de l'adhésion des macrophages et des monocytes à l'endothélium, et la diminution du stress oxydatif au niveau de l'endothélium¹⁴. Avec le temps, l'effet protecteur contre les événements CV a également été étendu à un programme global d'interventions axées sur un mode de vie sain et à la réduction simultanée de nombreux facteurs de risque d'athérosclérose, de sorte que la protection CV globale est en fait supérieure à la somme des éléments³⁻⁵. L'explication mécaniste permettant de comprendre pourquoi des interventions diversifiées de protection CV se multiplient, au lieu de s'additionner, est très certainement liée, mais sans s'y limiter, à la modulation favorable de l'environnement vasculaire athérosclérotique pro-inflammatoire, prothrombotique et proprolifératif en présence de diabète.

Dans l'étude STENO-2, un très petit nombre de participants atteints de diabète de type 2 (n = 160) ont été répartis au hasard pour recevoir les soins habituels ou suivre un programme global d'interventions axées sur un mode de vie sain (sevrage du tabac, prise en charge du poids, activité physique) et un traitement pharmacologique visant à atteindre les valeurs cibles de TA et de taux de lipides sériques^{3,4}. Malgré le très petit nombre de participants, on a observé une réduction de 53 % du risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs (ÉCVM) et une réduction de 20 % du risque absolu après 13 ans de suivi. Le nombre de sujets à traiter pour réduire la mortalité n'était que de 5. Plus récemment, les données de l'étude BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*) ont montré qu'après avoir subi une revascularisation cardiaque, les participants dont les facteurs de risque CV étaient maîtrisés ont bénéficié d'une amélioration significative de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires sur une période de 5 ans de suivi⁵. De même, dans une étude d'observation menée dans la population portant sur 867 personnes ayant récemment reçu un diagnostic de diabète, le risque relatif d'ÉCVM était plus de 4 fois plus élevé sur une période de 5 ans de suivi chez les personnes qui n'avaient pas adopté de saines habitudes de vie, comparativement à celles qui avaient adopté trois ou quatre saines habitudes de vie¹⁵.

Bien que ces études aient un nombre de participants relativement petit par rapport à celui des études avec répartition aléatoire portant sur des agents pharmacologiques, leurs données laissent entrevoir qu'une protection CV efficace peut être obtenue grâce à la combinaison de saines habitudes de vie et d'un traitement pharmacologique des facteurs de risque CV visant à atteindre les valeurs cibles recommandées dans les lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes¹⁶. Par conséquent, une stratégie exhaustive et multifactorielle devrait être adoptée chez tous les diabétiques afin de réduire le risque d'événements CV.

Stratégies de protection CV

Selon une étude prospective portant sur une cohorte de 867 personnes âgées de 40 à 69 ans qui avaient récemment reçu un diagnostic de diabète, le risque CV était inversement corrélé au nombre de saines habitudes de vie adoptées au cours de l'année suivant le diagnostic¹⁵.

Les bienfaits de la protection CV procurés par chacune des interventions axées sur un mode de vie sain qui sont traitées ci-dessous peuvent être attribués aux importants effets anti-inflammatoires, antithrombotiques et antiprolifératifs de ces interventions¹⁷.

Sevrage du tabac

Chez les personnes diabétiques, le tabagisme est un facteur de risque indépendant de mortalité toutes causes confondues. Il augmente le risque d'IM de 1,4 fois, d'AVC de 30 %¹⁸ et d'évolution vers une insuffisance rénale terminale (IRT)¹⁹, et il est associé à une moins bonne maîtrise glycémique. Une étude a montré que le sevrage du tabac réduit le risque CV chez les diabétiques²⁰.

Activité physique

Dans plusieurs études avec répartition aléatoire, l'exercice physique s'est avéré efficace pour améliorer les facteurs de risque CV (dyslipidémie, TA et composition corporelle) chez les diabétiques de type 2²¹. Cependant, aucune étude clinique n'a montré une réduction des paramètres CV majeurs ou de la mortalité. L'étude Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes*) est la plus importante étude avec répartition aléatoire réalisée à ce jour afin d'évaluer l'efficacité d'une intervention qui combine activité physique et régime alimentaire (visant une perte de poids d'au moins 7 %), chez des adultes plus âgés atteints de diabète de type 2²². Dans cette étude, un programme intensif d'interventions axées sur le mode de vie comprenait des exercices non supervisés effectués pendant au moins 175 minutes par semaine, tandis que le groupe témoin (programme de soutien et d'éducation) recevait les soins habituels. Après un suivi médian de 9,6 ans, la survenue d'un premier événement du paramètre principal composé (décès d'origine CV, IM non fatal, AVC non fatal ou hospitalisation en raison d'une angine de poitrine) a été observée chez un nombre semblable de participants dans le groupe suivant le programme d'interventions et dans le groupe témoin²². Les raisons possibles de ce résultat comprennent les taux d'événements CV plus faibles que prévu dans les deux groupes, un meilleur traitement de l'ensemble des facteurs de risque CV au moyen d'antihypertenseurs et de statines, le recrutement de personnes relativement en bonne santé et une perte de poids progressive dans le groupe témoin (la différence entre les deux groupes quant à la perte de poids était de 2,5 % à la fin de l'étude). Fait important, qui explique peut-être l'absence d'effet significatif sur les événements CV : après la première année de l'étude, le degré d'exercice et d'activité physique était pratiquement le même dans le groupe suivant le programme d'interventions et dans le groupe témoin (voir le chapitre *Activité physique et diabète*, p. S54).

