

# RECOMMANDATIONS DANS LE TRAITEMENT DES DYSLIPIDÉMIES CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES: UN CHOIX RAISONNÉ ?

O.S. Descamps

Chez les patients diabétiques, même devant un profil lipidique d'apparence banal, un traitement hypolipémiant médicamenteux est presque toujours indispensable. Ce traitement doit d'abord viser à atteindre la cible de cholestérol LDL (<70 mg/dL ou < 100 mg/dl selon les antécédents de maladie cardiaque ou rénale, l'âge ou la présence de facteurs de risque) via la prescription d'une statine avec ou sans ézetimibe. Après cela, il faut considérer la possibilité d'ajouter un fibraté ou un supplément d'acides gras omega-3 chez les patients dont les taux de triglycérides restent élevés en visant comme cible le taux de cholestérol non-HDL (<100 mg/dL ou < 130 mg/dl selon l'âge ou la présence de facteurs de risque).

Alors que l'hyperglycémie augmente le risque de complications micro-vasculaires, la dyslipidémie est une cause majeure de complications macro-vasculaires chez les patients avec un diabète de type 2 (1). Ainsi donc, en plus d'un contrôle optimal de l'hyperglycémie et de l'hypertension, un traitement intensif du profil lipidique est recommandé (2). Cet article passe en revue le profil lipidique et le risque cardiovasculaire ainsi que les moyens de les corriger.

## UN PROFIL LIPIDIQUE SOUVENT PEU ÉLOQUENT

Le diabète de Type 2 n'est pas souvent associé à un taux élevé de cholestérol total ou de cholestérol LDL (C-LDL). Par contre (Tableau 1), il s'associe souvent à un taux élevé de triglycérides et d'un taux bas de cholestérol HDL (C-HDL) (3, 4).

**Recommendations for management of dyslipidemia in diabetic patients: a well-reasoned choice?**

In diabetic patients, lipid-lowering drug therapy is almost always necessary, even when the lipid profile is seemingly unremarkable. This treatment is primarily aimed at reaching the target LDL cholesterol level (<70 mg/dL or <100 mg/dL, depending on prior cardiac or renal diseases, age, or concomitant risk factors) by prescribing a statin, with or without ezetimibe. Thereafter, adding a fibrate or including omega-3 fatty acid supplementation should be considered in patients whose triglyceride levels remain high, so as to target non-HDL cholesterol (<100 mg/dL or <130 mg/dL, depending on age or concomitant risk factors).

### KEYWORDS

Cholesterol, cardiovascular disease, cardiovascular prevention, guidelines, statin, ezetimibe, diabetes, adherence

**Tableau 1. Profil lipidique habituel 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

**MOTS-CLÉS** ► Cholestérol, maladie cardiovasculaire, prévention cardiovasculaire, recommandations, statine, ezetimibe, diabète, adhérence

Ce profil « TG élevé/HDL bas » (appelé aussi « dyslipidémie athérogène ») signe aussi la présence au sein des lipoprotéines LDL, de particules plus petites et plus denses (non mesurables par un laboratoire de routine), facilement oxydables et donc hautement athérogènes.

## UN RISQUE CARDIOVASCULAIRE SOUVENT TRÈS ÉLEVÉ

Les maladies cardiovasculaires représentent 80 % des causes de mortalité chez nos patients diabétiques de type 2. Le taux de mortalité coronarienne par an est estimé à 5.4% contre 1.6% chez les patients non diabétiques. Un patient diabétique est en terme de risque de maladie coronarienne, équivalent à un patient coronarien (5, 6). La présence d'un diabète augmente le risque coronarien (premier évènement ou récurrence) d'un facteur 2 à 3 (7, 8). Ce pronostic sévère s'observe même chez des patients dont le suivi est scrupuleux comme ceux qui participent à des études cliniques (Tableau 2) avec un taux annuel de complications

CV de 1,5-5% en prévention primaire (études PREDIMED (9), CARDS (10) et HPS (11)), et de 5-8% en prévention secondaire (HPS (11), ACCORD (12, 13) et IMPROVE IT (14, 15, 6)). En prévention primaire, le risque augmente en fonction de la présence d'autres facteurs de risque tels que l'âge, la tension artérielle, le taux de C-HDL et de triglycérides. Par exemple dans l'étude ACCORD (10, 11), la présence d'une dyslipidémie athérogène (TG >200 mg/dL et C-HDL <35 mg/dl ; 17% des patients de la cohorte) s'accompagnait d'un excès de 70 % d'accidents CV (décès cardio-vasculaire, infarctus, attaque cérébrale) comparé aux autres participants (17,3 % versus 10,2%), soit un risque comparable à la présence d'un antécédent CV (17,3 % contre 18,1 %).

Cette association entre diabète et maladie coronarienne est curieusement plus importante chez la femme que chez l'homme comme si le diabète atténuait l'avantage qu'ont les femmes en terme de risque cardiovasculaire (17).

**Tableau 2. Quelques études intéressantes pour illustrer le risque cardiovasculaire dans le diabète de type 2 et les bénéfices cardiovasculaires de diverses interventions sur le profil lipidique**

Etudes	Conditions des patients	Bras de traitement	Durée (Nomb.)(% diabète)	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 + ézetimibe 10 mg</li> </ul>	6,7 ans (18144)	ND : 30,8% D : 45,5%	ND : 30,2% D : 40,0%	NP NP

MCV : maladie cardiovasculaire ; SCA : syndrome coronaire aigu ; CHS : signe de haut risque de récurrence (changement ST, troponine, diabète, antécédent d'infarctus, de maladie artérielle périphérique ou cérébrovasculaire, ou de CABG, maladie multi-vaisseaux. FR\* (dans CARDS) : rétinopathie, albuminurie, tabagisme actif ou hypertension ; NP : non publié ; NS : statistiquement non significatif.

\*\* Les critères d'évaluation sont légèrement différents (ce qui explique les différents ordres de grandeur) : PREDIMED (IM, AVC, décès cardiovasculaire) ; HPS (évènements coronaires majeurs, AVC, revascularisation) ; CARDS (IM incluant infarctus silencieux, angor instable, décès coronarien, arrêt cardiaque ressuscité et revascularisation coronaire et AVC fatal ou nonfatal) ; ACCORD (IM et AVC non fataux ou décès) ; IMPROVE IT (décès, IM, admission pour angor instable; revascularisation coronaire, AVC).

