

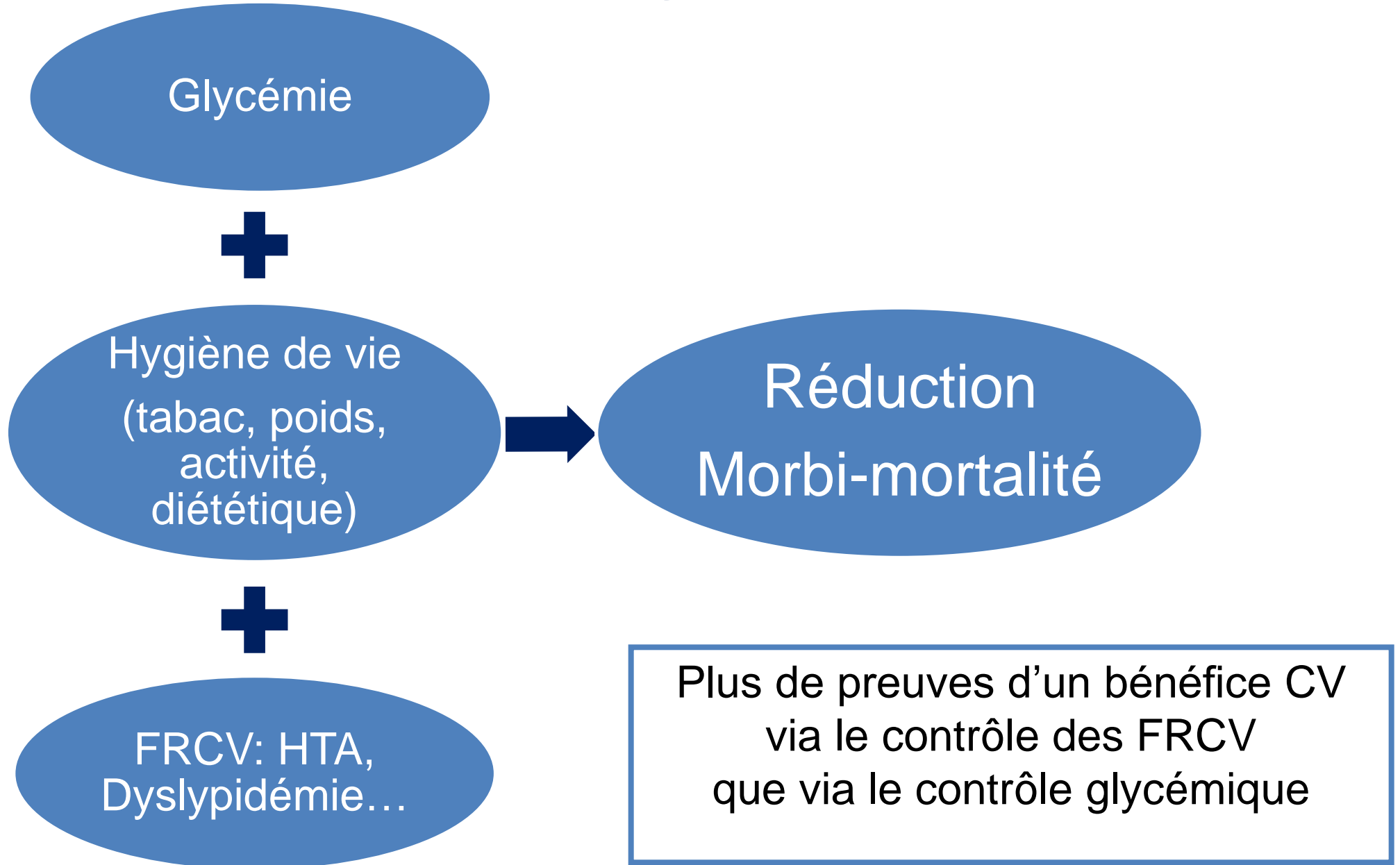
7<sup>ème</sup> Congrès National et 3<sup>ème</sup> Congrès Francophone  
de Médecine Vasculaire . Alger 21 et 22 Avril 2017

# Les artères du patient diabétique Quel hypolipémiant prescrire?



- L'hyperglycémie augmente le risque de complications micro-vasculaires<sup>1</sup>
- Le bénéfice du traitement optimal du diabète sur la survenue des lésions de microangiopathie est établi
- Controverses sur le bénéfice du traitement optimal du diabète sur la survenue des lésions macrovasculaires et de de leurs complications<sup>2,3</sup>
- La dyslipidémie = cause majeur de complications macro-vasculaires chez les patients DT2 <sup>4</sup> .

# Messages clés pour la prise en charge CV des diabétiques en 2017



# PLAN

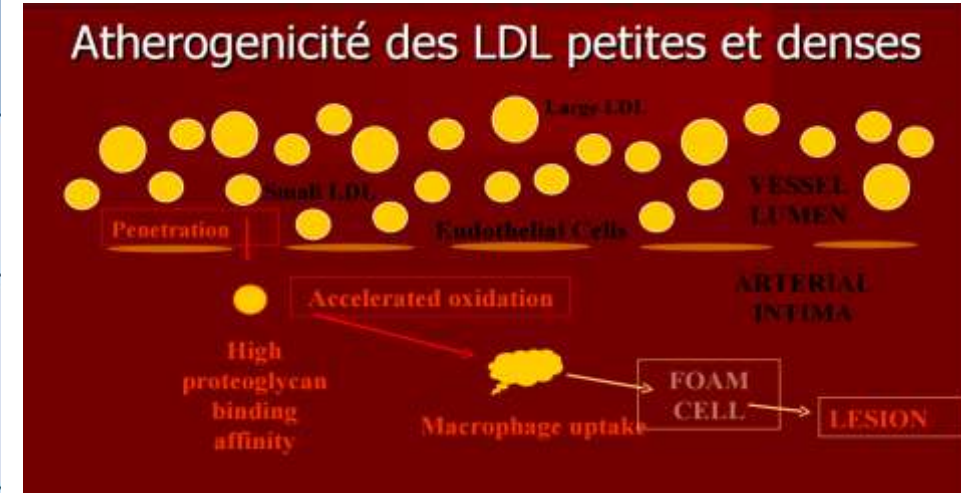
- ❖ Profil de la dyslipidémie du diabétique
- ❖ RCV du diabétique
- ❖ Réduction du RCV : EBM des traitements
- ❖ PRATIQUE: Les recommandations
- ❖ La tolérance du traitement

- ❖ Profil de la dyslipidémie du diabétique
- ❖ RCV du diabétique
- ❖ Réduction du RCV : EBM des traitements
- ❖ PRATIQUE: Les recommandations
- ❖
- ❖ La tolérance du traitement

# Profil lipidique chez le patient diabétique de type 2:

	Par rapport au reste de la population	Signification
Cholestérol total	Normal à augmenté	Voir absolument les autres fractions lipidiques
Cholestérol LDL	Souvent « moyen » (ou seulement légèrement plus élevé chez les femmes)	Mais présence de LDL petites et denses !
Cholestérol HDL	Parfois abaissé (- 9% chez les hommes et - 23% chez les femmes)	Le profil « TG élevé/ HDL bas » signe une « Dyslipidémie athérogène »
Triglycérides	Parfois augmenté (+ 50%)	

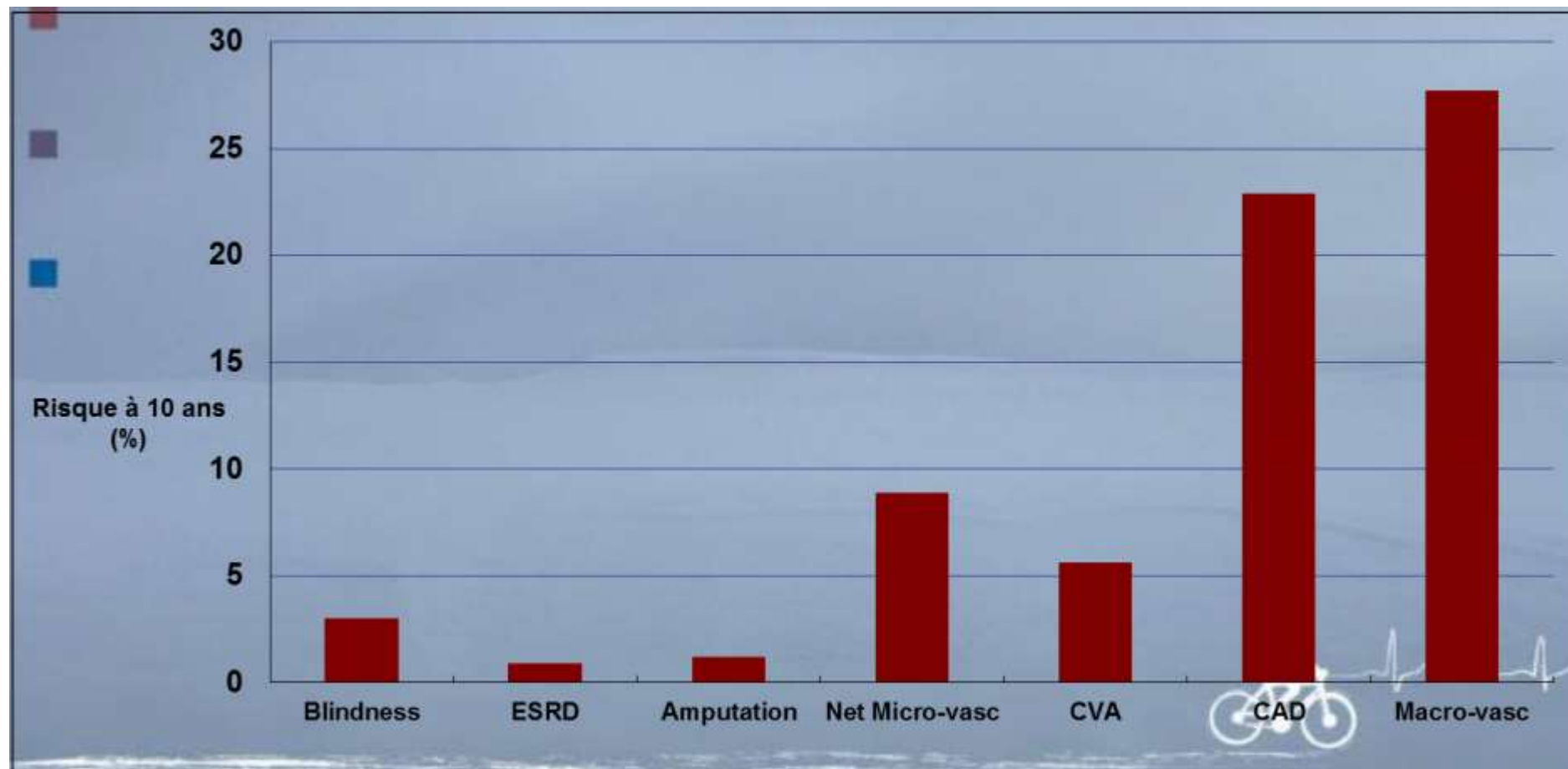
Données des 3713 patients nouvellement diagnostiqués pour un diabète dans l'étude UKPDS et leur signification clinique