Plusieurs études de cohorte prospectives ont montré que l'activité physique est associée à une baisse des événements CV et à une réduction de la mortalité CV et de la mortalité globale chez les personnes présentant un diabète de type 2 ou une intolérance au glucose et une maladie cardiovasculaire (MCV). Dans l'étude NHS (*Nurses' Health Study*), chez les femmes ayant déclaré être atteintes de diabète de 2, le risque de MCV (y compris la maladie coronarienne et l'AVC) des femmes qui consacraient au moins 4 heures par semaine à faire des exercices modérés (y compris la marche) ou vigoureux était inférieur de 40 % à celui des femmes qui ne le faisaient pas. Dans une autre étude menée auprès de 2 896 adultes diabétiques, le taux de mortalité CV était moins élevé chez les participants qui marchaient pendant au moins 2 heures par semaine que chez ceux qui étaient inactifs (risque relatif [RR] de 0,66; IC à 95 % : 0,45 à 0,96)²³. Le taux était encore plus bas chez les participants qui marchaient pendant 3 à 4 heures par semaine (RR de 0,47; IC à 95 % : 0,24 à 0,91).

Thérapie nutritionnelle

Les bienfaits de la réduction du risque d'événements CV obtenus grâce à un régime alimentaire de type méditerranéen ne sont plus à démontrer (voir le chapitre Thérapie nutritionnelle, p. S64) et pourraient être liés à des effets anti-inflammatoires et antioxydants. Dans l'étude PREDIMED (*Prevention con Dieta Mediterranea*), près de 7 500 participants présentant un risque CV élevé ont été répartis au hasard pour suivre un régime méditerranéen, auquel était ajouté de l'huile d'olive extra-vierge ou un mélange de noix, ou un régime témoin. Environ 50 % des participants étaient atteints de diabète de type 2. On a interrompu prématurément l'étude après avoir constaté une réduction de 30 % des événements du paramètre principal composé (décès d'origine CV, IM ou AVC) obtenue avec le régime méditerranéen. Les personnes diabétiques (n = 3 614) ont obtenu des résultats semblables à ceux observés dans la principale population de l'étude.

Prise en charge du poids

Aucune étude prospective avec répartition aléatoire, y compris l'étude Look AHEAD mentionnée ci-dessus, n'a montré une réduction des événements CV majeurs ou de la mortalité associée à une perte de poids chez les personnes diabétiques et obèses²² (voir le chapitre Activité physique et diabète, p. S54).

Maîtrise de la glycémie

L'étude DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) sur le diabète de type 1²⁴, l'étude Kumamoto²⁵ et l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)^{26,27} sur le diabète de type 2 ont montré qu'une meilleure maîtrise de la glycémie réduisait de façon significative le risque de complications microvasculaires, mais n'avait pas d'effet significatif sur les événements CV. Le suivi à long terme des cohortes des études DCCT et UKPDS, après la fin de la période de répartition aléatoire, a fourni des observations supplémentaires montrant que les avantages microvasculaires importants perduraient et qu'une maîtrise rigoureuse de la glycémie avait un effet bénéfique sur les événements CV^{28,29} (voir le chapitre Objectifs du contrôle de la glycémie, p. S42).

Trois importantes études contrôlées avec répartition aléatoire – ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)³⁰, ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation*)^{31,32} et VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*)^{33,34} – ont examiné l'effet d'une maîtrise rigoureuse de la glycémie chez des personnes d'âge moyen ou plus âgées (âge moyen de 60 à 68 ans) atteintes d'un diabète de type 2 établi depuis 8 à 11 ans qui présentaient une MCV ou plusieurs facteurs de risque CV. Ces études ont comparé la maîtrise rigoureuse de la glycémie ciblant un taux d'HbA_{1c} de 6,4 % à 6,9 % par rapport à un taux de 7,0 % à 8,4 % dans la cohorte témoin de maîtrise classique de la glycémie. Aucune des trois études n'a mis en évidence un avantage de la maîtrise rigoureuse de la glycémie sur les événements CV. L'étude ACCORD a été interrompue de façon prématurée en raison d'une hausse de 22 % du taux de mortalité toutes causes confondues (RR de 1,22; IC à 95 % : 1,01 à 1,46) principalement attribuable à la mortalité CV³⁰. Les raisons de l'augmentation de la mortalité associée à la maîtrise rigoureuse de la glycémie restent obscures (voir le chapitre Objectifs du contrôle de la glycémie, p. S42).

Une analyse rétrospective des données de l'étude ADVANCE laisse entrevoir que la variabilité du taux d'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun d'une visite à l'autre permettait de prévoir les événements cardiovasculaires et microvasculaires futurs, et la mortalité toutes causes confondues, indépendamment des facteurs de risque CV³⁵. La variabilité de la glycémie a été associée à une production excessive de superoxyde mitochondrial, et le stress oxydatif est un facteur clé de l'apparition et de l'évolution d'une maladie athérosclérotique³⁶⁻³⁹. De plus, la variabilité de la glycémie a été associée à l'accroissement des cytokines inflammatoires et à l'augmentation de l'adhésion des macrophages et des monocytes à l'endothélium vasculaire, ce qui favorise également l'apparition et l'évolution de l'athérosclérose³⁵⁻³⁹. Dans une étude de cohorte comprenant moins de 5 000 diabétiques de type 2, la variation de la glycémie à jeun en fonction du temps était un important

facteur prédictif de la mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire⁴⁰ (voir le chapitre Objectifs du contrôle de la glycémie, p. S42).

Antihyperglycémiant

En raison de la controverse entourant la rosiglitazone, en 2008, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a exigé que tous les nouveaux traitements antidiabétiques fassent l'objet d'une évaluation de l'innocuité CV au moment de l'approbation. Depuis lors, plusieurs études ont rendu compte d'évaluations sur des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)⁴¹⁻⁴³, des agonistes des récepteurs du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*)⁴⁴⁻⁴⁶, des inhibiteurs du SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter-2*)^{47,48} et l'insuline⁴⁹; de nombreuses autres études sont en cours. Ces études ont été menées chez des personnes diabétiques à risque élevé présentant une MCV avérée ou plusieurs facteurs de risque CV; elles sont traitées de façon détaillée au chapitre Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, p. S88.

En général, la non-infériorité des inhibiteurs de la DPP-4 étudiés jusqu'à présent ainsi que leur innocuité relative aux ÉCV ont été mises en évidence. L'étude SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus*) sur la saxagliptine fait exception. En effet, elle a révélé une augmentation du risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque⁴¹.