## UN RISQUE CARDIOVASCULAIRE QUI PEUT ÊTRE RÉDUIT

### EBM des traitements diététiques

L'étude PREDIMED (18) enrôlant 7447 participants à haut risque cardiovasculaire, mais sans maladie cardiovasculaire (dont 2425 étaient diabétiques) a démontré que deux types de régime méditerranéen (enrichis soit d'une litre d'huile d'olive par semaine, soit de 30 gr de noix ou amandes ou noisettes par jour) résultaient après 4,8 ans de suivi en une réduction de 30 % des événements cardiovasculaires, même s'ils ne montraient pas de changements très significatifs du profil lipidique (Tableau 2).

Par contre, on a été déçu des résultats de l'étude « ORIGIN » (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) (19), qui n'a pas montré de bénéfice de suppléments d'acides gras oméga-3 (Omacor) par rapport au placebo sur les décès CV chez des patients diabétiques. Déception qui confirme celle des dernières méta-analyses et d'autres études négatives dans d'autres populations : prévention secondaire dans ALPHA OMEGA (20), prévention primaire dans la *Risk and Prevention Study* (21), prévention de récurrence de fibrillation auriculaire dans OPERA et FORWARD. Cette absence de reproduction de bénéfices démontrés plus tôt dans l'étude GISSI (avant 1996) est sans doute liée à l'annihilation de l'effet bénéfique des oméga-3 par la prescription simultanée de statine qui s'est généralisée depuis.

Il est possible que des doses plus élevées (2-3 gr. plutôt que moins de 1 gr.), capables de réduire plus encore les taux de triglycérides, se révèlent plus efficaces.

### EBM des traitements médicamenteux hypolipémiants

Diverses études (Tableaux 2 et 3) justifient les recommandations actuelles d'utiliser les statines comme traitement de première ligne et d'y combiner l'ézétimibe pour réduire plus intensément le C-LDL et/ou un fibraté en présence de « dyslipidémie athérogène ».

L'efficacité des statines en terme de prévention cardiovasculaire dans le diabète a été démontrée dans 3 études (CARDS, ASPEN, 4D) s'adressant spécifiquement aux patients diabétiques, mais aussi dans la méta-analyse « CTT » incluant d'autres études dans lesquels une fraction des participants souffraient de diabète (4S, HPS, WOSCOP,...) : la méta-analyse du Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) (22) qui inclut les données de 18,686 diabétiques, a estimé **qu'une baisse de 40 mg/dl de C-LDL est associée à une diminution d'environ 20%** (semblables à la population non diabétique) des événements cardiovasculaires (-23% d'événements coronariens ; -17% d'accidents vasculaires cérébraux ; -20% de mortalité cardiaque), ainsi qu'une diminution de 10% de la mortalité totale sans augmentation de la mortalité non CV incluant les cancers.

**Tableau 3. Efficacité de différents traitements sur le profil lipidique et la prévention cardiovasculaire**

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)

1. La puissance des statines en terme de réduction du C-LDL varie de 30 à 50% selon le classement croissant (ils sont indiqués à partir de leur dose minimale disponible en pharmacie): pravastatine 20 mg (Pravastine®, ou générique), fluvastatine (LESCOL®) 40 mg, simvastatine 20 mg (Zocor® ou générique), atorvastatine 10 mg (Lipitor®, Totalip®, ou générique), rosuvastatine 10 mg (Crestor®). Chaque doublement de la dose s'accompagne d'une réduction supplémentaire de 5%.

2. Ezetrol® ou disponible aussi en combinaison avec la simvastatine (Inegy®) ou avec l'atorvastatine (Atozet®)

3. Sous forme de LIPANTHYL®, FENOGAL® ou fénofibrate générique. L'augmentation du taux de C-HDL par le fibraté est souvent peu importante dans le diabète.

Suite à plusieurs essais cliniques récents, on en sait plus sur l'intérêt clinique de combiner aux statines d'autres médicaments hypolipémiants comme les fibrates et l'ézétimibe. Dans l'étude **ACCORD** (12,13) chez des patients diabétiques, la combinaison d'un fibrate avec une statine (simvastatine) semblait (analyse de sous-groupes) apporter un bénéfice significatif (-31%) chez les patients diabétiques ayant une dyslipidémie athérogène (TG élevé / C-HDL bas) (12, 13) mais pas chez les patients sans cette dyslipidémie. La prise de fibrate réduisait aussi la progression des rétinopathies et le risque d'amputation (13). Dans l'étude **IMPROVE-IT** (14, 15) débutée juste après un épisode coronarien aigu, la combinaison d'ézétimibe (EZETROL®) avec la simvastatine montrait un bénéfice significatif cardio-vasculaire en parfaite cohérence avec la relation « **-40 mg/dl C-LDL = -20% risque CV** » de la méta-analyse du CTT (voir ci-dessus) : la baisse de 16 mg/dl s'accompagnait d'une réduction de 6,4% (en « intention-to-treat ») du risque. Dans les analyses de sous-groupes, le bénéfice apparaît même le plus important chez les patients diabétiques. Par contre, dans l'étude **HPS2-THRIVE** (23), une préparation d'acide nicotinique (ou niacine) et de laropirant (agent qui prévient les bouffées de chaleur causées par l'acide nicotinique