Diminution du pouvoir antiathérogène des particules HDL-C

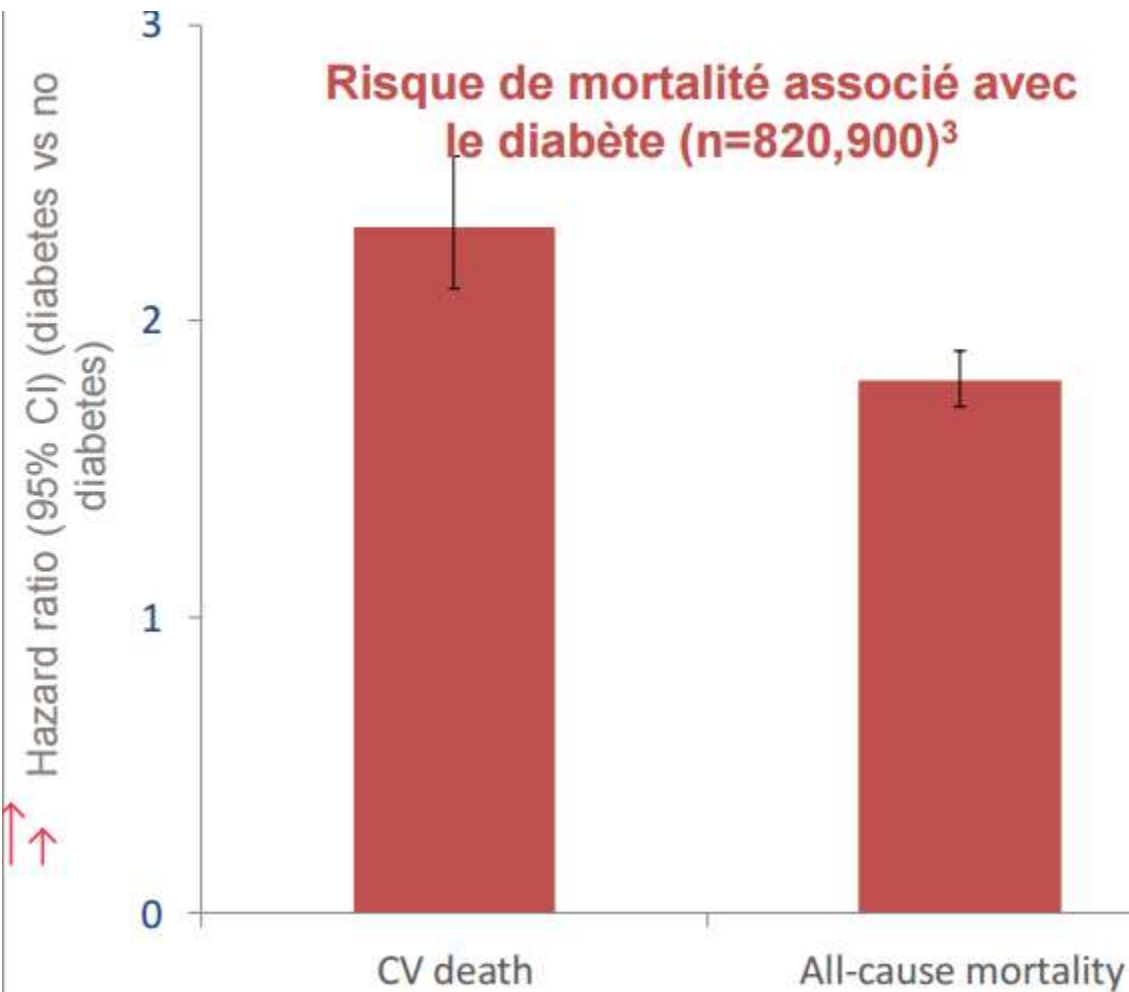
- ❖ Profil de la dyslipidémie du diabétique
- ❖ **RCV du diabétique**
- ❖ Réduction du RCV : EBM des traitements
- ❖ PRATIQUE: Les recommandations
- ❖
- ❖ La tolérance du traitement

# Le diabète: une maladie cardiovasculaire.....



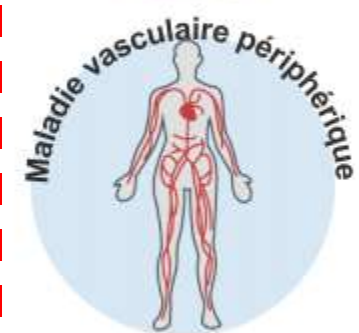
L'incidence, la prévalence et la mortalité de la maladie coronaire sont 2 à 4 plus élevées chez les diabétiques





## Mortalité DT2 : MCV 80 %\*

- 10 % par accident vasculaire cérébral.
- 15 % par autre complication cardiaque dont IC
- 40 % par coronaropathie  
Mortalité coronarienne /an = 5.4% vs 1.6% chez les patients ND



<http://www.idf.org/diabetesatlas>

<sup>3</sup>Seshasai et al. N Engl J Med 2011

USIC France: 25-30% des SCA = DS  
50 % en Afrique du Nord ( SFC/SAC)

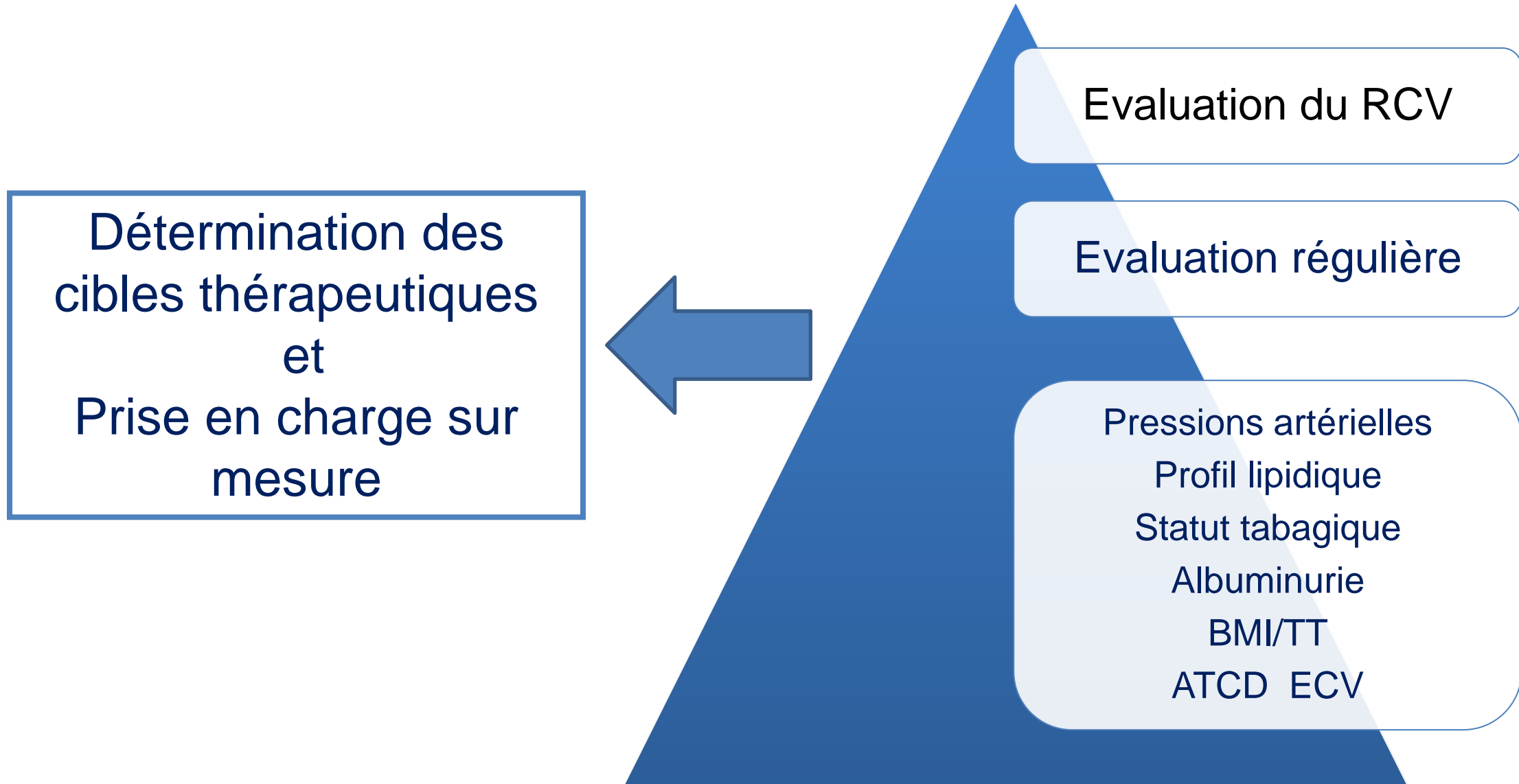
\* SFC 2017

# Le risque cardiovasculaire dans le diabète de type 2 et les bénéfices CV de diverses interventions sur le profil lipidique

Etudes	Conditions des patients	Bras de traitement	Durée (Nomb.)(% diabete)	Taux d'évènements ** Chez les patients diabétiques (D) ou non (ND)		Réduction relative
				Groupe placebo	Groupe intervention	
PREDIMED 1	Haut risque CV (mais sans maladie CV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Régime méditerranéen</li> <li>Pas de régime</li> </ul>	4,8 ans (7447) (29% diabète)	D : 5,8% ND : 3,2%	D : 5,0% ND : 2,3%	29% 33%
HPS 2	MCV ou diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simva 40</li> <li>Placebo (P)</li> </ul>	5 ans 20536 (29% diabète)	D : 25,1% ND : 25,2%	D : 20,2% ND : 19,6%	-22% NP
CARDS 3	Pas de MCV C-LDL < 160 mg/dl et TG < 600 mg/dL ET 1 FR*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atorva 10</li> <li>Placebo (P)</li> </ul>	4,7 ans (2838) (100% diabète)	D : 9%	D : 5,7%	37% (p<000,1)
ACCORD 4	MCV (40-79 ans) ou ≥ 2 FR (55-79) LDL : 80-160 mg/dL, HDL < 50(H) 55 (F)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simva + P</li> <li>Simva + fenofibrate 160 mg</li> </ul>	4,7 ans (5518) (100% diabète)	D : 11,3%	D : 10,5	8% (NS)
IMPROVE IT (27% diabète) 5	Post SCA Age ≥ 50 and et ≥ 1 CHS et C-LDL 50-125 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simva + P</li> <li>Simva + ézétimibe 10 mg</li> </ul>	6,7 ans (18144)	ND : 30,8% D : 45,5%	ND : 30,2% D : 40,0%	NP NP

1. Estruch R et al; NEJM 2013 ;368(14):1279-90./ 2. Collins R;. Lancet 2003 Jun 14;361(9374):2005-16.  
3. Colhoun HM et al.Lancet 2004.364(9435):685-96. / 4. The ACCORD Study Group. N Engl J Med 2010; 362:1563-1574  
/5.Cannon CP et al; IMPROVE-IT NEJM 2015 ;372(25):2387-97.