Dans l'étude EMPAREG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event*), qui comptait 7 020 diabétiques de type 2 atteints d'une MCV clinique, l'inhibiteur du SGLT2, l'empagliflozine, a entraîné une réduction significative des ÉCV et des hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque, laquelle était attribuable à une réduction marquée de la mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues⁴⁷. Aucune hétérogénéité n'a été observée entre les doses de 10 mg et de 25 mg d'empagliflozine, et le traitement a été généralement bien toléré. Bien que le ou les mécanismes exacts de l'effet bénéfique de l'empagliflozine restent obscurs, la réduction observée du risque CV était liée à une réduction des hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque et de la mortalité CV, mais non à une réduction des événements athérotrombotiques fatals et non fatals. Dans l'étude CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*), qui regroupait les données de deux études comptant en tout 10 142 participants atteints d'un diabète de type 2 qui présentaient un risque CV élevé, l'inhibiteur du SGLT-2, la canagliflozine, a entraîné une réduction des ÉCV⁴⁸. Cependant, le risque d'amputation d'un membre inférieur et de fracture était plus élevé dans le groupe canagliflozine.

L'étude LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) a été menée auprès de 9 340 participants atteints d'un diabète de type 2 de longue date⁴⁵. La majorité des participants (81 %) étaient âgés de 50 ans et plus, recevaient un traitement antihyperglycémiant préexistant et présentaient au moins une affection CV (maladie coronarienne, maladie cérébrovasculaire, maladie artérielle périphérique, insuffisance cardiaque ou néphropathie chronique de stade 3 ou plus). Sur une période de suivi médiane de 3,8 ans, la proportion de participants présentant un événement du paramètre principal (décès d'origine CV, IM non fatal ou AVC non fatal) était moins élevée dans le groupe traité par l'agoniste des récepteurs du GLP-1, le liraglutide, que dans le groupe placebo (13,0 % vs 14,9 %, respectivement; RR de 0,87; IC à 95 % : 0,78 à 0,97), ce qui répondait au critère statistique de non-infériorité ($p < 0,001$) et à celui de supériorité ($p = 0,01$). L'étude SUSTAIN-6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes*) comptait 3 297 participants présentant un diabète de type 2 d'une durée moyenne de 13,9 ans⁴⁶. Au début de l'étude, 83 % des sujets étaient atteints d'une MCV avérée ou d'une néphropathie chronique de stade 3 ou plus. Après un suivi médian de 2,1 ans, la survenue d'un premier événement du paramètre principal composé (décès d'origine CV, IM non fatal ou AVC non fatal) a été observée chez 6,6 % des participants traités avec l'agoniste des récepteurs du GLP-1, le sémaglutide, et chez 8,9 % des participants recevant le placebo (RR de 0,74; IC à 95 % : 0,58 à 0,95), ce qui répondait au critère statistique de non-infériorité ($p < 0,001$); un test de supériorité non prédéterminé a également été significatif ($p = 0,02$).

L'innocuité CV des sulfonyles et des méglinides est incertaine^{50,51}. Dans une méta-analyse de 115 études (d'une durée d'au moins 6 mois) visant à comparer des sulfonyles à un comparateur actif chez des diabétiques de type 2, aucune différence quant à l'incidence des ÉCVM n'a été observée bien que la mortalité globale (mais non la mortalité CV) ait augmenté (rapport de cotes [RC] de 1,22; IC à 95 % : 1,01 à 1,49)⁵². Dans une méta-analyse ultérieure de 47 études (d'une durée d'au moins un an) visant à comparer des sulfonyles de deuxième génération (gliclazide, glimépiride) à un régime alimentaire, à un placebo ou à un comparateur actif, les sulfonyles n'étaient pas associées à une augmentation du risque de mortalité globale, de mortalité CV, d'IM ou d'AVC⁵³. Les études comparant la metformine à des sulfonyles laissent supposer que les taux d'événements cardiaques sont plus élevés avec les sulfonyles qu'avec la metformine⁵⁴⁻⁵⁶. Toutefois, on ne sait pas si l'augmentation du risque CV est due à une toxicité CV des sulfonyles ou aux effets protecteurs possibles de la metformine.

Maîtrise de la tension artérielle

L'hypertension est très fréquente chez les diabétiques. Les valeurs cibles de la TA et les traitements pharmacologiques recommandés sont abordés dans le chapitre Traitement de l'hypertension, p. S186.

Traitement antiplaquettaire

Prévention primaire. Les plaquettes jouent un rôle prédominant dans l'apparition de l'athérosclérose et de la thrombose vasculaire. Comme les personnes diabétiques présentent une réactivité et une agrégation *in vitro* accrues des plaquettes, on peut s'attendre à ce qu'elles tirent de plus grands bienfaits de l'inhibition des plaquettes avec des agents comme l'acide acétylsalicylique (AAS). Cependant, des tests *in vitro* sur l'agrégation plaquettaire laissent croire que les personnes diabétiques sont plus susceptibles d'être résistantes aux effets inhibiteurs de l'AAS^{57,58}. Ainsi, en dépit des avantages éprouvés de l'AAS chez les personnes présentant une MCV avérée, les données montrant les bienfaits de l'AAS pour la prévention primaire des événements CV chez les personnes diabétiques sont moins robustes⁵⁹. Plus récemment, une analyse de sous-groupes de l'étude JPAD (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes*), laquelle évaluait l'effet de l'AAS en prévention primaire des événements CV en présence de diabète, semble indiquer que les diabétiques ayant un taux élevé de protéine C réactive tirent davantage de l'AAS⁶⁰.

Les estimations regroupées laissent croire qu'en ce qui concerne la prévention primaire des événements CV chez les personnes diabétiques, l'AAS ne procure aucune réduction des IM et des AVC, et qu'il entraîne plutôt une hausse importante des hémorragies gastro-intestinales⁶¹⁻⁶⁴.

Malgré les nombreuses données dont on dispose, il reste une incertitude au sujet de l'emploi de l'AAS dans la prévention primaire des événements CV chez les personnes diabétiques, et son utilisation systématique dans la prévention primaire des événements CV n'est pas recommandée. Cependant, certaines personnes présentant plusieurs facteurs de risque CV et une inflammation vasculaire, mise en évidence par le taux de protéine C réactive, peuvent franchir le seuil risques-avantages à partir duquel les avantages possibles justifient l'augmentation potentielle des événements hémorragiques.

Des données existantes semblent indiquer que certains diabétiques peuvent être résistants aux effets de l'AAS pour diverses raisons. L'étude THEMIS (*Study Comparing Cardiovascular Effects of Ticagrelor vs. Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*), actuellement en cours, examine le rôle de l'antagoniste des récepteurs de l'adénosine, le ticagrelor, dans la prévention primaire des ÉCVM chez des diabétiques de type 2⁶⁵.

Prévention secondaire. L'AAS s'est avéré efficace pour réduire les événements CV chez les personnes présentant ou non un diabète et une MCV avérée⁶⁶. Les données des études cliniques, telles qu'illustrées dans les Lignes directrices 2011 de la Société canadienne de cardiologie sur l'utilisation de traitements antiplaquetitaires dans la prise en charge externe des patients, appuient l'emploi de l'AAS à une dose quotidienne variant entre 75 et 162 mg pour la prévention secondaire des événements CV chez les diabétiques⁶⁷.

Le clopidogrel (75 mg) peut être employé chez les personnes présentant une intolérance à l'AAS. L'étude CAPRIE (*Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) a mis en évidence un avantage modeste et légèrement significatif du clopidogrel, par rapport à l'AAS, dans la prévention des AVC, des IM et de la maladie vasculaire chez 19 185 participants ayant récemment subi un AVC ou un IM, ou souffrant depuis peu d'une maladie artérielle périphérique (taux annuel d'événements : 5,3 % vs 5,8 %), bien que la population de l'étude n'était pas représentative des diabétiques⁶⁸.

De plus, il ressort de l'étude PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54*) que les diabétiques ayant des antécédents d'IM peuvent connaître une réduction des ÉCVM grâce à une bithérapie antiplaquettaire, à base d'AAS et de ticagrelor, lorsque ce traitement se prolonge au-delà d'un an après l'événement coronarien aigu⁶⁹; une augmentation des saignements graves a toutefois été observée (RR de 2,56; IC à 95 % : 1,52 à 4,33; $p = 0,0004$).

Inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Les bienfaits de l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), pour la protection vasculaire, avec le ramipril à 10 mg par jour ont été démontrés par l'étude HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) dont les participants étaient atteints ou non de diabète⁷⁰. Ces bienfaits ont également été mis en évidence par l'analyse de sous-groupe Micro-HOPE réalisée auprès de participants diabétiques âgés de 55 ans et plus et présentant un autre facteur de risque CV (cholestérol total > 5,2 mmol/L, C-HDL < 0,9 mmol/L, hypertension, microalbuminurie ou tabagisme) ou une MCV avérée⁷¹. Chez les participants diabétiques admis à l'étude EUROPA (*European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*), les bienfaits du péridopril à 8 mg par jour étaient comparables à ceux observés dans l'ensemble du groupe. Cependant, dans ce sous-groupe, l'échantillon était trop petit pour montrer des bienfaits statistiquement significatifs⁷². L'étude ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) a montré l'effet protecteur CV comparable d'un ARA, soit le telmisartan à 80 mg par jour, comparativement à celui d'un inhibiteur de l'ECA, soit le ramipril à 10 mg par jour, dans un sous-groupe de participants diabétiques⁷³.

La question à savoir si les bienfaits de l'inhibition de l'ECA sont consécutifs à une réduction de la TA ou à un bienfait CV unique est toujours sujette à controverse. Les bienfaits de l'inhibition de l'ECA, tant dans l'étude HOPE que dans l'étude EUROPA, ont été observés chez des personnes ayant ou non des antécédents d'hypertension, et chez celles ayant obtenu des valeurs de TA plus élevées et moins élevées^{70,74}. Dans l'étude HOPE, après un ajustement pour tenir compte des variations de la TA systolique (2,4 mmHg) et diastolique (1,0 mmHg), le ramipril entraînait encore une réduction de 25 % du risque lié au paramètre principal composé (IC à 95 % : 12 à 36; $p = 0,0004$)⁷¹.

Une méta-analyse a révélé que les inhibiteurs de l'ECA entraînaient une réduction marquée de la mortalité toutes causes confondues, de la mortalité CV et des événements CV majeurs chez les diabétiques⁷⁵. Vingt-trois des 35 études relevées ont comparé des inhibiteurs de l'ECA à un placebo ($n = 11$) ou à un médicament actif ($n = 12$) (32 827 participants) et 13 études ont comparé des ARA à un médicament actif ($n = 3$) ou à un placebo ($n = 10$) (23 867 participants); la grande majorité des études ont été menées auprès de participants hypertendus. Comparativement à un placebo ou à un traitement actif (groupes témoins), les inhibiteurs de l'ECA ont entraîné une réduction significative du risque de mortalité toutes causes confondues de 13 % (réduction du risque [RR] de 0,87; IC à 95 % : 0,78 à 0,98), des décès d'origine CV de 17 % (RR de 0,83; IC à 95 % : 0,70 à 0,99) et des ÉCVM de 14 % (RR de 0,86; IC à 95 % : 0,77 à 0,95). Le traitement avec les ARA n'a pas eu d'effet significatif sur la mortalité toutes causes confondues (RR de 0,94; IC à 95 % : 0,82 à 1,08), sur le taux de décès d'origine CV (RR de 1,21; IC à 95 % : 0,81 à 1,80) et sur les ÉCVM (RR de 0,94; IC à 95 % : 0,85 à 1,01).

Par contre, une méta-analyse récente de 19 études contrôlées avec répartition aléatoire (25 414 participants), qui comparaient l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA et d'ARA à d'autres antihypertenseurs chez des diabétiques, n'a révélé aucune différence quant aux événements CV⁷⁶.