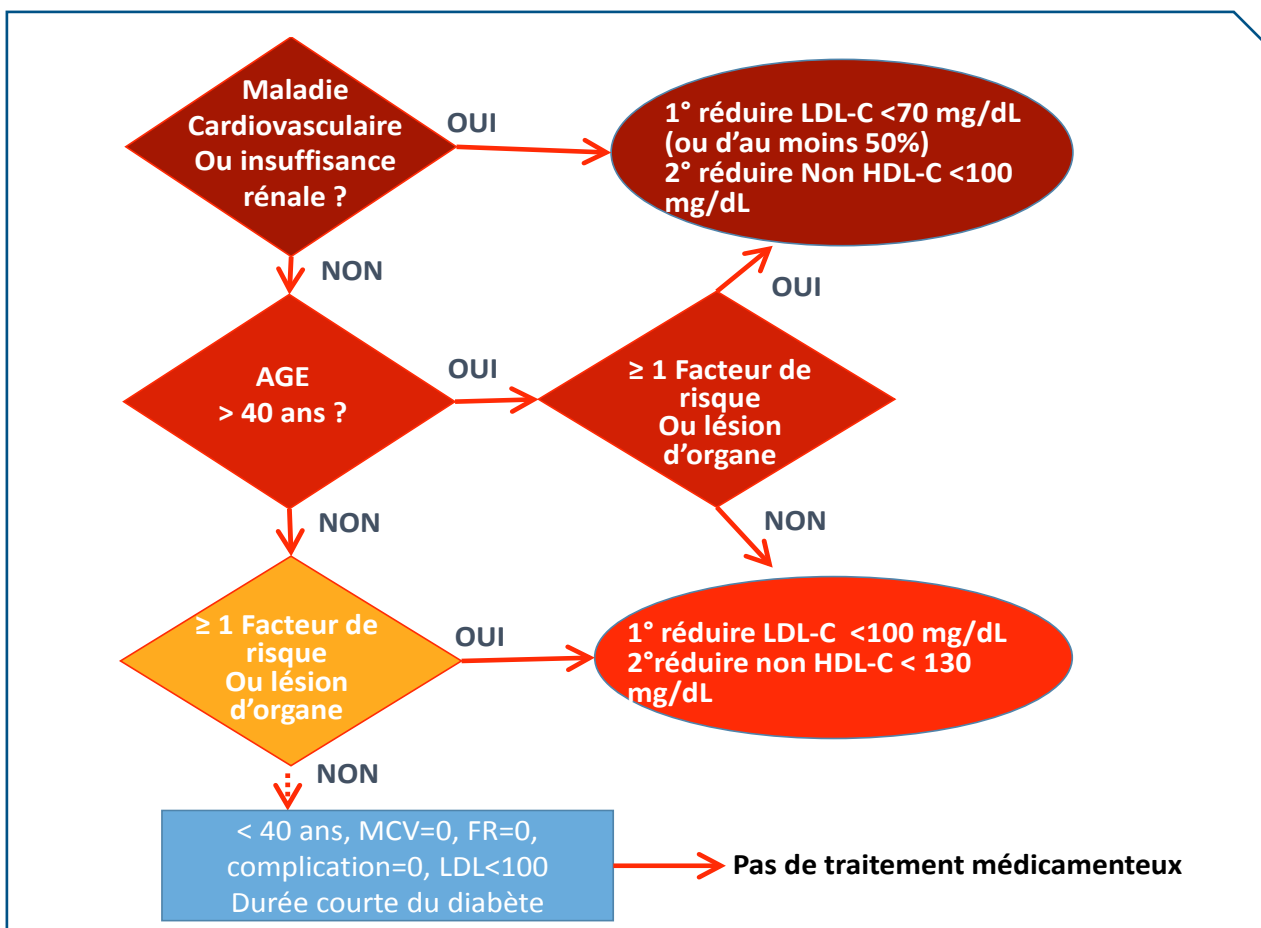
(24)) en combinaison avec la simvastatine n'a pas montré de bénéfice chez des patients en prévention secondaire (une bonne partie étaient diabétiques) et s'associait même à de nombreux effets secondaires sévères tels qu'infection et hémorragie (on ignore qui du laropirant ou de l'acide nicotinique est en cause). De tels résultats ont contribué à remettre en question l'emploi de ce traitement en prévention cardiovasculaire.

## EN PRATIQUE

La stratégie de traitement en prévention cardiovasculaire commence, comme pour la population, par **estimer le risque** afin de déterminer au préalable les **cibles lipidiques** à atteindre, ce qui va permettre de prescrire le **traitement médicamenteux le plus approprié** (en plus du traitement diététique).

### Évaluer le risque cardiovasculaire (Figure 1)

Comme pour la population générale, la présence d'antécédent personnel de maladie cardiovasculaire (cardiaque,



**Figure 1. Définition des niveaux de risque cardiovasculaire et de des cibles lipidiques chez les patients diabétiques de type 2**

FR = facteurs de risque : antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce (<50 ans chez homme ou <60 ans chez la femme), tabagisme actif, hypertension, C-HDL bas (< 40 mg/dl chez l'homme, <50 mg/dL chez la femme), triglycérides > 150 mg/dL, insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire entre 30 et 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), ....

Les « lésions d'organe » peuvent être une microalbuminurie (30-300 mg/24h), une rétinopathie ou une polyneuropathie ; elles signent la durée du diabète.

L'insuffisance rénale sévère est définie par une filtration glomérulaire ≤ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

cérébro-vasculaire, ...) ou l'existence d'une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire  $\leq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) signent **un risque cardiovasculaire très élevé** (25, 26).

En prévention primaire, tout patient diabétique de plus de 40 ans, ayant au moins un facteur de risque incontrôlable (tabagisme, hypertension, C-HDL bas, triglycérides élevés, antécédent familial prématuré, ...), ou portant déjà un marqueur d'atteinte des organes (comme, par exemple, la présence d'une microalbuminurie de 30 à 300 mg/24H), doit être aussi considéré comme un patient dont le **risque cardiovasculaire est très élevé**. En fait, parmi les patients diabétiques, ceux-ci constituent la majorité.

À l'autre extrême, une minorité de patients plus jeunes (moins de 40 ans), dont le diabète est d'apparition récente et qui n'ont aucun autre facteur de risque (pas d'hypertension, pas de tabagisme, pas d'obésité, ...), seront considérés comme des patients à risque modéré. Entre les deux, il y a encore un groupe de patients considérés à « risque cardiovasculaire élevé ».

En principe donc, pas besoin de calculer le risque sur la charte SCORE (27), puisqu'il suffit de déterminer le risque sur base des quelques éléments cités ci-dessus. Toutefois, il peut être intéressant d'essayer de quantifier ce risque, par exemple en utilisant la même table SCORE belge que pour les patients non diabétiques en prévention primaire, mais en multipliant par 5 (pour les femmes) ou par 3 (pour les hommes) le pourcentage de risque estimé (Figure 2).