# Comment gérer la dyslipidémie et le RCV chez le diabétique?



# Framingham Risk Score

## Coronary Disease Risk Prediction Score Sheet for Men Based on Total Cholesterol Level

### Step 1

Age	Points
Years	
30-34	-1
35-39	0
40-44	1
45-49	2
50-54	3
55-59	4
60-64	5
65-69	6
70-74	7

### Step 2

Total Cholesterol (mg/dl)	(mmol/L)	Points
<160	<4.14	-3
160-199	4.15-5.17	0
200-239	5.18-6.21	1
240-279	6.22-7.24	2
≥280	≥7.25	3

Key	
Color	Risk
green	Very low
white	Low
yellow	Moderate
rose	High
red	Very high

### Step 3

HDL - Cholesterol (mg/dl)	(mmol/L)	Points
<35	<0.90	2
35-44	0.91-1.16	1
45-49	1.17-1.29	0
50-59	1.30-1.55	0
≥60	≥1.56	-2

### Step 4

Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)				
	<80	80-84	85-89	90-99	>100
<120	0				
120-129		0 pts			
130-139			1		
140-159				2	
>160					3 pts

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

### Step 5

Diabetes	Points
No	0
Yes	2

### Step 6

Smoker	Points
No	0
Yes	2

Risk estimates were derived from the experience of the NHLBI's Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

### Step 7 (sum from steps 1-6)

Adding up the points	
Age	_____
Total Cholesterol	_____
HDL Cholesterol	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
<b>Point Total</b>	_____

### Step 8 (determine CHD risk from point total)

Point Total	10 Yr CHD Risk
<-1	2%
0	3%
1	3%
2	4%
3	5%
4	7%
5	8%
6	10%
7	13%
8	16%
9	20%
10	25%
11	31%
12	37%
13	45%
>14	>53%

### Step 9 (compare to man of the same age)

Age (years)	Comparative Risk	
	Average 10 Yr CHD Risk	Low* 10 Yr CHD Risk
30-34	3%	2%
35-39	5%	3%
40-44	7%	4%
45-49	11%	4%
50-54	14%	6%
55-59	16%	7%
60-64	21%	9%
65-69	25%	11%
70-74	30%	14%

\*Low risk was calculated for a man the same age, normal blood pressure, total cholesterol 160-199 mg/dL, HDL cholesterol 45 mg/dL, non-smoker, no diabetes

= Evalue le risque coronarien (événements mortels ou non) à 10 ans

# Alternative = + FRCV

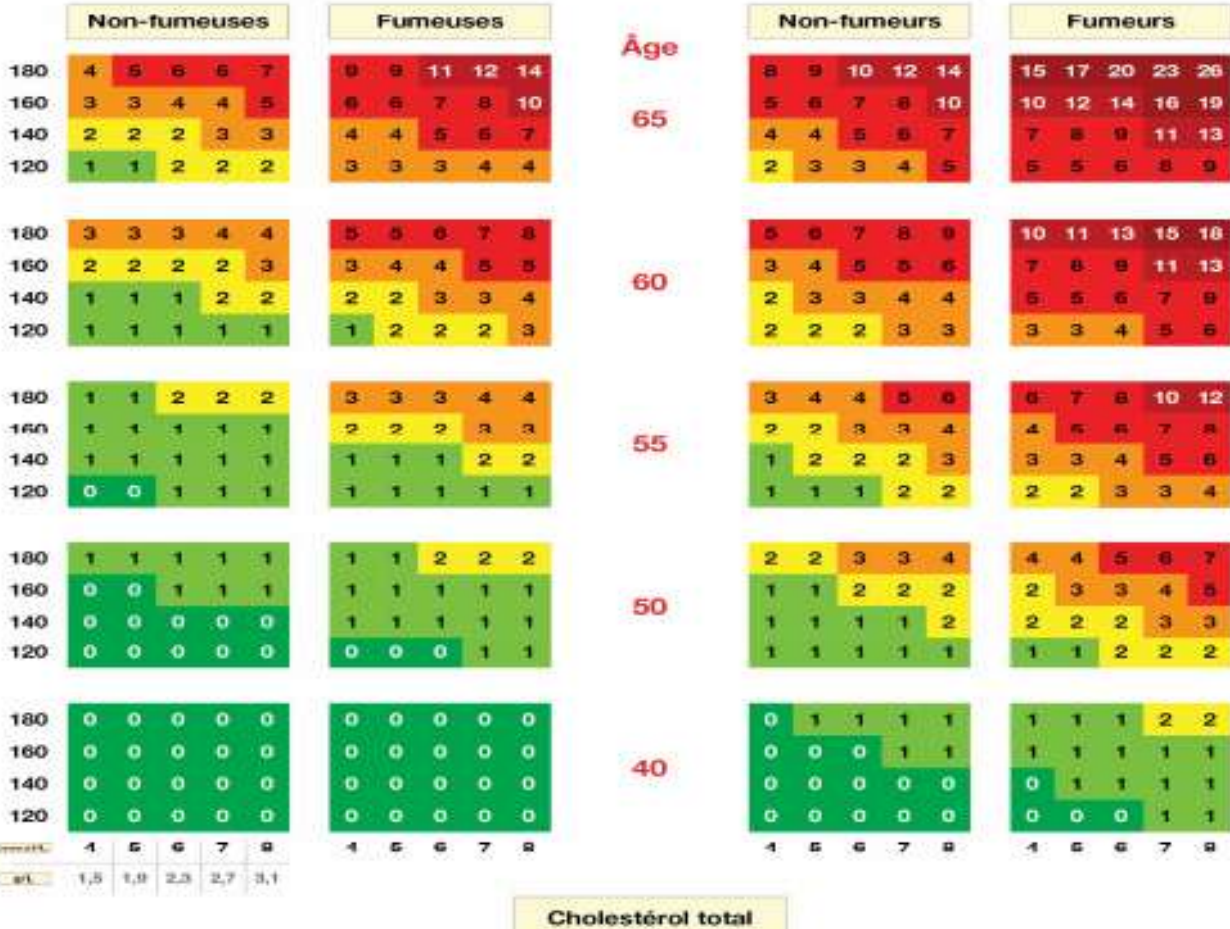
**Table de SCORE**  
 Risque à 10 ans de décès cardio-vasculaire (CV) en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 65 ans), du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et des concentrations de cholestérol total

SCORE



FEMMES

HOMMES



## Risque faible

SCORE < 1 % = 0 ou 1 FRCV.

## Risque intermédiaire

1% ≤ SCORE < 5 % = DT1, DT2 < 40 ans, 0-1 FRCV, 0 atteinte organe cible

## Risque élevé

5 % ≤ SCORE < 10 % = DT1 et DT2 < 40 ans, au moins 1 FRCV ou atteinte organe ≥ 40 ans 0 FRCV ni atteinte organe cible -- - IRC (30-60 ml/mn)

## Risque très élevé

SCORE ≥ 10 % = DT2 ou DT1 ≥ 40 ans avec au moins 2 FRCV ou une atteinte d'organe / IRC < 30 ml/l, et chez tous les patients en prévention secondaire

Evaluer le risque de décès cardiovasculaire à 10 ans.

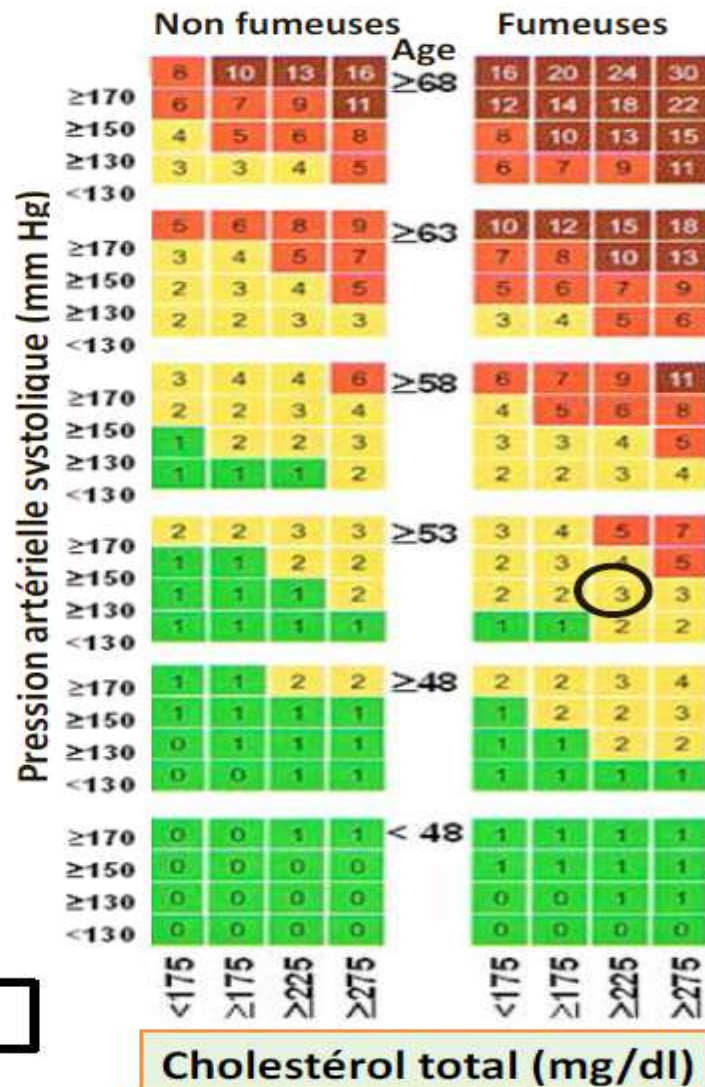
Femme diabétique 55 ans  
 Fumeuse  
 Pression art. : 140 / 80 mm Hg  
 IMC : 31 kg/m<sup>2</sup>  
 Tour de taille (TT): 94 cm  
 HbA1c : 7,2 %  
 Cholestérol total : 234 mg/dL  
 Cholestérol LDL : 141 mg/dL  
 Cholestérol HDL : 34 mg/dL  
 Triglycérides (TG) : 288 mg/dL

SCORE = 2 % X 5 (diabète)  
 X 1,8 (HDL-C =41)  
 X ... (TG ↑, TT ↑, ...)

Risque Mortalité CV ≥ 15%  
 Risque CV global ≥ 60%

**Risque très élevé**

Cible : LDL-C < 70 mg/dL



Multiplier le SCORE par les facteurs ci-dessous :

HDL-C (mg/dL)	X
30	X 1,8
40	X 1,5
45	X 1,2
55	X 1
60	X 0,8
70	X 0,7
Diabète	X
Présent	X 5
Histoire familiale	X
présent	X 1,7

**Autres facteurs**

- Trigl. > 150 mg/dL
- Tour de taille ↑
- Sédentarité
- Précarité sociale
- Plaque sténosante
- Lp(a) > 50 mg/dL

## Situations particulières

Inutile de calculer le score de risque chez les patients diabétiques ou ayant déjà eu un événement cardiovasculaire, car ils sont déjà à haut risque

En outre, seuls les patients âgés de moins de 40 ans avec un diabète de type 1 et sans facteur de risque majeur peuvent être considérés à risque faible à modéré.