Comparativement aux autres antihypertenseurs, les inhibiteurs de l'ECA et les ARA ont été associés à un risque semblable de mortalité (RR de 0,99; IC à 95 % : 0,93 à 1,05), de décès d'origine CV (RR de 1,02; IC à 95 % : 0,83 à 1,24) et d'IM (RR de 0,87; IC à 95 % : 0,64 à 1,18). Aucune différence n'a été observée pour ce qui est de l'événement rénal objectif, soit l'insuffisance rénale terminale (IRT) (RR : 0,99; IC à 95 % : 0,78 à 1,28). Bien que les auteurs aient reconnu que l'augmentation du simple au double du taux de créatinine est un paramètre rigoureux et fréquemment utilisé et même si des études ont montré l'effet bénéfique sur ce paramètre de l'inhibition du SRAA, l'augmentation du simple au double du taux de créatinine n'était pas indiquée de façon systématique dans les études passées en revue et n'a pas été explicitement examinée dans leur analyse.

On commence à se demander si le recours à l'inhibition du SRAA chez les diabétiques, sans antécédents d'hypertension ou de facteurs de risque CV, entraîne une réduction des événements CV. Compte tenu des différences importantes entre les protocoles des études cliniques, des populations particulières de patients, de la durée différente des interventions, des résultats contradictoires concernant les événements rénaux et les événements CV, et de la durée différente des suivis des études, il est difficile d'affirmer catégoriquement que l'inhibition du SRAA, indépendamment de la présence d'hypertension, procure ou non un bienfait chez tous les diabétiques. Dans le chapitre Protection vasculaire chez les personnes diabétiques des *Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada*, figure une recommandation selon laquelle il faut amorcer un traitement avec un inhibiteur de l'ECA ou un ARA, à des doses s'étant avérées efficaces pour la protection vasculaire, chez toutes les personnes diabétiques âgées de 55 ans et plus, même si elles ne présentent pas un facteur de risque CV ou une lésion à un organe cible (c.-à-d. une albuminurie, une rétinopathie ou une hypertrophie ventriculaire gauche)⁷⁷. Cette recommandation de catégorie D, consensus a été supprimée des lignes directrices 2018, car aucune étude n'a clairement mis en évidence un bienfait CV dans cette population particulière présentant un risque plus faible. Cependant, il est important de reconnaître que la très grande majorité des diabétiques ont d'autres indications formelles qui exigent un traitement avec un inhibiteur du SRAA à partir de 55 ans, ont presque toujours besoin de plusieurs médicaments pour atteindre les valeurs cibles de la TA et présentent presque toujours une maîtrise sous-optimale de la TA. Par conséquent, la probabilité clinique que les diabétiques finissent par être traités avec un médicament qui inhibe le SRAA est très élevée. Bien que la recommandation d'utiliser un inhibiteur du SRAA chez tous les adultes âgés de 55 ans et plus ait été supprimée, nous encourageons vivement les cliniciens à évaluer régulièrement le risque CV chez tous les diabétiques afin de repérer ceux qui pourraient tirer avantage de l'inhibition du SRAA et de les traiter de façon appropriée.

Traitements hypolipidémiant

Des données issues d'études cliniques montrent les bienfaits d'un traitement avec une statine pour la prévention primaire chez les personnes diabétiques avant un âge associé à un risque à court terme sur 10 ans élevé d'événements CV. L'étude HPS (*Heart Protection Study*) comptait 5 963 personnes diabétiques âgées de 40 ans et plus, dont 49 % ne présentaient aucun signe de MCV⁷⁸. On a observé une réduction de 22 % des événements CV (IC à 95 % : 13 à 30) chez les participants diabétiques traités avec la simvastatine à 40 mg par jour pendant la période de traitement de cinq ans⁷⁹. Le même bienfait relatif a été constaté chez les participants présentant ou non des signes de MCV. Chez les 615 participants souffrant de diabète de type 1, on a constaté une réduction du risque (bien que non statistiquement significative) comparable à celle observée chez les 5 438 participants souffrant de diabète de type 2. L'étude CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) comptait 2 838 participants diabétiques présentant un facteur de risque CV et âgés de plus de 40 ans⁸⁰. Les participants ont été traités en moyenne pendant 3,9 ans avec l'atorvastatine à 10 mg par jour ou un placebo. Les événements CV ont été réduits de 37 % (IC à 95 % : -52 % à -17 %; $p = 0,001$) avec l'atorvastatine, comparativement au placebo, en plus d'une réduction de 36 %, de 31 % et de 48 % des coronaropathies aiguës, des revascularisations coronariennes

et des AVC, respectivement. On a observé une forte tendance vers une réduction de 27 % de la mortalité toutes causes confondues (IC à 95 % : -48 % à 1 %; $p = 0,059$). Par conséquent, tant l'étude HPS que l'étude CARDS ont permis de recueillir des données appuyant l'administration d'une statine chez toutes les personnes diabétiques âgées de 40 ans et plus présentant, ou non, un facteur de risque cardiovasculaire. Voici la conclusion de l'étude CARDS : « Le débat pour savoir si toutes les personnes atteintes de diabète de type 2 requièrent un traitement avec une statine devrait désormais porter sur la question suivante : existe-t-il des patients dont le risque peut être considéré, avec certitude, comme suffisamment bas pour qu'ils puissent se passer d'un traitement aussi sécuritaire et efficace? »⁸⁰.

Reflet direct de l'impact du diabète sur le risque à vie de MCV, du vieillissement vasculaire accéléré, de l'apparition précoce de MCV, d'une espérance de vie plus courte chez les personnes diabétiques, de la faible valeur prédictive des modèles de risque actuels et des études mettant en évidence l'effet bénéfique de la réduction des taux lipidiques chez les personnes diabétiques, les lignes directrices actuelles recommandent un traitement avec une statine comme prévention primaire de la MCV chez tous les diabétiques âgés de 40 ans et plus. Dans les lignes directrices actuelles, l'emploi des statines dans la prévention secondaire, chez les personnes présentant des signes de lésions aux organes cibles (MCV, maladie microvasculaire et, plus particulièrement, albuminurie), est également recommandé. De plus, il existe d'autres cas, non spécifiques du diabète, pouvant exiger l'instauration d'un traitement avec une statine chez une personne particulière, conformément aux *Lignes directrices 2016 de la Société canadienne de cardiologie sur la prise en charge de la dyslipidémie*⁸¹.

La réduction du C-LDL devrait avoir pour objectif d'atteindre les valeurs cibles recommandées dans les lignes directrices actuelles, et une statine devrait être prescrite, jusqu'à la dose maximale tolérée et approuvée. Cependant, l'emploi d'autres agents hypolipidémiant, en plus des statines, peut s'avérer nécessaire chez certains patients pour atteindre les valeurs cibles de C-LDL (voir le chapitre Dyslipidémie, p. S178). L'étude IMPROVE-IT (*IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International trial*) a montré que l'ajout de l'ézétimibe à la simvastatine chez les participants ayant récemment souffert d'un syndrome coronarien aigu avait entraîné un bienfait cardiovasculaire additionnel, comparativement à l'utilisation de la simvastatine en monothérapie, et que l'ampleur de la réduction des événements CV était proportionnelle au degré de réduction additionnelle du taux de C-LDL obtenue avec l'ézétimibe. Le taux moyen de C-LDL était de 1,4 mmol/L dans le groupe recevant l'association simvastatine et ézétimibe et de 1,8 mmol/L dans la cohorte traitée avec la simvastatine. La réduction des événements était particulièrement évidente chez les diabétiques de type 2⁸². On ignore toujours si l'effet est propre à cette association de médicaments ou s'il reflète la réduction additionnelle du taux de C-LDL. Cependant, les données existantes indiquent fortement que cette réduction additionnelle est très bénéfique chez les diabétiques.

Tout récemment, les inhibiteurs de la PCSK-9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9) ont été associés à une réduction additionnelle du taux de C-LDL cliniquement significative lorsqu'ils ont été ajoutés au traitement classique^{83,84}. L'étude FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*), qui comparait l'évolocumab à un placebo chez les participants présentant une coronaropathie et une MCV stables et recevant un traitement avec une statine à dose modérée ou élevée, a mis en évidence une réduction de 15 % des ÉCVM (décès d'origine CV, IM, AVC, hospitalisation en raison d'une angine de poitrine instable ou revascularisation coronarienne)⁸⁵. L'étude comptait plus de 11 000 participants diabétiques; une sous-analyse a montré que la réduction du risque était semblable chez les participants diabétiques et les participants non diabétiques (RR de 0,83; IC à 95 % : 0,75 à 0,93; $p = 0,0008$ pour les participants diabétiques; RR de 0,87; IC à 95 % : 0,79 à 0,96; $p = 0,0052$ pour les participants non diabétiques)⁸⁶.

RECOMMANDATIONS

- Chez toutes les personnes diabétiques, une approche globale à facettes multiples doit être adoptée pour réduire le risque CV, y compris :
 - un taux d'HbA_{1c} \leq 7,0 % atteint tôt dans l'évolution du diabète [catégorie C, niveau 3^{28,29}];
 - une TA systolique < 130 mmHg [catégorie C, niveau 3⁸⁷] et une TA diastolique < 80 mmHg [catégorie B, niveau 1⁸⁸] (voir le chapitre Traitement de l'hypertension, p. S186);
 - d'autres médicaments pour la protection vasculaire chez la majorité des adultes diabétiques (voir les recommandations ci-dessous) [catégorie A, niveau 1^{3,4} pour les diabétiques de type 2, âgés de plus de 40 ans et présentant une albuminurie; catégorie D, consensus pour les diabétiques de type 1];
 - l'atteinte et le maintien d'objectifs en matière de perte de poids [catégorie D, consensus];
 - une saine alimentation (voir le chapitre Thérapie nutritionnelle, p. S64 pour des recommandations particulières en matière d'alimentation);
 - de l'activité physique régulière [catégorie D, consensus] (voir le chapitre Activité physique et diabète, p. S54);
 - l'arrêt du tabac [catégorie C, niveau 3²⁰].
- Un traitement avec une statine doit être instauré pour réduire le risque CV chez les adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 présentant l'une des caractéristiques suivantes :
 - MCV clinique [catégorie A, niveau 1⁷⁹];
 - âge \geq 40 ans [catégorie A, niveau 1^{79,80} pour le diabète de type 2; catégorie D, consensus pour le diabète de type 1];
 - âge < 40 ans et l'une des caractéristiques suivantes :
 - durée du diabète > 15 ans et âge > 30 ans [catégorie D, consensus],
 - complications microvasculaires [catégorie D, consensus],
 - nécessité d'un traitement en fonction de la présence d'autres facteurs de risque d'après les Lignes directrices 2016 de la Société canadienne de cardiologie pour diagnostiquer et traiter la dyslipidémie⁸¹ [catégorie D, consensus].
- Chez les personnes qui n'ont pas atteint les valeurs cibles de C-LDL malgré un traitement avec une statine, un traitement associant une statine et un agent de deuxième recours peut être instauré pour atteindre les valeurs cibles et l'agent doit être choisi en fonction de l'écart entre le taux de départ du C-LDL et la valeur cible [catégorie D, consensus]. Généralement, l'ézétimibe doit être envisagé [catégorie D, consensus]. Chez les diabétiques présentant également une MCV clinique concomitante, l'ézétimibe ou l'évolocumab peut être utilisé pour réduire davantage les ÉCVM [catégorie A, niveau 1⁹² pour l'ézétimibe; catégorie A, niveau 1⁹⁵ pour l'évolocumab]; ces médicaments doivent être envisagés chez les personnes présentant une hypercholestérolémie familiale concomitante [catégorie D, consensus pour l'ézétimibe et l'inhibiteur de la PCSK9].
- Les inhibiteurs de l'ECA ou les ARA, à des doses s'étant avérées efficaces pour la protection vasculaire, doivent être employés pour réduire le risque CV chez les adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 présentant l'une des caractéristiques suivantes :
 - MCV clinique [catégorie A, niveau 1^{70,73}];
 - âge \geq 55 ans et présence d'un autre facteur de risque CV ou d'une lésion à un organe cible (albuminurie, rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche) [catégorie A, niveau 1^{70,73}];
 - complications microvasculaires [catégorie D, consensus].

À noter : Chez les femmes en âge de procréer, un traitement avec un inhibiteur de l'ECA, un ARA ou une statine ne doit être instauré que si une méthode de contraception fiable est utilisée.

- Chez les personnes présentant une MCV avérée, un traitement avec l'AAS à faible dose (81 à 162 mg) doit être instauré afin de prévenir les événements CV [catégorie B, niveau 2⁶⁶].
- L'AAS ne doit pas être utilisé systématiquement pour la prévention primaire des événements CV chez les personnes diabétiques [catégorie A, niveau 1A⁶²⁻⁶⁴]. L'AAS peut être utilisé en présence d'autres facteurs de risque CV [catégorie D, consensus].
- Le clopidogrel (75 mg) peut être employé chez les personnes présentant une intolérance à l'AAS [catégorie D, consensus].
- Chez les adultes atteints d'un diabète de type 2 et d'une MCV clinique chez qui les valeurs glycémiques cibles ne sont pas atteintes avec un ou des antihyperglycémiques actuels et dont le DFGe est supérieur à 30 mL/min/1,73 m², l'ajout d'un antihyperglycémiant dont les bienfaits CV ont été démontrés s'impose afin de réduire le risque d'ÉCVM [catégorie A, niveau 1A⁴⁷ pour l'empagliflozine; catégorie A, niveau 1A pour le liraglutide⁴⁵; catégorie C, niveau 2 pour la canagliflozine⁴⁸] (voir le chapitre Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, p. S88).

Abréviations :

C-HDL, cholestérol des lipoprotéines de haute densité; C-LDL, cholestérol des lipoprotéines de basse densité; CV, cardiovasculaire; ÉCVM, événements cardiovasculaires majeurs; HbA_{1c}, hémoglobine glycosylée; IC, intervalle de confiance; MCV, maladie cardiovasculaire; RR, risque relatif; SRAA, système rénine-angiotensine-aldostérone; TA, tension artérielle.

Autres lignes directrices pertinentes

- Objectifs du contrôle de la glycémie, p. S42
- Activité physique et diabète, p. S54
- Thérapie nutritionnelle, p. S64
- Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, p. S88
- Prise en charge du poids corporel en présence de diabète, p. S124
- Dyslipidémie, p. S178
- Traitement de l'hypertension, p. S186

Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs

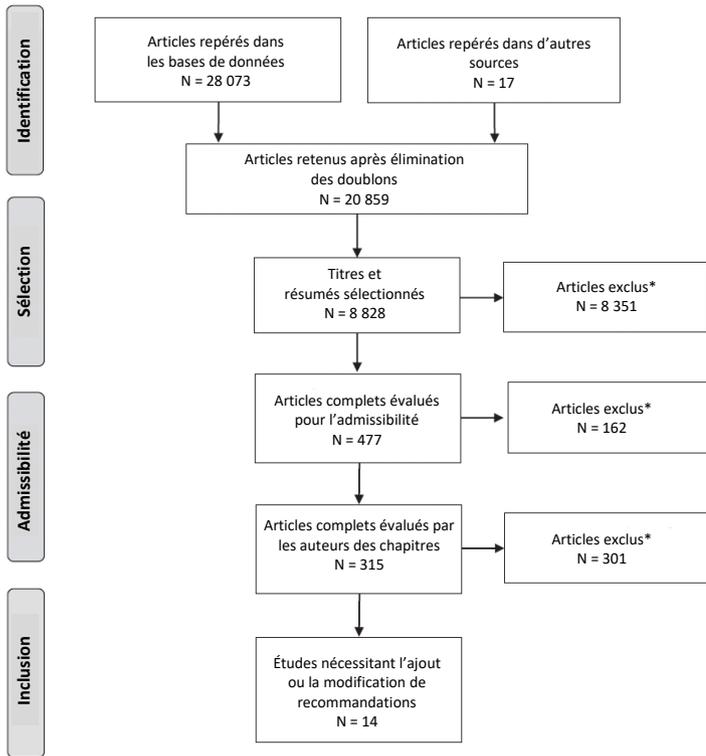
Dr Stone déclare avoir reçu des honoraires personnels des sociétés AstraZeneca, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi et Servier, sans lien avec les travaux présentés ici. Dr Houlden déclare avoir reçu des subventions des sociétés Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk et Eli Lilly, sans lien avec les travaux présentés ici. Dr Lin déclare avoir reçu des honoraires personnels des sociétés AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Eli Lilly, Merck, Sanofi, Amgen, Janssen, Novartis, Servier, Mylan et Astellas, sans lien avec les travaux présentés ici. Dr Udell agit à titre de consultant ou de conseil auprès des sociétés Amgen, Boehringer Ingelheim, Janssen, Merck, Novartis et Sanofi, a reçu un soutien à la recherche des sociétés AstraZeneca et Novartis, et a reçu des honoraires pour des conférences commanditées de la part des sociétés Boehringer Ingelheim et Janssen. Dr Verma déclare avoir reçu des subventions et des honoraires personnels des sociétés Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly et Valeant, et des frais personnels des sociétés Bayer, Janssen, Merck, Novartis, Novo Nordisk et Sanofi, sans lien avec les travaux présentés ici. Dr Verma déclare également avoir reçu des honoraires personnels de la société Abbott ainsi que des subventions et des honoraires personnels de la société Bristol Myers Squibb-Pfizer.

Références

- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-234.
- Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci*. 2001;101:671-679.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-393.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-591.
- Bittner V, Bertololet M, Barraza Felix R, et al. Comprehensive cardiovascular risk factor control improves survival: The BARI 2D trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:765-773.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: A population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29-36.
- Stock S, Drabik A, Büscher G, et al. German diabetes management programs improve quality of care and curb costs. *Health Aff (Millwood)*. 2010;29:2197-2205.
- Bergner DW, Goldberger JJ. Diabetes mellitus and sudden cardiac death: What are the data? *Cardiol J*. 2010;17:117-129.
- Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, et al. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed type 2 diabetes: Results from a United Kingdom study. *Diabet Med*. 2005;22:554-562.
- Lloyd Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113:791-798.
- Stone JA. Framing cardiovascular disease event risk prediction. *Can J Cardiol*. 2011;27:171-173.
- Fox CS, Pencina MJ, Wilson PWF, et al. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham Heart study. *Diabetes Care*. 2008;31:1582-1584.
- Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: A combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006;368:581-588.
- Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, et al. Vascular protection: A novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1512-1520.
- Long GH, Cooper AJM, Wareham NJ, et al. Healthy behavior change and cardiovascular outcomes in newly diagnosed type 2 diabetic patients: A cohort analysis of the addition-cambridge study. *Diabetes Care*. 2014;37:1712-1720.
- Tobe SW, Stone JA, Walker KM, et al. Canadian Cardiovascular Harmonized National Guidelines Endeavour (C-CHANGE): 2014 update. *CMAJ*. 2014;186:1299-1305.
- de Meirelles LR, Matsuura C, Resende Ade C, et al. Chronic exercise leads to antiaggregant, antioxidant and anti-inflammatory effects in heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:1225-1232.

18. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, et al. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 1997;20:935-942.
19. Yacoub R, Habib H, Lahdo A, et al. Association between smoking and chronic kidney disease: A case control study. *BMC Public Health*. 2010;10:731.
20. Chaturvedi N, Stevens L, Fuller JH. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? The World Health Organization Multinational Study Group. *Diabetes Care*. 1997;20:1266-1272.
21. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011;34:1228-1237.
22. Groupe de recherche Look AHEAD, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145-154.
23. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, et al. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med*. 2003;163:1440-1447.
24. Groupe de recherche de l'étude Diabetes Control and Complications, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. Groupe de recherche de l'étude Diabetes Control and Complications. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
25. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:103-117.
26. Groupe de l'étude UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
27. Groupe de l'étude UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Groupe de l'étude UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Lancet*. 1998;352:854-865.
28. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589.
29. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-2653.
30. Groupe d'étude Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-2559.
31. Groupe de collaboration ADVANCE, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572.
32. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1392-1406.
33. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-139.
34. Moritz T, Duckworth W, Abraira C. Veterans affairs diabetes trial-corrections. *N Engl J Med*. 2009;361:1024-1025.
35. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: The ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2014;37:2359-2365.
36. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295:1681-1687.
37. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: A hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA*. 2006;295:1707-1708.
38. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404:787-790.
39. Ceriello A, Ichnat MA. "Glycaemic variability": A new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabet Med*. 2010;27:862-867.
40. Lin CC, Li CI, Yang SY, et al. Variation of fasting plasma glucose: A predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med*. 2012;125:416.e9-416.e18.
41. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326.
42. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-242.
43. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-1335.
44. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-2257.
45. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
46. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
47. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
48. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.
49. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:723-732.
50. Genuth S. Should sulfonylureas remain an acceptable first-line add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? No, it's time to move on! *Diabetes Care*. 2015;38:170-175.
51. Abrahamson MJ. Should sulfonylureas remain an acceptable first-line add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? Yes, they continue to serve us well! *Diabetes Care*. 2015;38:166-169.
52. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:938-953.
53. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med*. 2016;13:e1001992.
54. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36:1304-1311.
55. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: A population-based cohort study. *CMAJ*. 2006;174:169-174.
56. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;157:601-610.
57. Angiolillo DJ, Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: Efficacy and resistance in diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:375-388.
58. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97:38-43.
59. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134-2141.
60. Soejima H, Ogawa H, Morimoto T, et al. Aspirin possibly reduces cerebrovascular events in type 2 diabetic patients with higher C-reactive protein level: Subanalysis from the JPAD trial. *J Cardiol*. 2013;62:165-170.
61. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète, Stone JA, Fitchett D, et al. « Protection vasculaire chez les personnes diabétiques ». *Can J Diabetes*. 2013;37:S100-S104.
62. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2016;164:804-813.
63. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
64. Xie M, Shan Z, Zhang Y, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: Meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS ONE*. 2014;9:e90286.
65. A study comparing cardiovascular effects of ticagrelor versus placebo in patients with type 2 diabetes mellitus (THEMIS). ClinicalTrials.gov: AstraZeneca, 2017. N° au catalogue: NCT01991795. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01991795>.
66. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860.
67. Bell AD, Roussin A, Cartier R, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2011;27:S1-S59.
68. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE steering committee. *Lancet*. 1996;348:1329-1339.
69. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2732-2740.
70. Investigateurs de l'étude Heart Outcomes Prevention Evaluation, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med*. 2000;342:145-153.
71. Investigateurs de l'étude Heart Outcomes Prevention Evaluation. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-259.
72. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: Results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J*. 2005;26:1369-1378.
73. Investigateurs de l'étude ONTARGET, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-1559.
74. Fox KM, EUROpean trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-788.
75. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis. *JAA Intern Med*. 2014;174:773-785.
76. Bangalore S, Falkner R, Toklu B, et al. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: Systematic review and metaanalysis of randomized trials. *BMJ*. 2016;352:i438.
77. Stone JA, Fitchett D, Grover S, et al. « Protection vasculaire chez les personnes diabétiques ». *Can J Diabetes*. 2013;37(suppl. 1):S100-S104.
78. Groupe de collaboration de l'étude HPS. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
79. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-2016.
80. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-696.
81. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32:1263-1282.
82. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372:2387-2397.
83. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New Engl J Med*. 2015;372:1500-1509.
84. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489-1499.
85. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
86. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: A prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 (sous presse).
87. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-419.
88. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Groupe de l'étude HOT. *Lancet*. 1998;351:1755-1762.
89. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.

**Diagramme de flux de la recherche documentaire pour le chapitre 23 :
Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques**



* Exclus pour les raisons suivantes : population, intervention/exposition, comparateur/témoins ou protocole de l'étude.

D'après : Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 6(6):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097⁸⁹.

Pour en savoir plus, visitez le site www.prisma-statement.org [en anglais seulement].