### Établir des cibles lipidiques (Figure 1)

Même si le profil lipidique typique du diabète consiste en taux élevés de triglycérides et de taux bas de C-HDL avec un taux moyen de C-LDL similaire à la population générale, les études d'intervention ont bien montré le bénéfice cardiovasculaire très important de réduire le C-LDL. Ainsi pour réduire le risque CV chez les patients diabétiques de type 2, la première étape est de réduire le « **cholestérol LDL [C-LDL]** » (26). Toutefois, en plus du taux de C-LDL, il est nécessaire de corriger les autres composants lipidiques qui sont résumés dans une nouvelle notion

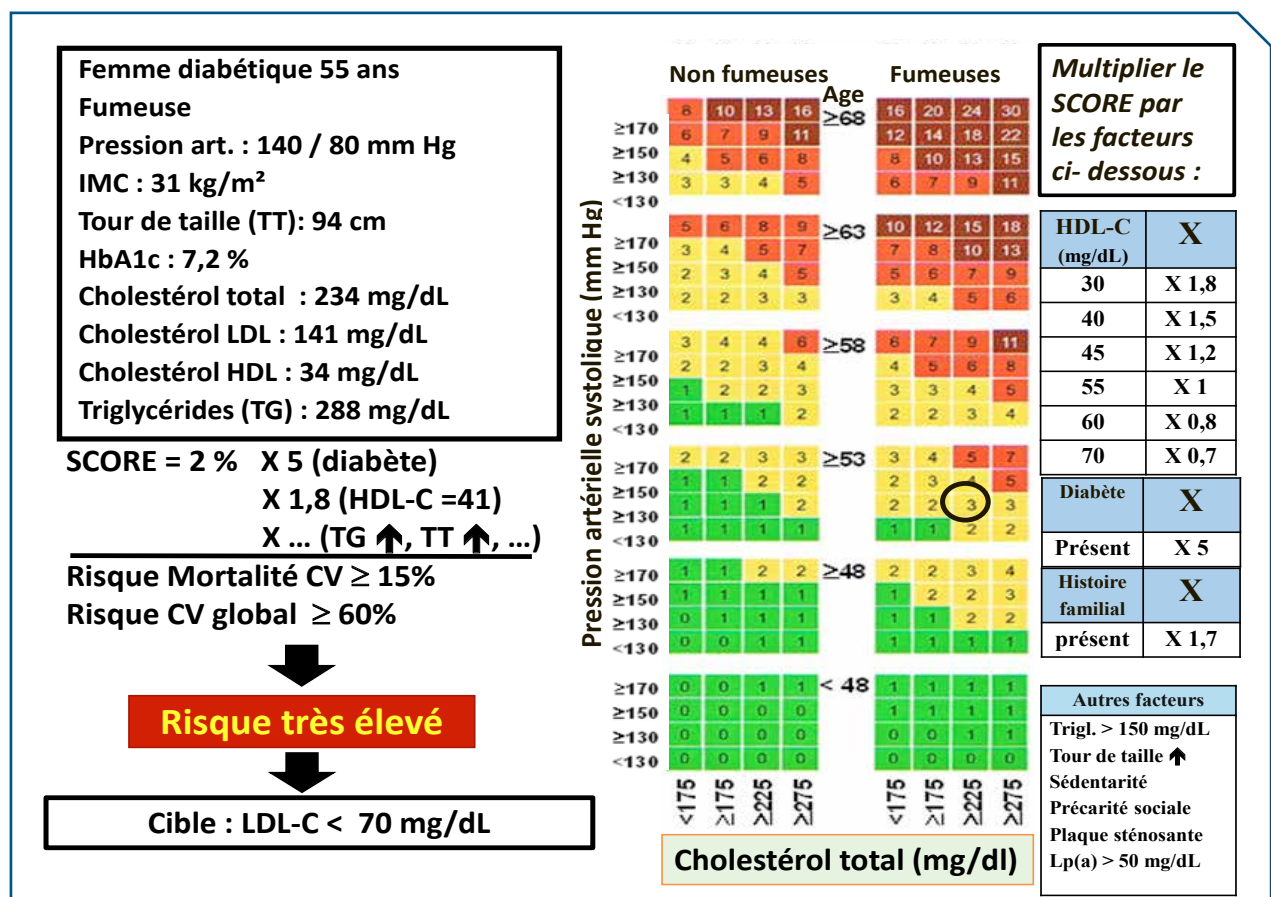


Figure 2. Se faire une idée plus précise du risque cardiovasculaire chez un patient diabétique en prévention primaire (non coronarien ou insuffisant rénal sévère).

Même si le diabète conditionne souvent un risque d'emblée « très élevé », il peut être intéressant, en pratique, de mieux préciser la valeur de ce risque selon les étapes suivantes :

- Calculer le risque de mortalité CV à 10 ans en utilisant la table belge SCORE à partir des paramètres sexe, âge, tabagisme, cholestérol (mg/dL), tension artérielle systolique (mm Hg).
- Multiplier ce risque de mortalité CV à 10 ans par un facteur multiplicatif selon le taux de C-HDL. Ici les coefficients multiplicateurs sont indiqués uniquement pour la femme. Se reporter à une publication précédente pour ceux de l'homme (Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le C-HDL, une mise à jour. Louvain Med 2013; 132 (7): 1-4).
- Étant donné le diabète, multiplier encore ce risque de mortalité CV à 10 ans par 3 si le patient est un homme ou par 5 si c'est une femme.
- Pour connaître le risque cardiovasculaire total (fatal et non fatal, encore multiplier par 4 si c'est une femme et par 3 si c'est un homme).