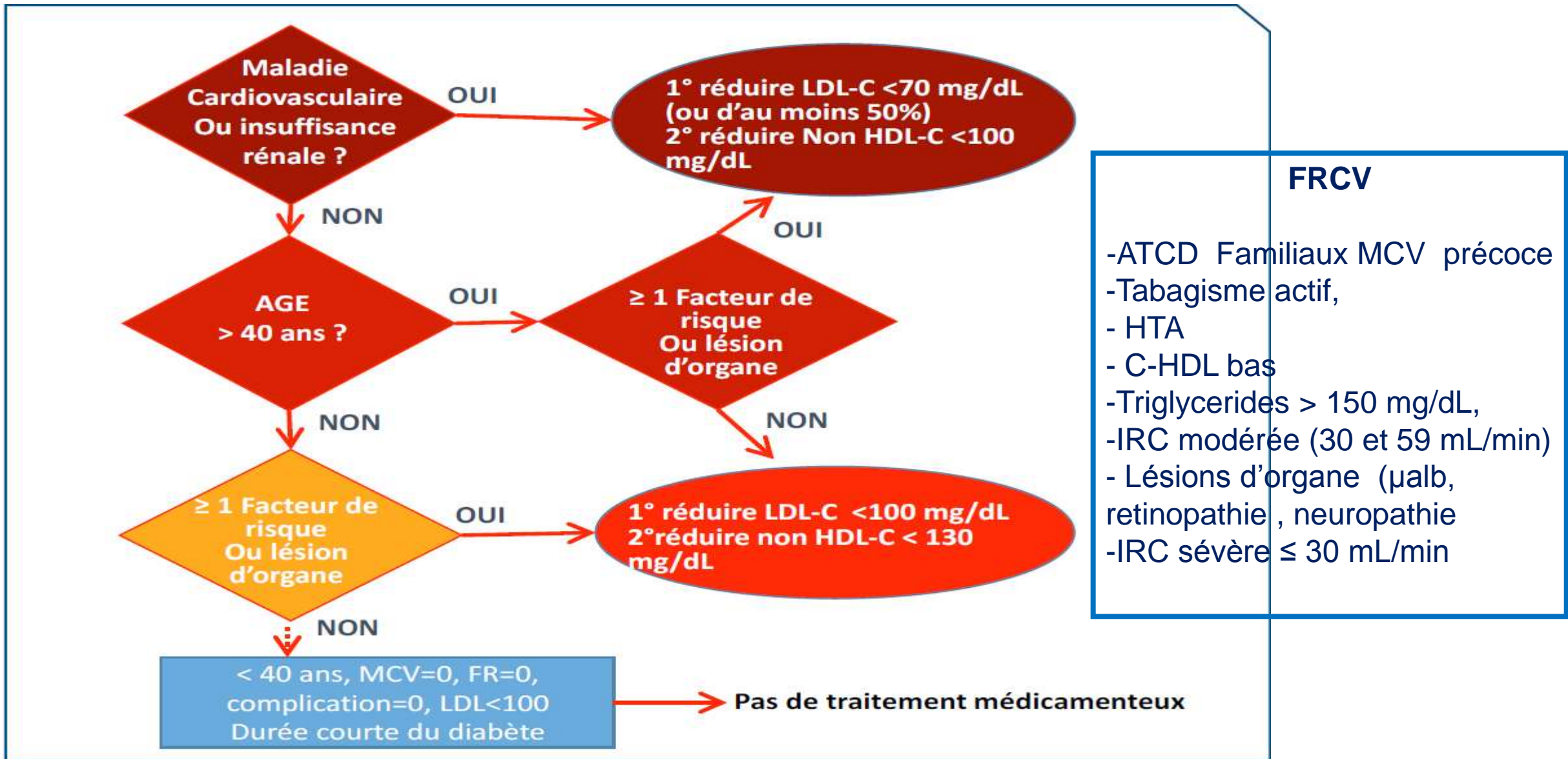
Un traitement par statine est recommandé :

- chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 à risque très élevé (*i.e.* si associé à une maladie cardiovasculaire documentée, une insuffisance rénale chronique sévère ou avec au moins un facteur de RCV et/ou une atteinte d'organe cible) avec un objectif de LDL-C < 0,7 g/L ou 1,8 mmol/L, ou une réduction de LDL-C  $\geq$  50 % si l'objectif cible ne peut être atteint ;
- chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 à risque élevé (à partir de 40 ans, sans facteur de RCV supplémentaire et sans atteinte d'organe cible) avec un objectif de LDL-C < 1 g/L ou 2,5 mmol/L ;
- chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 de moins de 40 ans s'ils sont à risque significativement élevé, dû à la présence de complications micro-vasculaires ou de multiples facteurs de risque CV.

Un traitement hypolipémiant n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 40 ans avec un diabète de type 1 et sans facteur de risque majeur.

Une intensification du traitement par statine est recommandée avant l'introduction d'une association médicamenteuse avec l'ézétimibe.

L'utilisation de médicaments pour augmenter l'HDL-C en prévention d'une maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 n'est pas recommandée.



## Définition des niveaux de risque CV et des cibles lipidiques chez les DT2



Niveau de risque cardio-vasculaire	
Faible	SCORE < 1 %
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
Élevé	5% ≤ SCORE < 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
	TA ≥ 180/110 mmHg
Très élevé	SCORE ≥ 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L) <b>≥ 50% réduction</b>
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L) <b>≥ 50% réduction</b>

**Very high-risk**

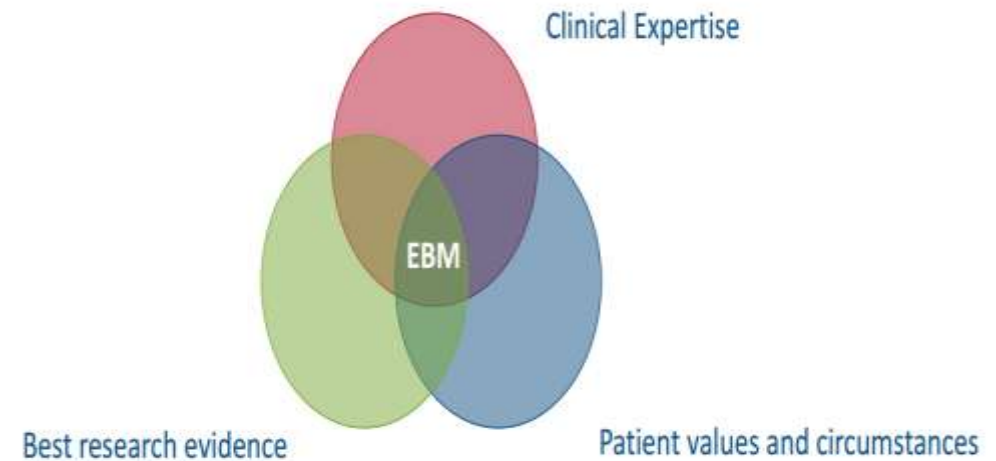
Subjects with any of the following:

inequivocal on  
VD includes  
vascularization  
tion procedures,  
n and PAD.  
D on imaging  
ronary  
and. It does NOT  
vious imaging  
dia thickness of  
such as  
k factor such  
olesterolaemia  
v/1.73 m2).  
ctors, in  
UL (>310 mg/dL)  
baemia) or  
with the  
h type 1 DM  
that may be  
L/min/1.73 m<sup>2</sup>).  
<10%.  
ars. Many middle-  
gory.

## Evaluation régulière.....

Critères	Fréquence
PA	A chaque consultation
Profil lipidique	Au moment du diagnostic et tout les 1 à 2 ans (compliance au TTT)
Statut tabagique	A chaque consultation
Albuminurie	1x/an
BMI/ TT	Au diagnostic et /an
Antécédents personnelles CV	Au diagnostic et /an
Antécédents familiaux CV	Au diagnostic et /an

- ❖ Profil de la dyslipidémie du diabétique
- ❖ RCV du diabétique
- ❖ **Réduction du RCV : EBM des traitements**
- ❖ PRATIQUE: Les recommandations
- ❖
- ❖ La tolérance du traitement



Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

\* \*STENO-2 : le plus important contributeur à la réduction des ECV= TTT hypolipémiant

**HAS**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
2017

## □ EBM des traitements diététiques.....et hygiène de vie

### « Une alimentation méditerranéenne »



A recommander		A limiter
Noisette, noix, amande $\geq 30$ g/ Jour	Fruits frais $\geq 3$ portions/ Jour	Beurre et margarine $< 1$ portion / Jour
Huile d'olive $\geq 4$ c. à s./ Jour	Végétaux $\geq 2$ portions / Jour	Soda $< 1$ verre/ Jour
Vin avec les repas (si habitude) $\sim 7$ verres/ semaine	Poisson (surtout gras), crustacés $\geq 3$ portions / semaine	Viennoiseries, sucreries, pâtisseries, $< 3$ /semaine
	Viande blanche plutôt que rouge.	Viande rouge, hachée, préparée, $< 1$ / Jour.

Etudes	Conditions des patients	Bras de traitement	Durée (Nomb.)(% diabete)	Taux d'évènements ** Chez les patients diabétiques (D) ou non (ND)		Réduction relative
				Groupe placebo	Groupe intervention	
<b>1</b> PREDIMED	Haut risque CV (mais sans maladie CV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Régime méditerranéen</li> <li>• Pas de régime</li> </ul>	4,8 ans (7447) (29% diabète)	D : 5,8% ND : 3,2%	D : 5,0% ND : 2,3%	29% * 33%

**2** Etude « ORIGIN <sup>2</sup> » (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) = pas de bénéfice de suppléments d'acides gras oméga-3 % au placebo sur les décès CV chez des patients diabétiques.

\* sans changements très significatifs du profil lipidique

1-Estruch R, Ros E, et al.; N Engl J Med 2013 Apr 4;368(14):1279-90. 19.

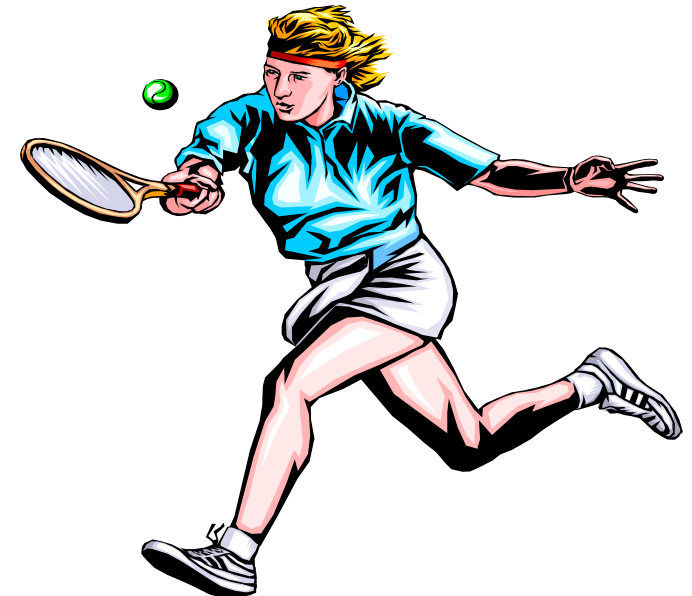
2-The ORIGIN Trial Investigators.. N Engl J Med 2012; 367:319-328.

# □ Hygiène de vie saine à tout patient diabétique.....

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
Prospective cohort study	<i>Diabetes (no information to distinguish between type 1 and type 2)</i>	5859	Median follow-up 9.4 y	Total physical activity*	CV mortality (I)	HR*** 0.51 (95% CI 0.32 to 0.81)
				Moderately active vs Inactive**	Total mortality (I)	HR*** 0.62 (95% CI 0.49 to 0.78)
				Total physical activity*	CV mortality (I)	HR*** 0.62 (95% CI 0.38 to 1.01)
				Active vs Inactive**	Total mortality (I)	HR*** 0.74 (95% CI 0.59 to 0.94)



↓ Mortalité totale, CAD, AVC



## □ EBM des traitements médicamenteux hypolipémiants.....

Les arguments les plus forts vis-à-vis de l'importance du traitement de la dyslipidémie du diabétique sont issus des essais de prévention cardiovasculaire réalisés avec les statines (++) HPS et CARDS) .....



<b>Fibrates</b>	<b>Fénofibrate</b> ( lipanthyl)/ Fénofibrate Debal( Fegenor) Bézafibrate (Befizal)/ Ciprofibrate(lipanor) Gemfibrozil(lipur)/ Clofibrate Béclofibrate/ Etofibrate
<b>Statines</b>	<b>Simvastatine</b> <b>Atorvastatine</b> <b>Fluvastatine</b> Pravastatine( Elisor, Vasten) Lovastatine/ Mévastatine Pivastatine/ <b>Rosuvastatine</b>
Acide nicotinique Probucol Tiadénol Résines échangeuses d'ions	Niacine  Cholestéramine (Questran) Colestipol
Dextrothyroxine Acides gras polyinsaturés Oméga-3 <b>Ezétimibe</b>	<u>(Maxepa)</u>  <u>Ezetrol)</u>

ApoA-1-Milano / Torcétrapid (inhib CETP)/ JTT-705 (inhib CETP) Inhibiteurs PCK29

# Efficacité de différents traitements sur le profil lipidique et la prévention CV: Statines

Etudes	C-LDL	HDL-C	TG	Non HDL-C	Réduction du risque cardiovasculaire
Statines (1)	↓↓↓	↑	↓↓	↓↓↓↓↓	Équation „- 20% pour chaque réduction de 40 mg/dl de C-LDL“ (nombreuses études ; méta-analyses CTT)
Ezetimibe (2)	↓↓	-	↓	↓↓↓	Même équation que les statines (Etude IMPROVE IT)
Fibrates (3)	↓	(↑)	↓↓↓	↓↓↓	-31% si TG élevé & HDL bas (Etude ACCORD)
Acide nicotinique (niacine)	↓↓	↑↑	↓↓↓	↓↓↓	Pas de bénéfice démontré (Etude HPS-2 THRIVE et AIM-High)

# Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis

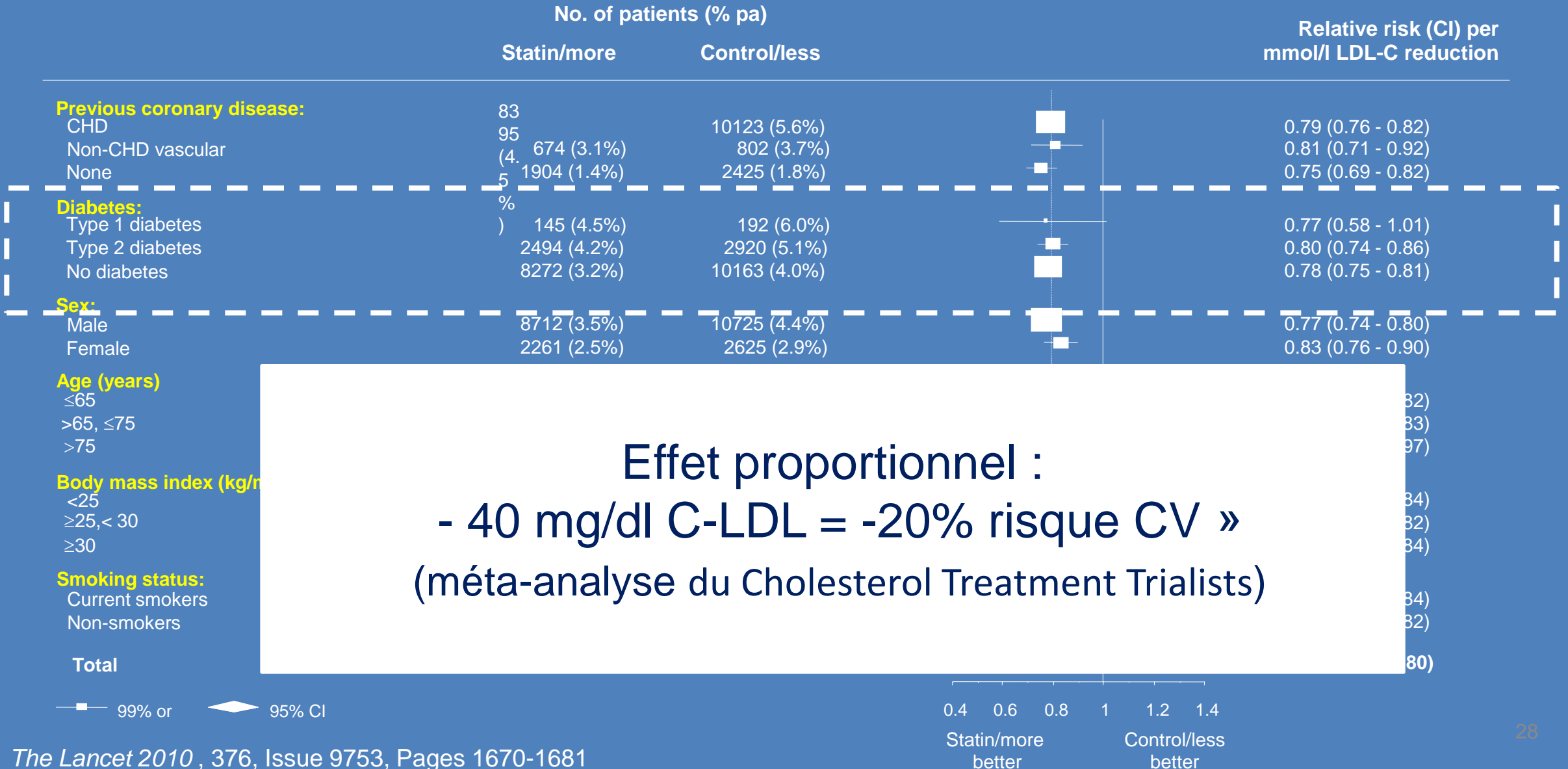
Lancet 2008

Statines      Control



- 40 mg/dl C-LDL = -20% risque CV »  
 ( méta-analyse du Cholesterol Treatment Trialists CTT)

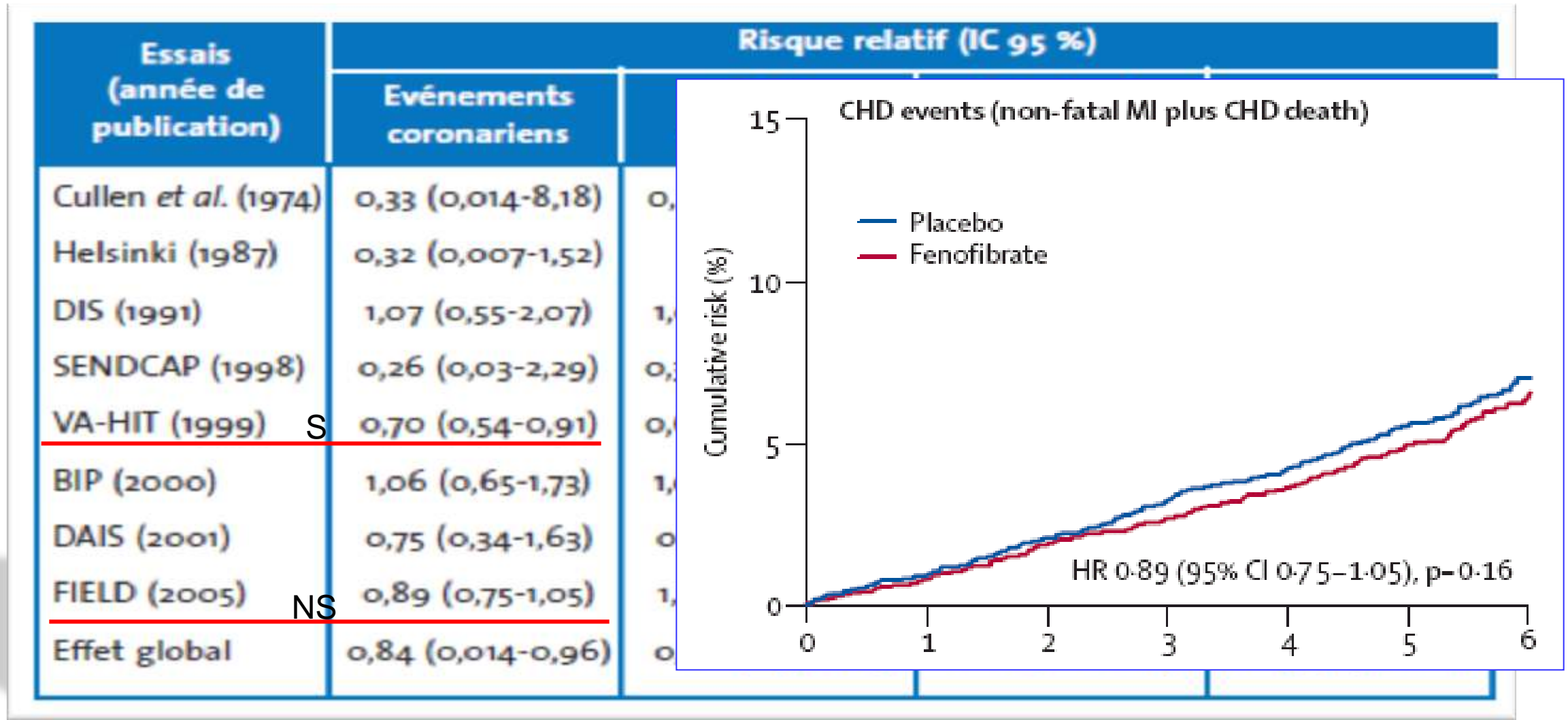
# Proportional effects on MAJOR VASCULAR EVENTS per mmol/L LDL-C reduction, by baseline prognostic factors. Statines



# Effacité de différents traitements sur le profil lipidique et la prévention CV: Fibrates

Etudes	C-LDL	HDL-C	TG	Non HDL-C	Réduction du risque cardiovasculaire
Statines (1)	↓↓↓	↑	↓↓	↓↓↓↓↓	Équation „- 20% pour chaque réduction de 40 mg/dl de C-LDL“ (nombreuses études ; méta-analyses CTT)
Ezetimibe (2)	↓↓	-	↓	↓↓↓	Même équation que les statines (Etude IMPROVE IT)
Fibrates (3)	↓	(↑)	↓↓↓	↓↓↓	-31% si TG élevé & HDL bas (Etude ACCORD)
Acide nicotinique (niacine)	↓↓	↑↑	↓↓↓	↓↓↓	Pas de bénéfice démontré (Etude HPS-2 THRIVE et AIM-High)

# Les Fibrates: Méta-analyse 8 essais DT2 ( N=12 249)



FIELD (Fénofibrate) 9 705 DT2 , bénéfique cardiovasculaire (-) suivi moyen 5 ans

# Efficacité de différents traitements sur le profil lipidique et la prévention CV: Fibrates

Etudes	Conditions des patients	Bras de traitement	Durée (Nomb.)(% diabete)	Taux d'évènements ** Chez les patients diabétiques (D) ou non (ND)		Réduction relative
				Groupe placebo	Groupe intervention	
PREDIMED	Haut risque CV (mais sans maladie CV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Régime méditerranéen</li> <li>Pas de régime</li> </ul>	4,8 ans (7447) (29% diabète)	D : 5,8% ND : 3,2%	D : 5,0% ND : 2,3%	29% 33%
HPS	MCV ou diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simva 40</li> <li>Placebo (P)</li> </ul>	5 ans 20536 (29% diabète)	D : 25,1% ND : 25,2%	D : 20,2% ND : 19,6%	-22% NP
CARDS	Pas de MCV C-LDL < 160 mg/dl et TG < 600 mg/dL ET 1 FR*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atorva 10</li> <li>Placebo (P)</li> </ul>	4,7 ans (2838) (100% diabète)	D : 9%	D : 5,7%	37% (p<000,1)
* ACCORD	MCV (40-79 ans) ou ≥ 2 FR (55-79) LDL : 80-160 mg/dL, HDL < 50(H) 55 (F)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simva + P</li> <li>Simva + fenofibrate 160 mg</li> </ul>	4,7 ans (5518) (100% diabète)	D : 11,3%	D : 10,5	8% (NS)
IMPROVE IT (27% diabète)	Post SCA Age ≥ 50 and et ≥ 1 CHS et C-LDL 50-125 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simva + P</li> <li>Simva + ézétimibe 10 mg</li> </ul>	6,7 ans (18144)	ND : 30,8% D : 45,5%	ND : 30,2% D : 40,0%	NP NP

\* Invalidation de l'intérêt clinique de combiner aux statines les fibrates.