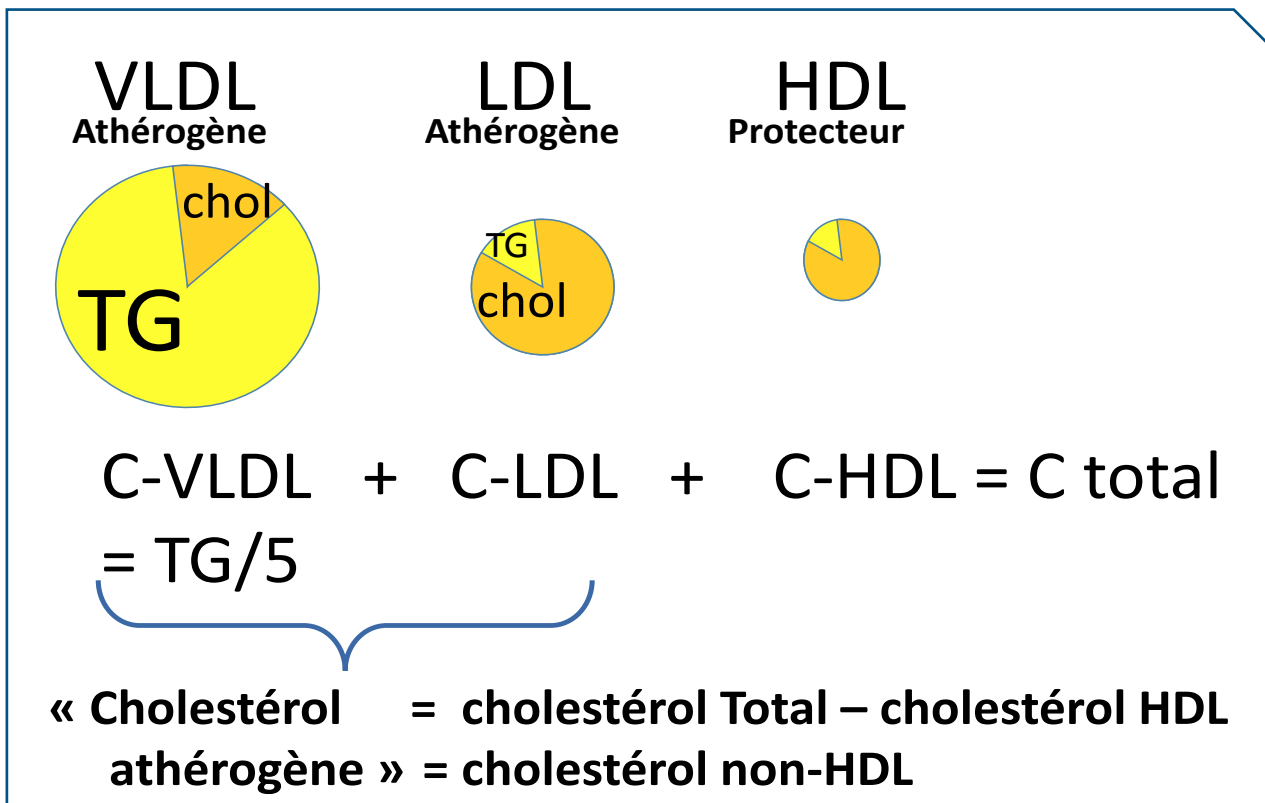


Figure 3. Notion de « cholestérol non HDL »

Le « non HDL cholestérol » est le résultat d'un simple calcul :  $\text{cholestérol non HDL} = \text{cholestérol total} - \text{HDL-C}$ . C'est aussi selon la formule de Friedewald (formule communément utilisée en laboratoire pour calculer le cholestérol LDL :  $\text{cholestérol LDL} = \text{cholestérol total} - \text{cholestérol HDL} - \text{cholestérol VLDL} (=TG/5)$ ) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol :  $\text{cholestérol-LDL} + \text{cholestérol VLDL}$ .

appelée « cholestérol **non HDL [C-non HDL]**» (26). En effet, plutôt que de viser des taux « parfaits » de TG (souvent trop variables) et de HDL-C (à peine modifiables par les traitements actuels), on propose d'utiliser le résultat d'un simple calcul : **Cholestérol non HDL-C = cholestérol total – HDL-C** qui est aussi (selon la formule de Friedewald<sup>1</sup>) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol : **cholestérol-LDL + cholestérol VLDL** ; ce dernier (C-VLDL) étant particulièrement élevé en présence d'un C-HDL bas et de TG élevés dans le diabète (Figure 3).

Chez la majorité des patients diabétiques considérés à « risque cardiovasculaire élevé », il faut idéalement maintenir le taux de **cholestérol LDL en dessous de 100 mg/dl** et le taux de **cholestérol non HDL inférieur à 130 mg/dl**. Chez ceux (la majorité) dont le risque cardiovasculaire est « très élevé », on visera un taux de **cholestérol LDL en dessous de 70 mg/dl** et un taux de **cholestérol non HDL en dessous de 100 mg/dl**. Chez des patients diabétiques cumulant en plus de leur diabète, une insuffisance rénale ou une histoire personnelle de maladie cardiovasculaire (patient diabétique coronarien), il est peut-être même nécessaire d'aller plus loin en descendant le **cholestérol LDL en dessous de 50**

**mg/dl** comme semble l'indiquer les études IMPROVE IT (14, 16).

### Prescription

Sur le plan des recommandations diététiques, on s'aligne sur les recommandations générales en matière de prévention cardiovasculaire (Tableau 4).

Au niveau médicamenteux (Tableau 3), les trois médicaments clefs sont les **statines**, les **fibrates** et **l'ézétimibe**. Leur efficacité a été clairement établie sur la prévention des maladies cardiovasculaires (voir plus haut) et leur tolérance est très bonne. Les effets secondaires sont limités à un faible pourcentage de myalgies bénignes, plus rarement les myopathies (myalgies + CPK > 10 X la normale qui très rarement conduisent à des rhabdomyolyses avec myoglobulinurie et insuffisance rénale).

Les **statines** sont le traitement de première ligne quel que soit le profil lipidique. Les statines, en plus de **réduire le cholestérol LDL** de 30 à 55% réduisent légèrement le taux de triglycérides et augmentent légèrement le taux de C-HDL (Tableau 3). Afin d'atteindre la cible prescrite de C-LDL, on devra parfois la combiner avec **l'ézétimibe** qui permet une réduction supplémentaire de 20%.