SCA . Effet proportionnel : - 40 mg/dl C-LDL = -20% risque CV » ( méta-analyse du CTT)

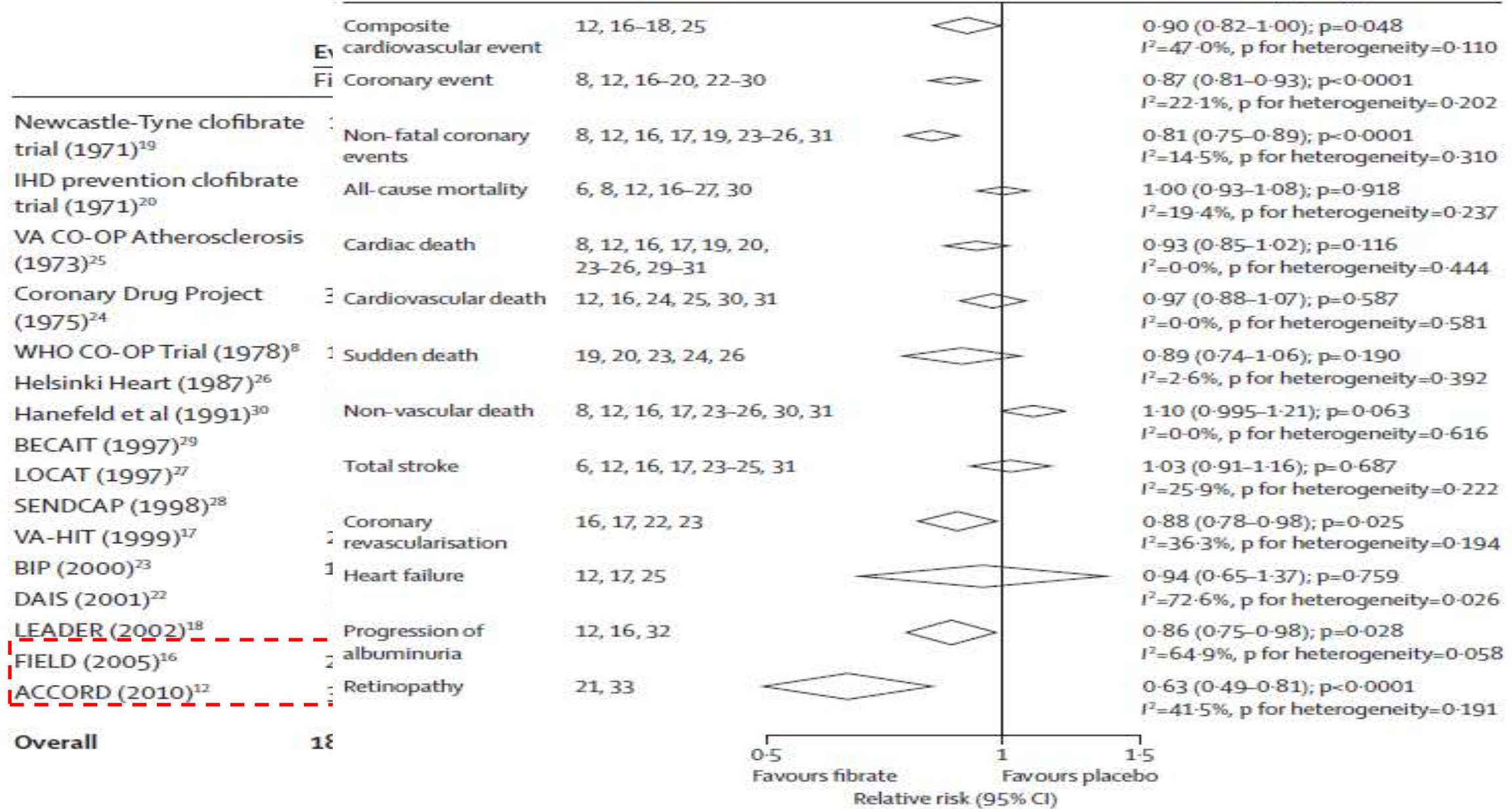


Figure 4: Summary of the relative risks of all outcomes assessed

Effet des fibrates sur le Rique événement coronarien



# Ezetimibe

Trial	Trial Design and Duration (D)	Population	Intervention	Primary Outcome	Results
SEAS <sup>104</sup>	DB RCT D = 4.4 yrs	N = 1873 M and W 45-74 yo with mild-to-moderate, asymptomatic aortic stenosis	Ezetimibe 10 mg + simvastatin 40 mg vs placebo + simvastatin	Composite of major CV events*	Ezetimibe + simvastatin-nonsignificant reduction in primary outcome ( $P = 0.59$ ); individual components did not differ significantly
SHARP <sup>105</sup>	DB RCT D = 4.9 yrs	N = 9270 M and W $\geq 40$ yo with CKD	Ezetimibe 10 mg + simvastatin 20 mg vs placebo + simvastatin	First major atherosclerotic event <sup>†</sup>	Ezetimibe + simvastatin-significant reduction in primary outcome ( $P = 0.0021$ ); nonsignificant reduction in nonfatal MI or CHD death ( $P = 0.37$ )
Kouvelos et al <sup>101</sup>	Prospective randomized open-label D = 12 mo	N = 262 M and W 41-89 yo undergoing elective vascular surgery	Rosuvastatin + ezetimibe vs rosuvastatin	First major CV event	Rosuvastatin + ezetimibe-nonsignificant reduction in primary outcome ( $P = 0.11$ ); rate of cardiovascular events was significantly reduced after the first month ( $P = 0.04$ )
IMPROVE-IT <sup>106</sup>	DB RCT D = 6 yrs	N = 18,144 M and W $\geq 50$ yo with acute coronary syndrome <sup>‡</sup> and $\geq 1$ high-risk feature <sup>§</sup>	Ezetimibe 10 mg + simvastatin 40 mg vs simvastatin	Composite of CV death, MI, admission for unstable angina, coronary revascularization, or stroke	Ezetimibe + simvastatin-significant reduction in primary outcome ( $P = 0.016$ )

Résumé des principaux essais contrôlés randomisés avec ezétimibe

# Quelles statines? Quelles doses? Quelle durée?

- **NICE:**

- Atorvastatine 20mg sans antécédents CV
- Atorvastatine 80 mg si antécédent CV

- **ADA:**

Age	Risk factors	Recommended statin dose*
<40 years	None	None
	CVD risk factor(s)**	Moderate or high
	Overt CVD***	High
40–75 years	None	Moderate
	CVD risk factors	High
	Overt CVD	High
>75 years	None	Moderate
	CVD risk factors	Moderate or high
	Overt CVD	High

Aucune statine n'est privilégiée

## Si faible risque:

Statine à dose faible ou « moyenne basse » (ex : atorvastatine entre 10 et 20 mg/j, réduction du LDL de 40 à 50 %)

## Si risque élevé:

Statine à dose « moyenne haute » ou élevée (ex : atorvastatine entre 40 et 80 mg/j, réduction du LDL de 50 à 60 %)

Atorvastatine, Pravastatine, Simvastatine les plus utilisés

*New Drug Review*

**Nonstatin Therapies for Management of Dyslipidemia:  
A Review**

Karen R. Sando, PharmD; and Michelle Knight, PharmD

*College of Pharmacy, Department of Pharmacotherapy & Translational Research, University of Florida,  
Gainesville, Florida*

**Les nouveaux hypolipidémiants  
vont-ils reproduire  
le succès des statines  
en prévention cardiovasculaire ?**

*Will new lipid lowering agents replicate the success story  
of statin in preventing cardiovascular events?*

# Niacine

Etudes CLAS, FATS, ARBITER, AIM.....

Overall

Age ≥ 65 years  
Age < 65 years

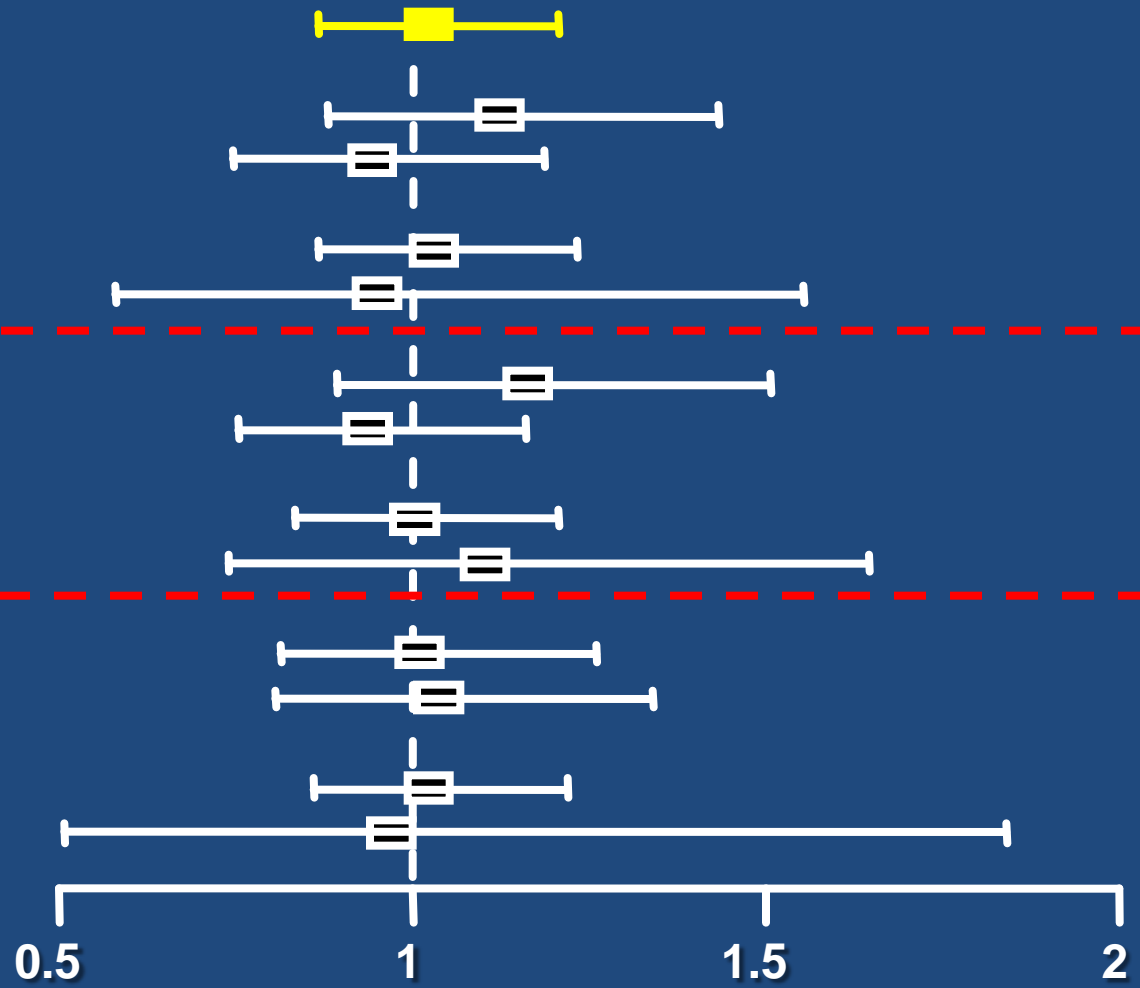
Men  
Women

Diabetes  
No Diabetes

Metabolic Syndrome  
No Metabolic Syndrome

Prior MI  
No Prior MI

ON Statin at Entry  
OFF Statin at Entry



Niacin better

Niacin worse

Etude HPS2-THRIVE ( DT2 ) , Niacine+ simvastatine = pas de bénéfice en prévention secondaire

Table II. Food and Drug Administration-approved prescription omega-3 fatty acid products.

Product	Omega-3 Content*		
	EPA	DHA	Dosing
Lovaza (omega-3-acid ethyl esters) 1 g capsule <sup>†</sup>	~0.465 g	~0.375 g	2 g (2 capsules) twice daily or 4 g (4 capsules) once daily
Vascepa (icosapent ethyl) 1 g capsule	1 g	None	2 g (2 capsules) twice daily
Epanova (omega-3 carboxylic acids) 1 g capsule	0.55 g	0.2 g	2 g (2 capsules) twice daily or 4 g (4 capsules) once daily
Omtryg (omega-3-acid ethyl esters) 1.2 g capsule	~0.465 g	~0.375 g	2.4 g (2 capsules) twice daily or 4.4 g (4 capsules) once daily

DHA = docosahexaenoic acid; EPA = eicosapentaenoic acid.

\*Data obtained from product package inserts.

<sup>†</sup>Three therapeutically equivalent generic formulations available.

## AG OMEGA-3

Table III. Summary of key randomized controlled trials with omega-3 fatty acids.

Trial	Trial Design and Duration (D)	Population	Intervention	Primary Outcome	Results
Before guideline-adjusted therapy DART <sup>13</sup>	RCT D = 2 yrs	N = 2033 M post-MI	Advice to consume fatty fish 2 servings/week vs usual care	All-cause mortality	Advice to consume fatty fish: 29% reduction in 2-yr all-cause mortality; no difference in reinfarction plus death from IHD
GISSI-Prevenzione <sup>14</sup>	Multicenter Open-label Random allocation D = 3.5 yrs	N = 11,324 M and W post-MI	882 mg/day EPA+DHA daily vs vitamin E 300 mg/day vs both vs none	Composite of death, nonfatal MI, and stroke	Treatment with EPA+DHA but not vitamin E: reduction in primary outcome by 10% in 2-way factorial analysis (P = 0.048) and 15% in the 4-way factorial analysis (P = 0.023)
DART 2 <sup>15</sup>	RCT Factorial design D = 3-9 yrs	N = 3114 M < 70 yo with angina	Advice to consume fatty fish 2 servings/week vs usual care	All-cause mortality, risk of cardiac death and sudden cardiac death	Advice to consume fatty fish: no significant effect on all-cause mortality; higher risk of cardiac death (P = 0.47) and sudden cardiac death (P = 0.025)
JELIS <sup>16</sup>	Randomized open-label blinded D = 5 yrs	N = 18,645 M and W with TC ≥ 6.5 mmol/L	1800 mg/day EPA + statin vs statin alone	Composite of major coronary events <sup>†</sup>	EPA: 19% RRR in primary outcome (P = 0.011)
GISSI-HF <sup>17</sup>	DB RCT multicenter D = 3.9 yrs	N = 6975 M and W ≥ 18 yo with chronic HF <sup>‡</sup>	882 mg/day EPA+DHA vs placebo	All-cause mortality and mortality or admission for CV reasons	EPA+DHA: 1.8% risk reduction for all-cause mortality and 2.3% for mortality or admission for CV reasons (NNT = 56 and 44, respectively)

(continued)

Table VI. Summary of key randomized controlled trials with CETP inhibitors.

Study	Patient Population	Duration	Treatment Groups	Change in Primary Outcome	Change in HDL-C	Change in LDL-C
Torcetrapib RADIANCE-1 <sup>110</sup> N = 850	18-70 yo with heterozygous FH	24 mo	ATOR + TOR vs ATOR + placebo	No significant difference in CIMT between groups	↑ 51.6% vs ATOR mono	↓ 20.5% vs ATOR mono
RADIANCE-2 <sup>118</sup> N = 683	18-70 yo with TG > 150 mg/dL and elevated LDL-C	24 mo	ATOR + TOR vs ATOR + placebo	No significant difference in rate of change in CIMT between groups	↑ 63.4% vs ATOR mono	↓ 17.7% vs ATOR mono
ILLUSTRATE <sup>112</sup> N = 910	18-75 yo with evidence of stenosis	24 mo	ATOR + TOR vs ATOR + placebo	No significant difference in change of atheroma volume between groups	↑ 61% vs ATOR mono	↓ 20% vs ATOR mono
ILLUSTRATE <sup>112</sup> N = 15,017	18-75 yo with history of CVD	24 mo	ATOR + TOR vs ATOR + placebo	No significant difference in risk of major CV events due to increased risk of major CV events with ATOR + TOR	↑ 45% vs ATOR mono	↓ 10% vs ATOR mono
Torcetrapib DAL-PLAQUE <sup>111</sup> N = 130	18-75 yo with CHD or high risk of CHD	24 mo	DAL vs placebo	No increase in plaque progression or inflammation in vessel wall with DAL vs placebo	↑ 26.9% vs placebo	↓ 7.2% vs placebo
Dal-VESEL <sup>112</sup> N = 476	18-75 yo with CHD or CHD risk-equivalent; HDL < 50 mg/dL on statin or EZE with LDL-C < 100 mg/dL	36 wks	DAL vs placebo (background therapy of statin or EZE)	No significant difference in flow-mediated dilatation between groups	↑ 31% vs placebo	No significant change

(continued)

**Inhibiteurs CETP**

**les preuves s'accumulent pour renvoyer le HDL-C au simple rôle de marqueur plutôt que de celui d'acteur des maladies CV**

## Inhibiteurs de PCSK9

- Anticorps monoclonaux

(Evolocumab (Repatha®) et alirocumab (Praluent®))

- Diminuent jusqu'à 60 % le taux de LDL-c

- Leur effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.

= « Dans l'attente des résultats des essais cliniques en cours, les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 ne peuvent avoir de place dans la stratégie thérapeutique »

La PCSK9 dégrade le récepteur au LDL-c..... Augmentation des taux circulants du LDL

- ❖ Profil de la dyslipidémie du diabétique
- ❖ RCV du diabétique
- ❖ Réduction du RCV : EBM des traitements
- ❖ **PRATIQUE: Les recommandations**
- ❖ La tolérance du traitement





## 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)



FICHE MÉMO

Principales dyslipidémies :  
stratégies de prise en charge

Available online at

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com/en

Diabetes & Metabolism xxx (2016) xxx–xxx

Position Statement

Consensus statement on the management of dyslipidemia

Working group commissioned by the the French Society of Endocrinology and the French Society of Diabetes (SFD), The New French Society of Atherosclerosis

F. Bonnet<sup>b</sup>, B. Bouhanick<sup>c</sup>, E. Bruckert<sup>d</sup>, B. Cariou<sup>e</sup>, S. Charron<sup>f</sup>,  
P. Moulin<sup>f,\*</sup>, R. Valéro<sup>a</sup>, B. Vergès<sup>g,h</sup>

## Cardiovascular Diabetology



Original investigation

**Dyslipidemia treatment of patients with diabetes mellitus in a US managed care plan: a retrospective database analysis**

Peter P Toth<sup>\*1,2,3</sup>, Victoria Zarotsky<sup>4</sup>, Jane M Sullivan<sup>4</sup> and Dave Laitinen<sup>5</sup>

Address: <sup>1</sup>Sterling Rock Falls Clinic, Sterling, IL, USA, <sup>2</sup>University of Illinois College of Medicine, Peoria, Illinois, USA, <sup>3</sup>Southern Illinois University School of Medicine, Springfield, Illinois, USA, <sup>4</sup>3 Innovus, Eden Prairie, Minnesota, USA and <sup>5</sup>Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA

Open Access



# Nouveautés et confirmations

## Recommandations 2016\*/ Recommandations 2011\*\*

<b>Prédiction du risque</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Utiliser la charte SCORE (C) et nuancer le risque selon la présence d'autres facteurs (C) comme le taux de HDL-Cholestérol et les antécédents familiaux.</li><li>- En Belgique, on utilise la charte Belge (C) et des multiplicateurs pour le HDL-C (N)</li></ul>
<b>Planification des cibles</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. D'abord « cibler » le LDL-C (C) sur base d'une « théorie du cholestérol LDL » qui s'est vue confirmée (N)<ul style="list-style-type: none"><li>- Si risque très élevé : réduire le LDL-C sous 70 mg/dL (C) et réduire d'au moins 50% même chez les patients dont le taux de LDL-C est entre 70-145 (N).</li><li>- Si risque élevé : réduire le LDL-C sous 100 mg/dL (C) et réduire d'au moins 50% même chez les patients dont le taux de LDL-C est entre 100-200 (N).</li><li>- Si risque modéré : réduire le LDL-C sous 115 g/dL (C)</li></ul></li><li>2. Ensuite, « cibler » le non HDL-C (C) plutôt que les taux de triglycérides (C) ou de HDL-C qui s révèle être un marqueur plus qu'un acteur (N)<ul style="list-style-type: none"><li>- Si risque très élevé : réduire le non HDL-C sous 100 mg/dL (C)</li><li>- Si risque élevé : réduire le non HDL-C sous 130 mg/dL (C)</li><li>- Si risque modéré : réduire le non HDL-C sous 145 mg/dL (C)</li></ul></li></ol>
<b>Prescription</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Conseil diététique d'abord (C)</li><li>- Statine en première ligne (C) et renforcement de l'intérêt d'associer l'ézétimibe à la statine pour atteindre les cibles de cholestérol (LDL-C) (N)</li><li>- Combinaison à un fibrate ou à acide gras oméga-3 à fortes doses pour corriger plus avant le taux de cholestérol non HDL (non HDL-C)</li></ul>

➤ Les dernières recommandations de 2016 s'alignent assez bien sur celles de 2011 répétant l'importance de corriger d'abord le cholestérol LDL en utilisant en première ligne les statines.

➤ **Nouveautés:**

- Une meilleure précision dans la définition des cibles pour le cholestérol LDL chez les patients à très haut risque
- Des objectifs cibles secondaires de non-HDL-C  $< 1,0$  et  $< 1,3$  g/L sont recommandés chez les patients à risque respectivement très élevé ou élevé.
- Affirmation de l'intérêt de l'ezetimibe comme médicament non-statinique efficace et recommandé en association avec les statines (à dose maximale tolérée (IMPROVE-IT))
- Arrivée des traitements par anticorps anti-PCSK9.