<sup>1</sup> Formule de Friedewald est communément utilisée en laboratoire pour calculer le cholestérol LDL :  $\text{cholestérol LDL} = \text{cholestérol total} - \text{cholestérol HDL} - \text{cholestérol VLDL} (=TG/5)$

**Tableau 4. Alimentation méditerranéenne**

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

Pour **réduire le cholestérol non-HDL**, on utilisera soit des traitements agissant sur le C-LDL comme les **statines** (augmenter si nécessaire le dosage ou remplacer par une statine plus forte) ou **l'ézétimibe** (Ezetrol®), soit des traitements agissant sur les taux de triglycérides et de C-HDL tels que les **fibrates** (le fénofibrate ou Lipanthyl® ou Fénogal® étant le mieux étudié) et **les acides gras omega-3** (Omacor® ou produit en vente libre) à fortes doses (2-3 gr. par jour) (28). Ces traitements réduisent aussi le taux circulant des LDL petits et denses. L'acide nicotinique ou niacine (prescription magistrale) permet aussi de réduire C-LDL, TG et aussi la lipoprotéine(a) et d'augmenter C-HDL (29), mais leur tolérance clinique est imparfaite (bouffée de chaleur

ou chatouillement cutané, flush, effets gastro-intestinaux, hyperuricémie, etc mais aussi de effets plus graves tels que l'hémorragie, ... ) et leur bénéfice n'est pas clair (voir ci-dessus).

### Remboursement (Tableau 5)

D'un point de vue pratique, le remboursement des statines ne pose pas de problème quelle que soit la statine (y compris les statines non génériques, comme la rosuvastatine ou Crestor®) et quel que soit le taux de cholestérol LDL.

**Tableau 5. Conditions de remboursement en Belgique pour les traitements hypolipémiants dans le diabète**

Statines	Ajouter de l'ézétimibe (EZE) à une statine (Trois possibilités de prescription)			Ajouter un fibrate à une statine	
	On ajoute à la statine :	On remplace la statine habituelle par :		On ajoute à la statine :	On remplace la statine habituelle par :
	Ezetrol®	Inegy® 20/10, 40/10 (SIMVA/EZE)	Atozet® 10, 20, 40, 80/10 (ATORVA/EZE)	Fénofibrate, Fenogal®, Lipanthyl®, ou autre fibrate	Pravafénix® 20/160
Chapitre I (pas de formulaire)	Chapitre IV - Contrôle a priori (formulaire)	Chapitre IV - Contrôle a priori (formulaire)	Chapitre IV - Contrôle a priori (formulaire)	Chapitre I (pas de formulaire)	Chapitre IV - Contrôle a priori (formulaire)
(Toutes statines) Quel que soit leur taux de cholestérol	Si plus de 40 ans ET C-LDL reste >100mg/dL*	Si plus de 40 ans ET C-LDL reste >100mg/dL*	Si C-LDL reste >70mg/dL	Si plus de 40 ans ET Si TG > 190 mg/dl	Si plus de 40 ans ET Si TG > 190 mg/dl

Les indications et/ou remboursements pour l'Ezetrol®, Atozet® et les fibrates ne sont donnés ici que dans le cadre du diabète et dans le cadre de la bi-thérapie en association aux statines (il existe aussi des indications/remboursement en mono-thérapie et, pour le fibrate, en bi-thérapie en association avec l'ACIPIMOX). Les remboursements INAMI sont soit en Chapitre I, c'est-à-dire remboursés sur simple prescription (le prescripteur respecte les indications de la notice scientifique, et le pharmacien délivre la spécialité pharmaceutique), soit en Chapitre IV avec contrôle a priori, où l'autorisation de remboursement ne peut être délivrée par l'assurance soins de santé obligatoire qu'après demande via un formulaire réglementaire ([www.cbip.be](http://www.cbip.be)).

\* Aussi dans Diabète type 1 si présence de micro-albuminurie

Quand une association de l'ézétimibe à la statine est nécessaire, un remboursement sur base d'un formulaire est nécessaire. Il y a alors trois options possibles. Soit on prescrit l'ézétimibe séparément (EZETROL®) que l'on ajoute à la statine, soit on remplace la statine par une combinaison fixe telle que Inegy® (avec la simvastatine) ou Atozet® (avec l'atorvastatine) (30). Les combinaisons devraient permettre d'améliorer l'adhérence au traitement. Les conditions de remboursement diffèrent avec un net avantage pour l'Atozet® où elles s'alignent parfaitement aux recommandations expliquées ci-dessus (25, 26). Ainsi alors que l'Ezetrol® ou l'Inegy® ne sont remboursés que si le taux de C-LDL est supérieur à 100 mg/dL dans le diabète (également en cas de maladie cardiovasculaire avérée), l'ATOZET® l'est déjà pour un taux de C-LDL au-dessus de 70 mg/dL, cible conseillée par les recommandations. Les conditions de remboursement de ATOZET® facilitent aussi la possibilité de substituer les autres combinaisons fixes (INEGY®) ou séparées (statine plus EZETROL®) pour lesquelles un remboursement a déjà été obtenu.

Quand une association d'un fibraté à la statine est nécessaire, un remboursement sur base d'un formulaire n'est pas nécessaire lorsque l'on prescrit le fibraté séparément. Il existe aussi une combinaison fixe tel que le Pravafenix® (fénofibrate 160 mg + pravastatine 40 mg) qui requiert un formulaire de remboursement.

## Illustration

Un cas pratique est présenté à la Figure 4. Il montre les étapes successives en justifiant l'escalade thérapeutique souvent nécessaire pour réduire suffisamment le risque qui est très élevé. Divers scénari de combinaison thérapeutique face à divers profils lipidiques sont présentés dans le Tableau 6.

## EFFETS DES ANTI-DYSLIPIDÉMIANTS SUR LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

Des études avec **les statines** telles que PROVE-IT ou JUPITER avaient montré le développement de nouveaux cas de diabète sous traitement par statines. Diverses méta-analyses (l'une d'elle incluant un quart de millions de d'individus traités par statine dans 135 études randomisées) confirment une majoration de 9 % du risque de diabète (31,32). Ceci se traduit donc par une augmentation d'un cas de diabète par 255 sujets sur quatre ans (1 % par décennie), soit un très faible risque en regard du bénéfice cardiovasculaire. Une autre méta-analyse sur les cinq études comparant régime intensif *versus* plus classique par statines (32 753 participants) a montré une augmentation de 12 % du risque de diabète sur 2-5 ans de suivi (2 % par décennie) (33).

**Tableau 6. Gestion du profil lipidique dans quelques situations cliniques**

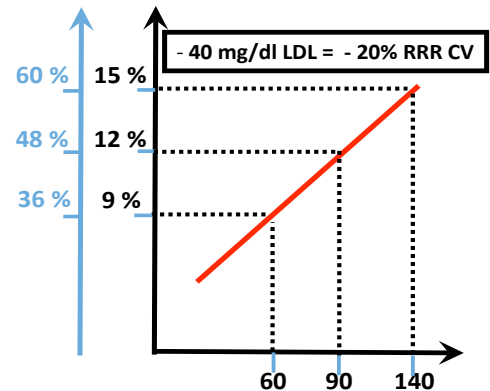
Type de profil	Cibles lipidiques LDL < 100 Non HDL < 130 (risque élevé)	Cibles lipidiques LDL < 70 Non HDL < 100 (risque très élevé)
LDL > 100 mg/dL	Statine	Statine
LDL > 100 mg/dL TG élevé, HDL bas Non HDL > 130	Statine + Fibrate	Statine + Fibrate
LDL > 160 mg/dL	Statine (+ ezetimibe)	Statine + ezetimibe
LDL > 160 mg/dL TG élevé, HDL bas Non HDL > 130	Statine (+ ezetimibe) + Fibrate	Statine + ezetimibe + Fibrate
TG > 400 mg/dl LDL non mesurable	Statine (+ ezetimibe) + Fibrate (+ Omega-3)	Statine (+ ezetimibe) + Fibrate (+ Omega-3)



Figure 4

(les taux et réduction de taux sont exprimés en mg/dL)	Start	A. R/ -35% LDL-C	B. R/ -60% LDL-C	C. R/ ↘ non HDL (de 2 façons) ↘LDL / ↘TG	
Cholestérol total	234	184	146	130	130
Cholestérol HDL	34	36	37	38	38
Triglycérides	288	253	238	228	165
Cholestérol LDL	141	97	61	46	59
Réduction du LDL		44	80	Non HDL réduit de 109 à 92 !	
RRR CV		-22%	-40%		
RA décès CV (10 ans)	15%	12%	9%		
RA CV global (10 ans)	60%	48%	36%		
NNT		9	5		

Risque CV Global à 10 ans  
Mortalité cardiovasculaire (CV) à 10 ans



RRR= réduction du risque relatif

RA = risque absolu

CV = cardiovasculaire

NNT (Number need to treat) = nombre de patients qu'il faut traiter pour gagner un évènement

Figure 4. Illustration et justification du traitement lipidique pour améliorer le risque cardiovasculaire (CV) chez le patient diabétique

À partir de la situation inquiétante de notre patiente de la figure 2 avec ses 15% de risque de mortalité et ses 60% de risque cardiovasculaire global (fatal et non fatal), nous allons examiner étape par étape le bénéfice de différents niveaux d'intervention du plus léger (par exemple simvastatine 20 mg) au plus intensif (par exemple atorvastatine 40 mg + rosuvastatine 10-20 mg + ézétimibe 10 mg + fenofibrate 145 mg ou 267 mg).

A. En **réduisant le C-LDL** de 35% (de 141 à 97 mg/dL) par un traitement léger (par exemple simvastatine 20-40 mg), on **réduit les évènements CV de manière relative** de 22% (ce chiffre est obtenu par la règle de trois à partir de la réduction de 44 mg/dL C-LDL et de la relation du CTT « -20% de risque pour -40 mg/dL de C-LDL »). Soit donc une **réduction du risque absolu (RA)** de mortalité CV de 15 à 12% et **du risque CV global (fatal et non fatal)** de 60 à 48% [obtenu en multipliant le risque de mortalité CV (SCORE) par 4 (voir figure 2)]. À partir de ces chiffres on peut estimer le « **NNT** » (**Number Need to Treat**) à 9, c'est-à-dire que 9 patients doivent être traités pendant 10 ans pour éviter la survenue d'un évènement CV mortel ou non mortel.

B. En **réduisant plus intensément le C-LDL** de 60% (de 141 à 61 mg/dL) par un traitement plus puissant (par exemple rosuvastatine 10-20 ou atorvastatine 40 en association avec l'ézétimibe), on **réduit de manière relative les évènements CV** de 40%. Soit donc une **réduction du risque absolu (RA)** de mortalité CV de 15 à 9% et **du risque CV global** de 60 à 36%. Le NNT est ici estimé à 5. On voit aussi que ne pas atteindre la cible de 70 mg/dl (mais rester à 97 mg/dL de C-LDL) chez une centaine de patients diabétiques aura pour conséquence la survenue d'évènements CV (mortalité cardiaque, Infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral, ...) chez 12 (48 - 36) patients dont 3 (12 - 9) en décéderont.

C. Dans le profil lipidique de notre patiente dans la situation B, il faut encore s'inquiéter de la présence de taux élevés de triglycérides (TG) et des taux bas de C-HDL, considérée comme athérogène et responsable d'une part du risque résiduel de mortalité CV de 9% (soit 36% de risque global) après correction du C-LDL. Toutefois, ce ne sont pas les taux de TG et de C-HDL que l'on va prendre comme cible, mais le taux de cholestérol non-HDL ! Celui-ci (166 - 34 = 132 mg/dl) dépasse les 100 mg/dl (la « cible » pour un risque très élevé) mais pourrait être réduit soit en renforçant la réduction du C-LDL (si on le peut encore, par substitution vers une statine plus puissante ou l'ajout d'ézétimibe), soit en réduisant les taux de triglycérides avec un fibrate. Dans ce derniers cas (seul possible encore ici), on peut sans doute espérer, sur base des données de l'étude ACCORD, une réduction supplémentaire de 30% du risque CV, faisant tomber le risque de mortalité de 9 à 6% et le risque CV global de 36 à 24%.