Statines en prévention primaire ou secondaire pour réduire le RCV :

- chez tous les patients diabétiques de type 2 ou 1  $> 40$  ans
- envisageables également chez les DT2 et DT1  $< 40$  ans si RCV élevé (organe, au moins 2 FRCV)

L'utilisation de médicaments qui augmentent le HDL-C en cas de diabète de type 2 non recommandée

# Situations particulières

## Diabète

Il n'est pas nécessaire d'évaluer le risque CV chez les patients diabétiques au moyen de l'outil SCORE car ils sont considérés à risque CV élevé, voire très élevé en présence d'au moins un facteur de risque concomitant ou d'une atteinte des organes cibles.

En outre, seuls les patients âgés de moins de 40 ans avec un diabète de type 1 et sans facteur de risque majeur peuvent être considérés à risque faible à modéré.

Un traitement par statine est recommandé :

- chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 à risque très élevé (*i.e.* si associé à une maladie cardiovasculaire documentée, une insuffisance rénale chronique sévère ou avec au moins un facteur de RCV et/ou une atteinte d'organe cible) avec un objectif de LDL-C < 0,7 g/L ou 1,8 mmol/L, ou une réduction de LDL-C  $\geq$  50 % si l'objectif cible ne peut être atteint ;
- chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 à risque élevé (à partir de 40 ans, sans facteur de RCV supplémentaire et sans atteinte d'organe cible) avec un objectif de LDL-C < 1 g/L ou 2,5 mmol/L ;
- chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 de moins de 40 ans s'ils sont à risque significativement élevé, dû à la présence de complications micro-vasculaires ou de multiples facteurs de risque CV.

- \* Un traitement hypolipémiant n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 40 ans avec un diabète de type 1 et sans facteur de risque majeur.
- \* Une intensification du traitement par statine est recommandée avant l'introduction d'une association médicamenteuse avec l'ézétimibe.
- \* L'utilisation de médicaments pour augmenter l'HDL-C en prévention d'une maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 n'est pas recommandée.

## Profil de la dyslipidémie du diabétique

- ❖ RCV du diabétique
- ❖ Réduction du RCV : EBM des traitements
- ❖ PRATIQUE: Les recommandations
- ❖ **La tolérance du traitement**

# Un procès à charge est fait aux statines.....

## Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials

Naveed Sattar, David Preiss, Heather M Murray, Paul Welsh, Brendan M Buckley, Anton JM de Craen, Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, John J McMuray, Dilys J Freeman, JWouter Jukema, Peter W Macfarlane, Chris J Packard, David J Scott, Rudi G Westendorp, James Shepherd



**M. de Lorgeril**  
Laboratoire cœur & nutrition, TIMC-IMAG, Université Joseph-Fourier, CNRS UMR 5525, Faculté de médecine, Grenoble.

Statines et diabète :  
mauvaise science  
ou mauvaise médecine ?

Statins in diabetics:  
Poor science, bad medicine!



Available online at  
ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com

Diabetes & Metabolism 37 (2011) 139–143



Original article

## Statin therapy and cataract in type 2 diabetes

M.P. Hermans<sup>a,\*</sup>, S.A. Ahn<sup>b</sup>, M.F. Rousse<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service d'endocrinologie et nutrition, cliniques universitaires St-Luc, avenue Hippocrate

<sup>b</sup> Département de cardiologie, cliniques universitaires St-Luc, université catholique de Louvain, avenue Hippocrate 10, 1200 Brussels, Belgium

# Statins and Cognitive Side Effects What Cardiologists Need to Know

Carlos Rojas-Fernandez, BSc (Pharm), PharmD<sup>a,b,c,\*</sup>,  
Zain Hudani, BPharm, MSc Candidate<sup>d</sup>,  
Vera Bittner, MD, MSPH, FNLA<sup>e</sup>

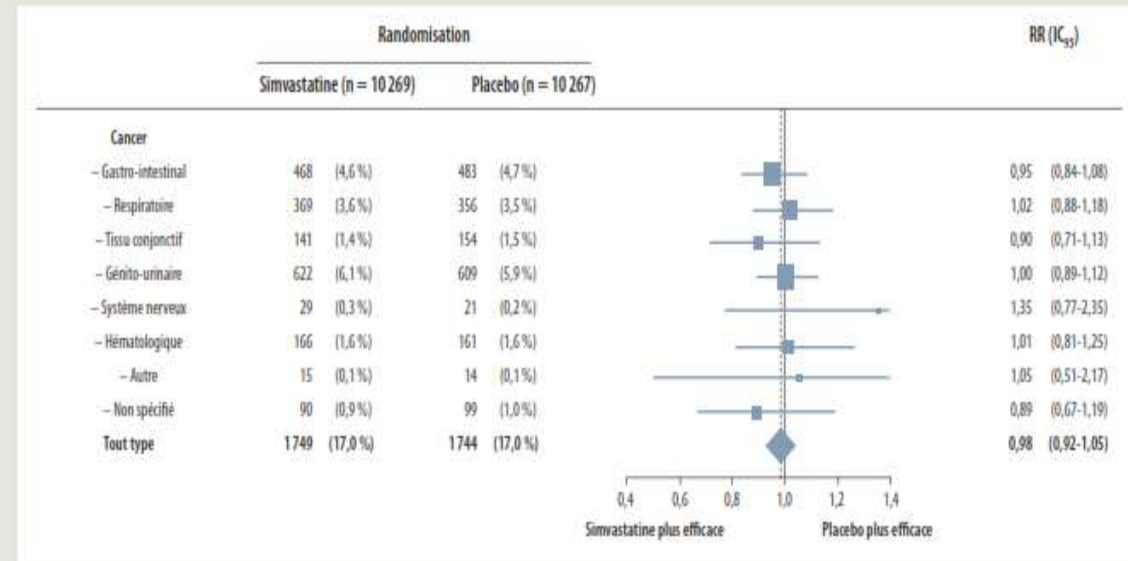
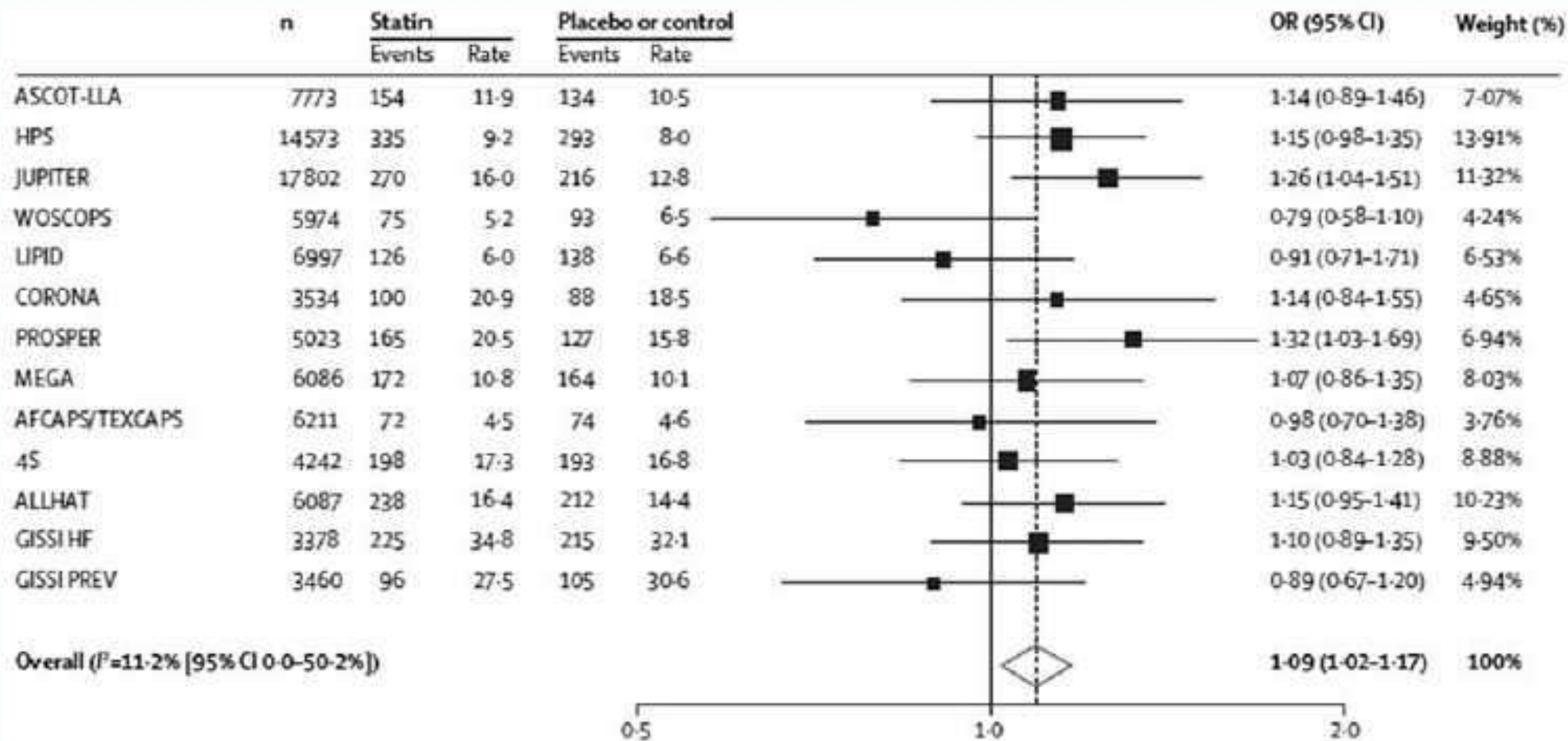


Schéma. Statines et risque de cancer. Suivi à 11 ans dans l'étude HPS (d'après [1]).



# EFFETS DES ANTI-DYSLIPIDÉMIANTS SUR LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

✓ Diverses méta-analyses (l'une d'elle incluant un quart de millions de d'individus traités par statine dans 135 études randomisées) = une majoration de 9 % du risque de diabète

= une augmentation du risque de diabète de 9 % (pour une diminution de 0,77g/l de LDL-C pendant 5 ans),

= un très faible risque

En diminuant le taux de LDL-C de 0,77g/l chez 10.000 patients à haut risque CV pendant 5 ans, les statines permettent d'éviter 1440 accidents CV majeurs (IDM, AVC)

✓ Corrélation aux données de tolérance au glucose, obésité, hypertension et existence d'une hypertriglycéduémie à jeun)

✓ Chez les patients diabétiques de longue durée, l'effet des statines sur le contrôle glycémique semble par ailleurs très faible et peu important cliniquement.

✓ L'acide nicotinique accélère aussi l'apparition de diabète de novo (1,8% vs 0.9 % )

✓ l'ezetimibe et les fibrates ne modifient pas l'homéostasie glucidique.



# CONCLUSION

## Meilleur ennemi du patient diabétique

- ✓ La dyslipidémie est fréquente.
- ✓ Profil particulièrement athérogène
- ✓ Sa prise en charge est primordiale et nécessite une identification précise du RCV et des cibles thérapeutiques ( + LDL-c puis Non HDL-c)
- ✓ Les statines demeurent les médicaments de choix dans la prévention CV
- ✓ Ezétimibe affirme son rôle dans la réduction des cibles LDL en association aux statines
- ✓ Les associations et les nouvelles molécules restent encore à valider.....