L'augmentation du risque diabétique est corrélée aux doses utilisées et à l'existence de certains facteurs préexistants (intolérance au glucose, obésité, hypertension et existence d'une hypertriglycéridémie à jeun). Il ne semble toutefois pas être associé à un plus grand risque de complication microvasculaire. Chez les patients diabétiques de longue durée, l'effet des statines sur le contrôle glycémique semble par ailleurs très faible et peu important cliniquement. En pratique, il est surtout important de conseiller le bon équilibre alimentaire et l'hygiène de vie nécessaire à l'équilibre glycémique.

Le mécanisme sous-jacent à cet effet reste inconnu. *In vitro*, les statines affectent la fonction des cellules bêta et diminuent la sensibilité à l'insuline. Plus récemment, une étude génétique de type " randomisation mendélienne " suggère une relation entre réduction constitutionnelle d'activité de l'HMG-CoA reductase (la cible des statines) et une légère augmentation du poids (~ 300 grammes) (34). Curieusement, chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale, on observe une prévalence moindre de diabète (d'autant moins que le C-LDL est plus élevé) et un risque moindre de diabète *de novo* sous statines (35). Une plus faible prévalence de diabète est également observée chez les patients avec des taux élevés de lipoprotéine(a) (36).

L'**acide nicotinique** accélère aussi l'apparition de diabète *de novo* (1,8% dans le groupe recevant niacine-laropirant-simvastatine *versus* 0,9% dans le groupe traité par simvastatine seul). Par contre, l'**ezetimibe** et les **fibrates** ne modifient pas l'homéostasie glucidique.

## CONCLUSIONS

Chez les patients diabétiques, il est important de corriger au mieux le profil lipidique même s'il semble anodin, en raison du risque athérogène particulièrement important chez ces patients.

Autant en prévention primaire que secondaire, pour réduire le risque CV chez les patients diabétiques de type II, le traitement de première ligne est la réduction du cholestérol LDL via la prescription d'une **statine**, éventuellement associée à l'**ezetimibe**. Il est souvent recommandé de réduire le cholestérol LDL en dessous de 100, voire en dessous de 70 mg/dl si le risque est très élevé (quand existent une maladie coronarienne, une insuffisance rénale d'autres facteurs de risque ou une microalbuminurie).

Malgré cela, le risque cardiovasculaire résiduel reste important chez les diabétiques de type 2. Il est en partie causé par la présence de particules LDL petites et denses, indissolubles mais que l'on peut suspecter devant la présence d'un taux élevé de triglycérides associé à un taux abaissé du C-HDL. C'est pourquoi l'association avec un **fibrate** est souvent nécessaire. On essaie alors de réduire le taux de cholestérol non-HDL (cholestérol total – cholestérol HDL) en dessous de 130 mg/dl voire en dessous de 100 mg/dl si le risque est très élevé.

## RÉFÉRENCES

1. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, *et al*. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ* 1998; 316:823-828.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, *et al*. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 1769-1818.
3. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004, 291:335-342.
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study: Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex (UKPDS 27). *Diabetes Care* 1997, 20:1683-1687.
5. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. 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* 339:229-234, 1998.
6. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005 Dec; 28(12):2901-7.
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
8. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *BMJ* 1983;287: 867-70.
9. Estruch R, Ros E, *et al*; Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, *et al*.; CARDS investigators. 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 Aug 21-27;364(9435):685-96.
11. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 Jun 14;361(9374):2005-16.
12. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-1574.

## RÉFÉRENCES

- Descamps OS, Hermans M. Quelles leçons tirer de l'étude ACCORD-Lipid (association statine et féno-fibrate) pour les patients diabétiques et dyslipidémiques ? *Louvain Med* 2010; 129 (4): 138-146.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
- Descamps OS. Implication pratique des résultats de l'étude IMPROVE-IT: l'association ézétimibe et statine en prévention cardiovasculaire. *Journal de Cardiologie* 2015. 27 (1) : 15-19.
- Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, Balligand J-L, Ducobu J, Radermecker RP, et al.; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis. Étude « IMPROVE-IT » : bénéfice de l'ajout d'ézétimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la Société Belges d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louvain Med* 2014; 133 (10): 692-701.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-78.
- Estruch R, Ros E, et al.; Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
- The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319-328.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse et coll. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *NEJM* 2010. En ligne.
- Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013 (19):1800-8.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
- HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013 May;34(17):1279-91
- Descamps OS, Hermans MP, Persu A. Renaissance de la niacine sous une nouvelle forme galénique, le TREDAPTIVE. *Louvain Med* 2009. 128, 9 : 308-318.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J* 2011;32: 1769-1818.
- Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2012;131(4): 157-165.
- Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132 (7): 1-4.
- Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012; 131 (4): 166-176.
- Descamps OS. La niacine ou acide nicotinique, une riposte du passé face aux défis modernes de la prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2009; 128, 9 : 295-307.
- Descamps OS. Atozet®, combinaison fixe d'atorvastatine et d'ézétimibe. Ce que cela va changer « From A to Z ». *Louvain Med* 2016 ;135 (1):1-11.
- Naci H, Brughts J, Andes AE. Comparative tolerability and harms of individual statins: A study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013.
- Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: a population-based study. *BMJ* 2013; DOI: 10.1136/bmj.f2610.
- Ko DT, Wijesundera HC, Jackevicius CA, et al. Diabetes and cardiovascular events in older myocardial infarction patients prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 315-22.
- Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins - mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015 Dec 15. doi: 10.1038/nrendo.2015.194.
- Parhofer KG. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Metab J* 2015 Oct;39(5):353-62.
- Descamps OS. La lipoprotéine (a) : renaissance d'un facteur de risque cardiovasculaire. *Louvain Med* 2016 ;134 (8): 349-360.

## Correspondance

**Dr. OLIVIER DESCAMPS**

Hôpital de Jolimont  
Département de Médecine Interne et Centre de Recherche  
Médicale  
Rue Ferrer 159  
B-7100 Haine Saint-Paul

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de cardiologie,  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles