



Les tables des matières sont publiées dans ScienceDirect

## Canadian Journal of Diabetes

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



Lignes directrices de pratique clinique 2018

## Dyslipidémie

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

G.B. John Mancini, M.D., FRCPC, FACC, Robert A. Hegele, M.D., FRCPC, FACP, FAHA, MACSS, FCCS,  
Lawrence A. Leiter, M.D., FRCPC, FACP, FACE, FAHA

## MESSAGES CLÉS

- Les avantages de la réduction du taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec l'administration d'une statine sont les mêmes en présence et en l'absence de diabète.
- Le principal objectif du traitement chez les diabétiques est un taux de C-LDL constamment inférieur à 2,0 mmol/L ou une réduction supérieure à 50 % par rapport à la valeur initiale. D'autres objectifs sont un taux de cholestérol non lié aux lipoprotéines de haute densité (non HDL) inférieur à 2,6 mmol/L ou un taux d'apolipoprotéine B inférieur à 0,8 g/L. L'atteinte du principal objectif peut nécessiter une intensification des interventions axées sur un mode de vie sain et la monothérapie avec une statine. Parfois, l'ajout d'un autre hypolipidémiant peut s'avérer nécessaire.

## MESSAGES CLÉS POUR LES PERSONNES DIABÉTIQUES

- La plupart des adultes diabétiques présentent un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires comme la crise cardiaque et l'accident vasculaire cérébral (AVC).
- Les personnes diabétiques sont exposées à un risque accru de maladies cardiovasculaires même si leur taux de C-LDL est « normal », et ce risque est encore plus élevé si leur taux de C-LDL est élevé.
- Les adultes diabétiques doivent subir un dosage du cholestérol une fois par année ou conformément aux indications de leur professionnel de la santé. Il peut s'avérer nécessaire de faire un dosage plus fréquent chez les personnes qui prennent un hypocholestérolémiant.
- Discutez toujours des résultats de vos dosages du cholestérol avec votre médecin ou votre infirmière praticienne et d'autres membres de votre équipe soignante.

## Introduction

Le diabète est associé à un risque élevé de maladie vasculaire (risque de 2 à 4 fois plus élevé qu'en l'absence de diabète), la maladie cardiovasculaire (MCV) étant la principale cause de décès chez les personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2<sup>1-3</sup>. En conséquence, une prise en charge énergique de tous les facteurs de risque cardiovasculaire, dont la dyslipidémie, est habituellement nécessaire chez les diabétiques<sup>4,5</sup>.

En présence de diabète de type 2, le profil lipidique le plus fréquent est une hypertriglycéridémie accompagnée d'un faible taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et d'un taux plasmatique relativement normal de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL). Toutefois, même si l'hypertriglycéridémie est légère, les particules de C-LDL sont généralement petites et denses, et peuvent être plus sensibles à l'oxydation; de plus, une hyperglycémie chronique favorise la glycation du C-LDL et on croit que ces deux processus augmentent l'athérogénicité du C-LDL.

## Tableau 1

Caractéristiques de la dyslipidémie associées au diabète de type 2 et au syndrome métabolique\*

- Taux accrus de TG et de lipoprotéines riches en TG
- Taux postprandial de TG accru
- Faible taux de C-HDL
- Faible taux d'apo A-I
- Diminution des particules HDL, HDL pré-β-1 et HDL alpha-3 de petites tailles
- Taux accrus d'apo B
- Augmentation du nombre de particules LDL
- Augmentation des particules LDL denses et de petite taille
- Taux accrus d'apo C-III
- Taux accrus de cholestérol non HDL
- Taux accrus de lipides oxydés et glycolysés

Apo, apolipoprotéine; C-HDL, cholestérol des lipoprotéines de haute densité; C-LDL, cholestérol des lipoprotéines de basse densité; HDL, lipoprotéines de haute densité; LDL, lipoprotéines de basse densité; TG, triglycérides.

\* D'après la référence<sup>8</sup>.

L'oxydation et la glycation pourraient entraîner un dysfonctionnement ou aggraver l'athérogénicité, même chez les personnes atteintes de diabète de type 1 qui présentent un bilan lipidique normal. Le risque associé à ce bilan lipidique, même lorsque le taux de C-LDL est considéré comme faible, reste très important<sup>7</sup>. Le **tableau 1** présente les caractéristiques de la dyslipidémie qui sont associées au diabète<sup>8,9</sup>; bon nombre d'entre elles sont également observées chez les personnes atteintes du syndrome métabolique<sup>10,11</sup>.

## Évaluation du risque en présence de diabète

Le chapitre sur la protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques (p.S162) présente un aperçu détaillé de l'évaluation du risque servant à orienter la décision concernant les patients qui doivent recevoir un traitement par statine. Les principes d'évaluation du risque ont aussi été présentés dans la version 2016 des lignes directrices sur la dyslipidémie de la Société canadienne de cardiologie (SCC)<sup>12,13</sup>, et nous nous sommes efforcés d'assurer une certaine uniformité avec celles-ci. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de calculer le risque réel dans la plupart des cas puisque l'instauration d'un traitement est justifiée chez les personnes diabétiques âgées de plus de 40 ans, ou de plus de 30 ans et atteintes du diabète depuis plus de 15 ans, ou présentant une maladie microvasculaire ou cardiovasculaire concomitante<sup>13</sup>.

## Dépistage

La dyslipidémie constitue un lourd fardeau pour les personnes diabétiques. Une étude transversale nationale par audit de dossiers ayant porté sur 2 473 Canadiennes et Canadiens atteints de diabète de type 2 a révélé qu'une dyslipidémie était présente dans 55 % des cas où le diagnostic de diabète remontait à deux ans.

Les déclarations de conflit d'intérêts se trouvent à la page S183.

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.jcjd.2017.10.019>

Ce pourcentage s'élevait à 66 % chez les personnes atteintes de diabète depuis 15 ans<sup>14</sup>. Il faut donc déterminer le bilan lipidique à jeun (cholestérol total [CT], C-HDL, triglycérides [TG] et C-LDL calculé) au moment du diagnostic de diabète; si un traitement n'est pas justifié, il faudra répéter l'évaluation chaque année ou selon les indications cliniques. Les tests doivent être plus fréquents chez les personnes qui reçoivent un traitement contre la dyslipidémie.

Un jeûne de plus de huit heures peut ne pas convenir chez les personnes diabétiques, surtout si elles utilisent de l'insuline basale à longue durée d'action. Bien que le taux de C-LDL non à jeun est généralement valide sauf si le taux de TG est élevé, les mesures du cholestérol non HDL (défini comme le cholestérol total [CT] moins le C-HDL) ou d'apolipoprotéine B (apo B) (voir ci-dessous) sont également valides sans jeûne et en présence d'un taux de TG anormal. En effet, les plus récentes lignes directrices de la SCC sur la prise en charge de la dyslipidémie appuient l'utilisation plus large des mesures des taux lipidiques non à jeun, et pas uniquement chez les diabétiques, sauf en cas d'anomalies connues de la triglycéridémie. Les laboratoires n'indiquent pas le taux de C-LDL si le taux de TG est  $\geq 4,5$  mmol/L. Chez les personnes ayant une hypertriglycéridémie connue aussi élevée, un bilan à jeun doit être effectué, mais le dosage du cholestérol non HDL ou de l'apo B pourrait tout de même être nécessaire afin de déterminer l'athérogénicité de la dyslipidémie dans ces cas-là aussi<sup>13</sup>. Pour savoir comment faire le dépistage chez les enfants et les adolescents, consulter les chapitres sur le diabète dans ces groupes (chapitre Le diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents, p. S234; chapitre Le diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents, page S247).

### Interventions axées sur un mode de vie sain

Les interventions axées sur un mode de vie sain demeurent un aspect essentiel des stratégies de prévention des maladies cardiovasculaires et de la prise en charge du diabète en général. Les éléments suivants sont essentiels à l'amélioration de la maîtrise glycémique et du bilan lipidique global, et particulièrement à la réduction du risque cardiovasculaire: atteinte et maintien d'un poids corporel santé et d'un niveau d'activité aérobique; adoption d'un régime équilibré dont l'apport énergétique est limité, qui est pauvre en cholestérol, en gras saturés, en gras trans et en sucres raffinés et qui contient des fibres visqueuses, des stérols végétaux, des noix et des protéines de soya; consommation modérée d'alcool et abandon du tabagisme<sup>15-26</sup>. Chacun de ces éléments est présenté plus en détail dans les chapitres correspondants (chapitres Activité physique et diabète, p. S54, Thérapie nutritionnelle, p. S64 et Prise en charge du poids corporel en présence de diabète, p. S124).

### Cholestérol LDL

Un certain nombre d'études et de méta-analyses ont démontré que le degré de réduction du taux de C-LDL par les statines et les avantages de la réduction du taux de C-LDL sont les mêmes en présence qu'en l'absence de diabète<sup>27-38</sup>. D'importants essais ont démontré les avantages du traitement par une statine tant pour la prévention primaire que la prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire, et des analyses portant sur les sous-groupes de ces essais ont révélé que les avantages étaient semblables chez les participants diabétiques<sup>28-30,39</sup>. Le traitement par une statine procurait la même réduction du risque relatif en matière d'issue thérapeutique dans tous les sous-groupes; cependant, les bienfaits absolus dépendent du risque absolu initial, qui est généralement plus important chez les diabétiques. Les analyses des sous-groupes de sujets ayant participé aux essais sur les statines ont aussi montré des avantages relatifs similaires en matière de réduction du taux de C-LDL, indépendamment du taux initial<sup>30,32</sup>.

Un traitement par statine à dose élevée a permis d'améliorer le résultat thérapeutique, par rapport à une dose modérée, même chez les personnes plus âgées ayant subi un infarctus du myocarde (IM) ou chez les personnes dialysées<sup>40-43</sup>. Le recours aux statines doit donc être envisagé chez tous les diabétiques présentant un risque d'événement cardiovasculaire. Dans le

très petit groupe de personnes atteintes de diabète de type 2 chez qui le risque est plus faible, la réduction relative du risque cardiovasculaire que procure le traitement par une statine devrait être semblable à celle observée chez les patients présentant un risque cardiovasculaire plus élevé, mais les bienfaits absolus prévus du traitement par une statine sont faibles. Toutefois, le risque cardiovasculaire global de ces patients dure toute la vie, augmente avec l'âge et peut s'aggraver en présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Par conséquent, on recommande d'évaluer régulièrement le risque cardiovasculaire des diabétiques (voir la rubrique Dépistage, ci-dessus).

Les résultats de l'étude HPS (*Heart Protection Study*), qui comparait l'effet de la simvastatine (à raison de 40 mg par jour) à celui d'un placebo, renseignent abondamment sur l'importance de la réduction du taux de C-LDL dans la population générale et particulièrement chez les personnes diabétiques<sup>31</sup>. Dans l'ensemble de cette étude, menée auprès de plus de 20 000 participants, on a observé des réductions du risque relatif similaires chez les participants ayant un taux initial de C-LDL supérieur à 3,5 mmol/L, entre 3,0 et 3,5 mmol/L et inférieur à 3,0 mmol/L. Dans le sous-groupe de participants diabétiques (n = 5 963, dont 615 étaient atteints de diabète de type 1), le traitement quotidien par 40 mg de simvastatine a réduit de 27 % la fréquence des événements cardiovasculaires et de 25 % celle des accidents vasculaires cérébraux (AVC), par rapport au placebo. La réduction du risque a été semblable en présence et en l'absence de diabète, et les bienfaits du traitement étaient indépendants des taux initiaux de C-HDL et de C-LDL (C-LDL < 3,0 mmol/L ou  $\geq 3,0$  mmol/L), du sexe, de la maladie vasculaire, du type de diabète (type 1 ou type 2) et du taux d'HbA<sub>1c</sub><sup>30</sup>. Ces résultats confirment que tout traitement par une statine est bénéfique, indépendamment du taux sérique de C-LDL au départ.

Chez les participants de l'étude CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), premier essai sur une statine mené uniquement auprès de personnes atteintes de diabète de type 2 et ne présentant pas de MCV connue<sup>32</sup>, le taux initial moyen de C-LDL était de 3,1 mmol/L et tous les participants présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire en plus du diabète. Les résultats de l'étude CARDS démontrent que le traitement par 10 mg d'atorvastatine par jour était sécuritaire et très efficace pour la réduction du risque d'un premier événement cardiovasculaire, y compris l'AVC. Ce traitement a produit un taux moyen de C-LDL de 2,0 mmol/L et a été associé à une réduction de 37 % du risque d'événements cardiovasculaires et de 48 % du risque d'AVC. Ces résultats appuient l'utilité du traitement, même chez les personnes atteintes de diabète de type 2 sans maladie cardiovasculaire connue et présentant un taux de C-LDL soi-disant normal. Ce concept concorde avec une analyse récente du risque cardiovasculaire chez des adultes diabétiques présentant un taux de C-LDL < 2,6 mmol/L<sup>7</sup>.

Comme nous l'avons mentionné plus tôt, tous les sujets de l'étude CARDS présentaient au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire (p. ex., antécédents d'hypertension, de rétinopathie, de microalbuminurie ou de macroalbuminurie, ou tabagisme actuel); c'est d'ailleurs le cas d'environ 70 à 80 % des personnes atteintes de diabète de type 2<sup>32,44</sup>: selon les données de l'enquête américaine NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*), 82 % des diabétiques sans coronaropathie manifeste sur le plan clinique présentent au moins un des facteurs de risque définis par l'étude CARDS<sup>32</sup>. Les investigateurs de l'étude CARDS concluent que les données « remettent en question l'utilisation d'un taux de C-LDL donné comme seul critère pour déterminer si une personne atteinte de diabète de type 2 doit recevoir une statine ». Le risque absolu, défini par le taux de C-LDL ainsi que par d'autres facteurs de risque, détermine les taux visés<sup>32,45</sup>. Les investigateurs contestent en effet l'idée selon laquelle une personne atteinte de diabète de type 2 puisse présenter un risque suffisamment faible pour se passer d'un traitement<sup>32</sup>. Une sous-analyse des données de l'étude ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm*) a révélé qu'un traitement avec 10 mg d'atorvastatine procurait des bienfaits semblables à ceux d'un placebo chez les personnes atteintes de diabète de type 2, d'hypertension et d'au moins trois autres facteurs de risque<sup>46</sup>.

L'étude ASPEN (*Atorvastatin Study for the Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) visait à comparer l'effet de 10 mg d'atorvastatine par jour à celui d'un placebo pour la prévention de la maladie cardiovasculaire chez 2 410 personnes atteintes de diabète de type 2<sup>47</sup>. À l'origine, l'étude devait porter sur la prévention secondaire, mais plusieurs modifications ont été apportées au protocole, notamment l'inclusion de participants exempts de coronaropathie connue et le passage ultérieur de tous les participants présentant une coronaropathie connue à un traitement par un hypolipidémiant administré au su. Comparativement au groupe placebo, le groupe traité par l'atorvastatine a obtenu une réduction moyenne du taux de C-LDL de 29 % sur les quatre années de l'étude ( $p < 0,0001$ ). La fréquence des événements constituant le principal critère d'évaluation composé a été réduite de 13,7 % (réduction non significative), ce qu'on attribue en général aux limites méthodologiques du protocole d'étude et à ses modifications. Dans le sous-groupe des participants diabétiques ( $n = 1 051$ ) de l'étude TNT (*Treating to New Targets*), menée auprès de personnes présentant une coronaropathie stable, on a observé que chez les participants recevant 80 mg d'atorvastatine par jour et ayant atteint un taux moyen de C-LDL de 2,0 mmol/L, les événements cardiovasculaires majeurs (ÉCVM) étaient 25 % moins fréquents que chez les participants recevant le traitement par 10 mg d'atorvastatine par jour et ayant atteint un taux moyen de C-LDL de 2,5 mmol/L ( $p = 0,026$ )<sup>34</sup>. Par rapport au traitement quotidien avec 10 mg d'atorvastatine, le traitement intensif avec 80 mg d'atorvastatine par jour a aussi réduit la fréquence de tous les événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Fait important, les événements de tous les critères d'évaluation de l'efficacité (critères principaux et secondaires) ont été plus fréquents dans le sous-groupe des participants diabétiques que dans l'ensemble de la population de l'étude, ce qui démontre une fois de plus que le risque d'événements cardiovasculaires est extrêmement élevé chez les personnes diabétiques qui présentent une coronaropathie.

Selon la méta-analyse CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*), qui portait sur plus de 170 000 sujets traités par une statine, chaque réduction de 1,0 mmol/L du taux de C-LDL entraîne une réduction d'environ 20 % de la fréquence des événements cardiovasculaires, peu importe le taux initial de C-LDL<sup>48</sup>. Les réductions proportionnelles étaient très semblables dans tous les sous-groupes, y compris chez les participants diabétiques sans maladie vasculaire préexistante<sup>48</sup>. En fait, selon la méta-analyse CCT (qui comportait plus de 18 000 participants diabétiques ayant participé à 14 essais à répartition aléatoire évaluant les statines), les effets des statines sur les événements cardiovasculaires fatals et non fatals observés chez les participants diabétiques se comparent aux effets observés chez les participants non diabétiques<sup>49</sup>. La mise à jour de la méta-analyse CTT portant sur 170 000 participants montre que les réductions additionnelles du taux de C-LDL (jusqu'à environ 1,0 à 2,0 mmol/L), obtenues au moyen de traitements plus énergiques, réduisaient davantage la fréquence des événements vasculaires majeurs et qu'il était possible d'atteindre ces cibles de façon sécuritaire, même chez les personnes présentant un taux initial de C-LDL inférieur<sup>50</sup>. 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 simvastatine et ézétimibe et de 1,8 mmol/L dans la cohorte traitée par la simvastatine. Les réductions d'événements étaient particulièrement marquées chez les personnes atteintes de diabète de type 2<sup>39</sup>.

Bien que la relation linéaire entre la réduction du risque cardiovasculaire relatif et la réduction du taux de C-LDL semble indiquer que les bénéfices de la baisse du taux de C-LDL soient sans limites et qu'il n'y a pas de cible particulière de C-LDL (comme les auteurs de la méta-analyse le laissent entendre), les données des essais cliniques résumés ci-dessus nous autorisent à penser qu'un taux de C-LDL constamment inférieur à 2,0 mmol/L est, à l'heure actuelle, l'objectif convenant le mieux aux personnes à haut risque. La grande majorité des gens peuvent atteindre cette

cible avec une statine, administrée seule ou en association avec un autre hypolipidémiant, comme l'ézétimibe, comme l'a montré l'étude IMPROVE-IT<sup>39</sup>. Les personnes diabétiques (qui présentaient un dysfonctionnement rénal ou qui nécessitaient une dialyse) représentaient 23 % de la population de l'étude SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*). Cette étude a montré que les réductions du taux de C-LDL obtenues par l'administration de simvastatine en association avec l'ézétimibe étaient associées à des réductions de la fréquence des événements majeurs liés à l'athérosclérose, comparativement au placebo. Des analyses de sous-groupe et d'hétérogénéité n'ont révélé aucune différence en ce qui concerne la réduction du risque chez les participants ayant reçu l'association statine-ézétimibe, qu'ils soient atteints de diabète ou non<sup>51</sup>. Une étude de cohorte menée dans la population générale semble indiquer que l'association statine et ézétimibe est associée à des taux plus faibles d'événements cardiaques majeurs en présence de diabète de type 2 que les statines à forte puissance en monothérapie<sup>52</sup>. Ces observations laissent entrevoir que si une statine administrée seule ne permet pas d'obtenir la réduction souhaitée du C-LDL, l'association statine et ézétimibe devrait être envisagée.

Il est intéressant de noter l'arrivée récente sur le marché des inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9) dont l'utilisation est maintenant indiquée chez les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale ou d'une MCV athérosclérotique clinique qui n'atteignent pas le taux cible de cholestérol LDL malgré des interventions axées sur un mode de vie sain, comprenant le régime alimentaire, l'exercice physique et un traitement par statine à la dose maximale tolérée. Les diabétiques qui présentent eux aussi ces caractéristiques doivent être considérés comme des candidats à un traitement par ces médicaments, conformément aux recommandations de la SCC<sup>13</sup>. Les analyses de sous-groupes de ces études de phase II et III sur ces médicaments semblent indiquer que les sujets diabétiques présentent une amélioration de leur bilan lipidique semblable à celle des personnes non diabétiques. En effet, la première étude pivot sur la prévention secondaire évaluant un inhibiteur de la PCSK9<sup>53</sup> et une analyse de sous-groupes prédéterminée portant sur les participants qui présentent un diabète concomitant<sup>54</sup> montrent que l'association statine et inhibiteur de la PCSK9 entraîne une réduction additionnelle du risque, par rapport à la statine en monothérapie. La réduction du risque était semblable entre les participants diabétiques et les participants non diabétiques. Chez les participants diabétiques, la réduction du risque d'événements du critère d'évaluation composé regroupant le décès d'origine CV, l'IM, l'AVC, l'hospitalisation en raison d'une angine de poitrine instable et la revascularisation, était de 23 %. Une réduction de 18 % des événements du critère d'évaluation composé regroupant le décès d'origine CV, l'IM et l'AVC a été également observée chez les participants diabétiques, un bienfait similaire à celui observé chez les participants non diabétiques. En outre, on n'a constaté ni signe d'aggravation de l'hyperglycémie chez les participants diabétiques, ni apparition du diabète chez les participants exempts de la maladie.

**Tableau 2**

Traitement de première intention pour l'atteinte de la principale cible lipidique (C-LDL constamment inférieur à 2,0 mmol/L)

Statines*		
Dénomination commune†	Marque	Facteurs à considérer
Atorvastatine	Lipitor <sup>MD</sup> et médicaments génériques	Les statines sont privilégiées pour réduire le taux de C-LDL. Les plus fortes doses produisent aussi une légère baisse du taux de TG et une augmentation du taux de C-HDL.
Fluvastatine	Lescol <sup>MD</sup>	
Lovastatine	Mevacor <sup>®</sup> et médicaments génériques	
Pravastatine	Pravachol <sup>MD</sup> et médicaments génériques	
Rosuvastatine	Crestor <sup>®</sup> et médicaments génériques	
Simvastatine	Zocor <sup>®</sup> et médicaments génériques	

HDL, lipoprotéines de haute densité; LDL, lipoprotéines de basse densité; TG, triglycérides.

Remarque : Les prescripteurs doivent consulter la plus récente édition du *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (Association des pharmaciens du Canada, Ottawa [Ontario], Canada) pour obtenir la monographie des produits et les renseignements d'ordonnance complets.

\* Pour prévenir la myopathie produite par les statines, il faut tenir compte des facteurs qui augmentent le risque, tels les suivants : âge supérieur à 80 ans (surtout chez les femmes), fine ossature et fragilité; statine à fortes doses, maladies multisystémiques (p. ex., insuffisance rénale chronique causée par le diabète); prise de plusieurs médicaments, hypothyroïdie, période périopératoire, abus d'alcool, consommation excessive de jus de pamplemousse et prise concomitante de certains médicaments, tels les fibrates (surtout le gemfibrozil) [voir le feuillet d'emballage de la statine pour connaître les autres facteurs]<sup>102,104,105</sup>.

† En ordre alphabétique.

Les tableaux 2 et 3 résument les facteurs à considérer lors du choix du ou des médicaments pour le traitement de la dyslipidémie. Bien qu'il n'ait fait l'objet d'aucune étude clinique basée sur les événements et menée avec répartition aléatoire, le colésévélam, une résine fixatrice des acides biliaires, semble procurer un effet supplémentaire de réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub><sup>55,56</sup>.

Chez les personnes qui présentent une intolérance au glucose (IG), en particulier celles qui sont atteintes du syndrome métabolique, le risque cardiovasculaire est important. En effet, certaines études donnent à penser que chez ces personnes, le risque vasculaire est presque aussi élevé qu'en présence de diabète de type 2<sup>57,58</sup> (voir le chapitre Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques, p.S162). Aucun essai clinique sur des hypolipémiants n'a été mené exclusivement auprès de personnes présentant une IG, mais comme celles-ci sont exposées à un risque cardiovasculaire accru, il est raisonnable d'envisager chez elles les mêmes cibles thérapeutiques que chez les personnes diabétiques<sup>59</sup>. Pour réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires associées au prédiabète et au syndrome métabolique, une approche énergique axée sur les facteurs de risque cardiovasculaire connexes (comme la dyslipidémie) est justifiée. Les interventions axées sur un mode de vie sain visant la réduction du risque de diabète de type 2 et de MCV sont essentielles.

#### Autres marqueurs lipidiques du risque cardiovasculaire

Le rapport CT/C-HDL est un indice du risque cardiovasculaire<sup>60</sup>; il s'agit d'un facteur déterminant ou d'un marqueur de risque traditionnel lorsqu'on examine la nécessité d'un traitement hypolipémiant. Un rapport CT/C-HDL élevé est généralement associé à un faible taux de C-HDL ou à un taux élevé de TG, taux qui sont couramment observés chez les personnes diabétiques et souvent observés chez les personnes non diabétiques, malgré un taux de C-LDL optimal<sup>7</sup>. L'élévation du rapport CT/C-HDL est considéré comme un marqueur du risque résiduel dérivé des lipides chez les patients recevant un traitement, mais n'est pas considéré comme un objectif thérapeutique. Malgré cela, cette forme de dyslipidémie répond relativement aux interventions axées sur un mode de vie sain (p.ex., augmentation du niveau d'activité physique et perte de poids) et à l'amélioration de la maîtrise glycémique, des interventions qui doivent de toute façon être envisagées dans tous les cas.

Tableau 3

## Autres médicaments qui agissent sur les lipides

Classe de médicaments* Nom générique* (marque)	Effets principaux	Autres facteurs à considérer
<b>Résines fixatrices des acides biliaires</b>	• Baisse du C-LDL	• Intolérance GI, plus marquée avec l'augmentation de la dose • Hausse possible des TG • Le colésévélam réduit le taux d'HbA <sub>1c</sub>
• Cholestyramine, résine de (Questran®) • Colésévélam (Lodalis <sup>MC</sup> ) • Colestipol, chlorhydrate de (Colestid <sup>MC</sup> )		
<b>Inhibiteur de l'absorption du cholestérol</b>	• Baisse du C-LDL	• Monothérapie moins efficace que celle par une statine • Efficace en association à une statine pour réduire davantage le C-LDL <sup>38,39</sup>
• Ézétimibe (Ezetrol® et médicaments génériques)		
<b>Fibrates</b>	• Baisse des TG • Effet variable sur le C-LDL • Effet très variable sur le C-HDL (hausse plus marquée quand le taux initial de TG est élevé)	• Augmentation possible des taux de créatinine et d'homocystéine; cependant, on a noté que l'utilisation à long terme des fénofibrates avait des effets bénéfiques sur la fonction rénale <sup>68</sup> ; bienfait possible des fénofibrates sur la rétinopathie • Ne pas associer le gemfibrozil à une statine en raison du risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse <sup>†</sup> • À utiliser de manière sélective et avec prudence, mais ne pas utiliser avant d'avoir essayé un traitement par l'ézétimibe ou par une résine fixatrice des acides biliaires • Détérioration possible de la maîtrise glycémique liée à la dose • Il ne faut pas utiliser la niacine à action prolongée, en raison de son hépatotoxicité supérieure et de son efficacité réduite <sup>106</sup>
• Bézafigrate (Bezalip® SR et médicament générique) • Fénofibrate (micronisé/microenrobé/nanocristaux) (Lipidil Micro®, Lipidil Supra®, Lipidil EZ® et médicaments génériques) • Gemfibrozil (Lopid <sup>MD</sup> )		
<b>Acide nicotinique</b>	• Hausse du C-HDL • Baisse des TG • Baisse du C-LDL • Baisse de la Lp(a)	• Réactions au point d'injection <sup>107-110</sup> • Réduction du risque CV dans une étude clinique avec répartition aléatoire portant sur la prévention secondaire, y compris dans un sous-groupe de participants atteints de diabète de type 2
• Niacine à libération prolongée (Niaspan <sup>MD</sup> , Niaspan FCT <sup>MD</sup> ) • Niacine à libération immédiate (médicament générique, sans ordonnance) • Niacine à action prolongée (p. ex. « sans rouges ») [médicament générique, sans ordonnance ou associations niacine-laropiprant] – <b>non recommandé</b>		
<b>Inhibiteurs de la PCSK9</b>	• Baisse du C-LDL • Baisse de la Lp(a), aussi, légère baisse du taux de TG et augmentation du taux de C-HDL	
• Alirocumab (Praluent®) • Évolocumab (Repatha <sup>MD</sup> )		

C-HDL, cholestérol des lipoprotéines de haute densité; C-LDL, cholestérol des lipoprotéines de basse densité; CV, cardiovasculaire; GI, gastro-intestinale; HbA<sub>1c</sub>, hémoglobine glycosylée; Lp(a), lipoprotéine(a); PCSK9, proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9; TG, triglycérides.

Remarque : Les médecins doivent consulter la plus récente édition du *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (Association des pharmaciens du Canada, Ottawa [Ontario], Canada) pour obtenir la monographie des produits et les renseignements d'ordonnance complets.

\* En ordre alphabétique.

† Voir la note sur la prévention de la myopathie sous le tableau 2.

On s'intéresse vivement aux bienfaits potentiels d'une pharmacothérapie auxiliaire visant à accentuer la modification des taux lipidiques (taux élevé de TG ou taux faible de C-HDL) afin de réduire le risque cardiovasculaire qui demeure malgré le traitement par une statine. Toutefois, trois études récentes (l'essai ACCORD [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes], qui portait exclusivement sur les diabétiques, l'essai AIM-HIGH [Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes] et l'essai HPS2-THRIVE [Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events]) soulignent qu'il est crucial que l'objectif thérapeutique principal demeure la réduction du taux de C-LDL (particulièrement au moyen de statines)<sup>61-63</sup>. Les investigateurs de l'étude ACCORD ont utilisé le fénofibrate et ceux des études AIM-HIGH et HPS2-THRIVE ont eu recours à la niacine; ces traitements adjuvants n'ont pas montré qu'ils procurent des bienfaits cliniques additionnels comparativement aux statines utilisées en monothérapie. En conséquence, puisque ni la niacine, ni les fibrates ne semblent apporter un effet supplémentaire sur les paramètres cardiovasculaires, on ne peut pas recommander l'utilisation systématique de ces médicaments comme traitement adjuvant chez les personnes qui atteignent déjà les cibles de C-LDL grâce à une statine. Ces médicaments peuvent néanmoins contribuer à l'atteinte des cibles de C-LDL chez certaines personnes<sup>13</sup>. Selon les résultats de quatre méta-analyses récentes ayant examiné les effets des traitements par les fibrates sur les événements cardiovasculaires, ces médicaments pourraient être particulièrement bénéfiques chez les personnes présentant une dyslipidémie athérogène (caractérisée par une hypertriglycéridémie, de petites particules de LDL et un taux réduit de C-HDL)<sup>64-67</sup>.

Des données suggèrent que les traitements au moyen de fibrates pourraient contribuer à la réduction des complications microvasculaires associées au diabète (c.-à-d., rétinopathies et néphropathies). De plus, il semble que ces bienfaits ne soient pas uniquement attribuables aux variations des paramètres lipidiques que produisent les médicaments de cette classe thérapeutique<sup>68-70</sup>.

Par exemple, l'étude FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) a montré que le traitement à long terme par le fénofibrate entraîne une réduction de l'albuminurie et un ralentissement du déclin du débit de filtration glomérulaire estimé sur 5 ans, malgré une augmentation réversible de la créatinine plasmatique au début du traitement<sup>68</sup>. En outre, si l'hypertriglycéridémie résiduelle est assez prononcée pour accroître le risque de pancréatite, un traitement au moyen de fibrates pourrait être adéquat.

Bien que les TG ne soient pas un objectif thérapeutique pour la réduction du risque cardiovasculaire, on considère optimal un taux de TG inférieur à 1,5 mmol/L, car sous ce taux, on observe peu d'anomalies métaboliques (tel un faible taux de C-HDL, des particules de LDL petites et denses et une lipémie postprandiale)<sup>36,71-74</sup>. Comme indiqué ci-dessus, l'accent doit être mis sur toutes les interventions axées sur un mode de vie sain, notamment une alimentation saine, la prise en charge du poids et une meilleure maîtrise de la glycémie.

Plusieurs études ont montré que les fibrates sont associés à prévention des maladies cardiovasculaires, mais les données comparant cet effet à celui des statines sont beaucoup moins nombreuses, surtout chez les personnes diabétiques<sup>75-79</sup>. Selon certaines études, les fibrates n'ont entraîné aucune réduction significative sur le plan statistique du paramètre principal<sup>80,81</sup>. Il semble qu'une association médicamenteuse utilisant le fénofibrate<sup>82,83</sup> ou le bézafigrate avec une statine soit relativement sécuritaire, pour autant qu'on prenne les précautions adéquates (tableaux 2 et 3); par contre, on n'a pas encore démontré l'efficacité d'une telle démarche en ce qui concerne l'issue thérapeutique<sup>61</sup>. Bien que les traitements avec le fénofibrate semblent sécuritaires<sup>61,80</sup>, il ne faut pas utiliser de statines en association avec le gemfibrozil en raison d'un risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse<sup>84</sup>.

Un fibrate est recommandé pour réduire rapidement le risque de pancréatite chez les personnes dont les taux de TG à jeun sont supérieurs à 10,0 mmol/L et qui ne répondent pas à d'autres mesures, comme la maîtrise rigoureuse de la glycémie, la perte de poids et la restriction de la consommation de glucides raffinés et d'alcool<sup>85</sup>. En l'absence de préoccupations prépondérantes de pancréatite aiguë et si des signes d'une hypertriglycéridémie associée à un taux d'apo B ou de cholestérol non HDL élevé sont présents, il est raisonnable d'envisager un traitement de première intention au moyen d'une statine, avec l'ajout ultérieur d'un fibrate, au besoin.

Comme nous en avons discuté plus haut, des données récentes appuient l'utilisation du dosage de l'apo B dans la prise en charge des patients atteints de dyslipidémie<sup>12,13,45</sup>. Sur le plan du mécanisme, il faut envisager qu'il y a une molécule d'apo B pour chaque LDL, lipoprotéine(a) [Lp(a)], lipoprotéine de très basse densité (VLDL) et lipoprotéine de densité intermédiaire (IDL) – qui sont toutes des particules athérogènes. On a montré à plusieurs reprises que l'apo B est un facteur de risque cardiovasculaire plus efficace que le C-LDL. Par conséquent, certains auteurs préconisent la mesure et la surveillance du taux d'apo B chez les personnes qui reçoivent un traitement hypolipidémiant<sup>12,13,45,86</sup>. Le dosage

de l'apo B est surtout cliniquement utile en présence d'hypertriglycéridémie, car cette mesure directe reflète le nombre total de particules de lipoprotéines athérogènes dans la circulation, contrairement au calcul du taux de C-LDL qui est inexact lorsque le taux de TG est supérieur à 4,5 mmol/L et qui est systématiquement sous-estimé même lorsque le taux de TG est compris entre 1,5 et 4,5 mmol/L. Étant donné que l'hypertriglycéridémie est fréquemment observée chez les diabétiques, le taux de cholestérol non HDL ou le dosage de l'apo B peuvent être utilisés pour orienter le traitement. Selon les données disponibles, on peut envisager qu'un taux d'apo B optimal est inférieur à au moins 0,9 g/L<sup>87</sup> ou à 0,8 g/L chez les personnes diabétiques, comme le suggèrent les résultats de l'étude CARDS<sup>45</sup>. Le dernier seuil est approuvé par la SCC<sup>13</sup>.

L'étude CARDS a fourni d'autres informations importantes au sujet des cibles et des objectifs thérapeutiques de substitution<sup>32</sup>. Lors d'une analyse approfondie des variations des taux de C-LDL, d'apo B et de cholestérol non HDL (variations spontanées ou causées par une statine), on a déterminé que les résultats étaient plus systématiquement liés au taux d'apo B durant le traitement par une statine qu'au taux de C-LDL ou de cholestérol non HDL<sup>45</sup>. Les personnes recevant un traitement au moyen d'une statine et ayant atteint un taux de C-LDL de 2,0 mmol/L présentaient un taux moyen d'apo B de 0,708 g/L (seuil supérieur de l'intervalle de confiance à 95 % à 0,720 g/L).

Le calcul du taux de cholestérol non HDL (CT moins C-HDL) présente des caractéristiques similaires au calcul du taux d'apo B : le résultat est valide à l'état postprandial et est principalement relié au cholestérol lié aux particules athérogènes, qui contiennent toutes de l'apo B (particules athérogènes, comme les VLDL, les IDL, le C-LDL et la Lp[a]). La relation entre l'apo B et le cholestérol non HDL est linéaire sur un vaste intervalle<sup>88</sup>. Un taux de cholestérol non HDL de 2,6 mmol/L équivaut approximativement à un taux d'apo B de 0,8 g/L et on peut envisager de les utiliser tous les deux comme objectifs thérapeutiques alternatifs. Il convient de reconnaître toutefois que le fait de se fonder uniquement sur cette corrélation générale signifierait qu'il existe une taille moyenne des particules de C-LDL pour tout le monde, ce qui n'est évidemment pas le cas. Ces corrélations s'appliquent donc aux populations et pas nécessairement aux patients, car la taille des particules de C-LDL peut varier considérablement, ce qui entraîne l'erreur-type associée à la corrélation linéaire. Il est intéressant d'envisager l'adoption du taux de cholestérol non HDL, car il est possible de le calculer sans frais ni test additionnels, et son utilisation clinique est appuyée par plusieurs analyses<sup>89-91</sup>.

L'apo A-I, protéine constitutive des lipoprotéines de haute densité, est un marqueur de substitution du nombre de particules de HDL dans la circulation. Il peut y avoir entre deux et quatre molécules d'apo A-I dans chaque particule de HDL; la relation entre l'apo A-I et le C-HDL est donc plus compliquée à établir que le rapport 1:1 existant entre l'apo B et les particules athérogènes. On a avancé que le rapport apo B/apo A-I pourrait être le meilleur facteur prédictif indépendant du risque cardiovasculaire, représentant 50 % de la fraction étiologique du risque au sein d'une population composée de personnes de diverses origines ethniques et non atteintes de diabète, comparativement à une fraction étiologique du risque de 32 % observée avec le rapport CT/C-HDL dans l'échantillon de cette étude<sup>92,93</sup>. Cependant, à l'heure actuelle, les tests mesurant le taux d'apo A-I sont moins répandus et moins normalisés que les tests du taux d'apo B, ce qui réduit la valeur pratique du taux d'apo A-I et celui du rapport apo B/apo A-I au Canada dans la prise de décision clinique.

Enfin, en raison d'une série de résultats contradictoires issus d'études génétiques et biochimiques sur les lipoprotéines de haute densité, et de plusieurs études cliniques apparemment ratées qui visaient à réduire les événements cardiovasculaires au moyen de l'augmentation pharmacologique du C-HDL<sup>94</sup>, on réexamine le fait de cibler le C-HDL. Le C-HDL et le rapport CT/C-HDL, qui en est dérivé, sont d'excellents facteurs prédictifs, mais il est clair désormais que le taux de C-HDL n'est pas automatiquement un bon objectif thérapeutique. La place future des mesures ciblant le C-HDL ou des autres moyens de mesurer la fonction des HDL fait l'objet d'un intense débat et de recherches.

En résumé, il est important de comprendre l'athérogénicité des particules de LDL petites et denses, des résidus lipoprotéiques et des particules riches en triglycérides, de même que le pouvoir anti-athérogène complexe des particules HDL, pour réduire le risque cardiovasculaire chez les personnes diabétiques. Il est primordial d'améliorer les paramètres métaboliques principalement au moyen d'interventions axées sur un mode de vie sain, une maîtrise glycémique accrue et avec l'ajout d'une pharmacothérapie, lorsque celle-ci est indiquée. Même si les universitaires s'intéressent à divers paramètres lipidiques, il est de la plus grande importance de garder en tête qu'à l'heure actuelle, les données probantes indiquent que le meilleur moyen de réduire l'effet des anomalies lipidiques chez les diabétiques est de se concentrer sur un taux de C-LDL très bas (que l'on peut généralement obtenir au moyen d'un traitement à base de statines). C'est en effet cette approche qui se fonde sur les données tirées d'essais cliniques les plus complètes. Chez les diabétiques qui n'atteignent pas les cibles malgré les doses maximales de statines tolérées, ou ceux qui présentent une intolérance à ces médicaments, il est possible d'envisager un traitement de second recours visant la réduction du C-LDL (tableaux 2 et 3)<sup>95</sup>.

### Statines et nouveaux cas de diabète

Bien que les statines soient au cœur des traitements hypolipémiants visant la réduction du risque cardiovasculaire chez les personnes diabétiques et non diabétiques, des données récentes laissent croire que l'utilisation chronique de statines pourrait être associée à un risque accru d'apparition de diabète. La relation entre les traitements avec statines et les nouveaux cas de diabète a été mise en lumière lors d'une analyse prédéterminée de l'étude WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*), qui a montré que le traitement avec la pravastatine était associé à une réduction du nombre de cas de diabète nouvellement diagnostiqués<sup>96</sup>. En contrepartie, l'essai JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) a montré une hausse des nouveaux cas de diabète associée à la rosuvastatine<sup>97</sup>. Plusieurs méta-analyses nous portent à croire en effet que l'utilisation chronique de statines entraîne une légère hausse du nombre global de cas de diabète<sup>98,99</sup> et que le risque pourrait être relié à la dose<sup>100</sup>. Le lien mécaniste impliquerait l'inhibition de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme-a réductase<sup>101</sup>. Si cette observation n'est que de faible importance pour les personnes présentant un diabète établi, elle pourrait intéresser celles qui présentent un risque de diabète sans recevoir de statine (p. ex., les personnes obèses ou atteintes du syndrome métabolique). Les personnes présentant des facteurs de risque de diabète bénéficient néanmoins d'une réduction marquée du risque cardiovasculaire, grâce à la réduction du taux de C-LDL que procurent les statines, et l'effet hypolipémiant semble l'emporter largement sur le petit risque de diabète<sup>57,58</sup>. Ces analyses récentes n'affectent donc pas les recommandations selon lesquelles les statines sont le traitement de choix pour la réduction du taux de C-LDL dans la plupart des cas, y compris chez les personnes atteintes d'un diabète établi et celles qui présentent des facteurs de risque de diabète<sup>102,103</sup>.

## RECOMMANDATIONS

- Un bilan lipidique (c.-à-d. CT, C-HDL, TG, C-LDL calculé ou apo B, ou cholestérol non HDL), à jeun ou non, doit être effectué systématiquement. Chez les personnes dont on sait que le taux de TG est > 4,5 mmol/L, un bilan lipidique à jeun (jeûne de plus de 8 heures) doit être effectué. Si un traitement hypolipidémiant n'est pas amorcé, il faut refaire un bilan lipidique tous les un à trois ans, en fonction du risque cardiovasculaire. Il faut refaire le bilan lipidique trois à six mois après l'instauration d'un traitement contre la dyslipidémie afin de vérifier si les cibles lipidiques sont atteintes [catégorie D, consensus pour tous les énoncés].
- Chez les personnes diabétiques pour qui un traitement hypolipidémiant est indiqué (voir le chapitre Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques, p. S162), un traitement avec une statine doit être instauré [catégorie A, niveau 1<sup>30,32</sup>] pour atteindre un taux de C-LDL constamment inférieur à 2,0 mmol/L [catégorie C, niveau 3<sup>51</sup>] ou une réduction du taux de C-LDL supérieure à 50 % par rapport à la valeur initiale [catégorie D, consensus]. D'autres cibles et objectifs sont un taux d'apo B inférieur à 0,8 g/L et un taux de cholestérol non HDL inférieur à 2,6 mmol/L [catégorie C, niveau 3<sup>49</sup>].
- Chez les personnes diabétiques qui atteignent les valeurs cibles de C-LDL avec une statine, l'ajout systématique de fibrates ou de niacine dans l'unique but de réduire davantage le risque cardiovasculaire est déconseillé [catégorie A, niveau 1<sup>61-63</sup>].
- Chez les personnes qui n'ont pas atteint les valeurs cibles de C-LDL malgré un traitement avec une statine, tel que décrit ci-dessus, un traitement associant une statine et un agent de deuxième recours doit être instauré pour atteindre les valeurs cibles de C-LDL [catégorie D, consensus]. Généralement, l'ajout de l'ézétimibe doit être envisagé [catégorie D, consensus]. Chez les personnes atteintes de diabète et d'une MCV clinique concomitante, on peut ajouter l'ézétimibe ou l'évolocumab pour réduire davantage la fréquence des événements cardiaques majeurs [catégorie A, niveau 1<sup>39</sup> pour l'ézétimibe; catégorie A, niveau 1<sup>54</sup> pour l'évolocumab], et leur ajout doit également être envisagé en présence d'une hypercholestérolémie familiale concomitante [catégorie D, consensus pour l'ézétimibe et l'inhibiteur de la PCSK9].
- Chez les personnes diabétiques qui présentent un taux sérique de TG à jeun supérieur à 10,0 mmol/L, un traitement avec un fibrate devrait être instauré pour réduire le risque de pancréatite [catégorie D, consensus] tout en optimisant la maîtrise glycémique et en mettant en œuvre des interventions axées sur un mode de vie sain (p. ex., prise en charge du poids, stratégies alimentaires optimales et réduction de la consommation d'alcool) [catégorie D, consensus].

### Abréviations :

apo A-I, apolipoprotéine A-I; apo B, apolipoprotéine B; CV, cardiovasculaire; C-HDL, cholestérol des lipoprotéines de haute densité; C-LDL, cholestérol des lipoprotéines de basse densité; CT, cholestérol total; IM, infarctus du myocarde; MCV, maladie cardiovasculaire; non HDL, non lié aux lipoprotéines de haute densité; PCSK9, proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9; TG, triglycérides.

## Autres lignes directrices pertinentes

- Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique, p. S10
- Activité physique et diabète, p. S54
- Thérapie nutritionnelle, p. S64
- Prise en charge du poids corporel en présence de diabète, p. S124
- Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques, p. S162
- Dépistage des maladies cardiovasculaires, p. S170
- Traitement de l'hypertension, p. S186
- Prise en charge des syndromes coronariens aigus, p. S190
- Traitement du diabète chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque, p. S196
- Le diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents, p. S234
- Le diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents, p. S247

## Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs

D<sup>r</sup> Mancini déclare avoir reçu des subventions et des honoraires personnels des sociétés Boehringer Ingelheim, Merck, Novo Nordisk, Janssen, Amgen et Sanofi, sans lien avec les travaux présentés ici. D<sup>r</sup> Hegele déclare avoir reçu des honoraires personnels des sociétés Aegerion et Akcea/Ionis, des subventions et des honoraires personnels des sociétés Amgen et Sanofi, ainsi que des honoraires personnels des sociétés Boston Heart Diagnostics et Gemphire, sans lien avec les travaux présentés ici. D<sup>r</sup> Leiter déclare avoir reçu des subventions et des honoraires personnels des sociétés AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Amgen et Sanofi, des honoraires personnels des sociétés Servier et Novartis ainsi que des subventions des sociétés GSK, Esperion, Kowa et The Medicines Company, sans lien avec les travaux présentés ici.

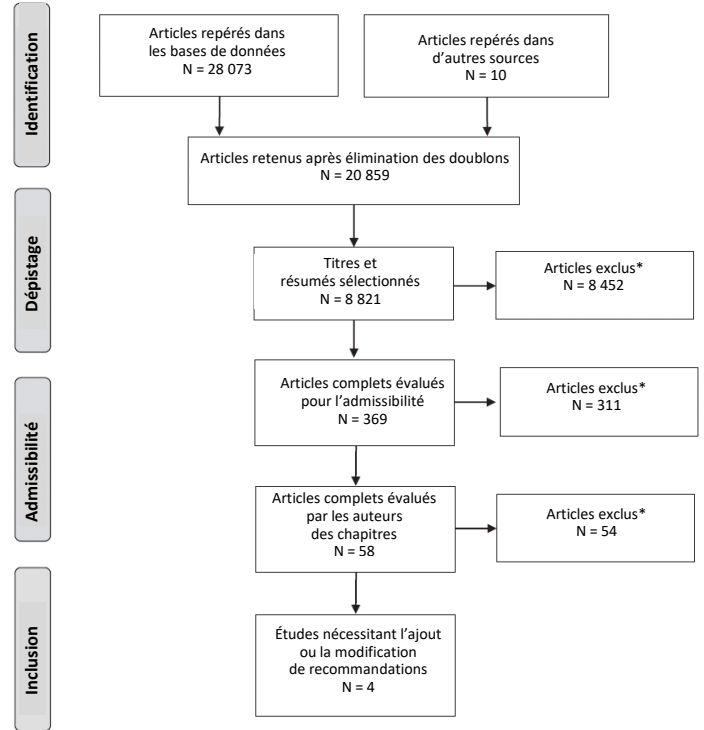
## Références

- Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005;28:2130-2135.
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;44:S14-S21.
- Booth GL, Rothwell D, Kung F, et al. Diabetes and cardiac disease. Dans : Hux JE, Booth GL, Laupacis A (sous la direction de). An ICES practice atlas: Institute for clinical evaluative sciences, diabetes in Ontario. Toronto, 2003, p. 95-129.
- 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.
- Bittner V, Bertolo 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.
- Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: The ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1721-1728.
- Rana JS, Liu JY, Moffet HH, et al. Metabolic dyslipidemia and risk of coronary heart disease in 28,318 adults with diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol <100 mg/dl. *Am J Cardiol*. 2015;116:1700-1704.
- Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5:319-335.
- Parhofer KG. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia: Implications for atherogenesis and treatment. *Clin Lipidol*. 2011;6:401-411.
- Comité exécutif du groupe de travail sur le risque cardiometabolique, Leiter LA, Fitchett DH, et al. Cardiometabolic risk in Canada: A detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group. *Can J Cardiol*. 2011;27:e1-e33.
- Ginsberg HN, MacCallum PR. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr*. 2009;4:113-119.
- Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29:151-167.
- Anderson TJ, Gregoire 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.
- Harris SB, Ekoe JM, Zdanowicz Y, et al. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the Diabetes in Canada Evaluation Study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:90-97.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
- Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:320-328.
- Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1481-1486.
- Kendall CW, Jenkins DJ. A dietary portfolio: Maximal reduction of low-density lipoprotein cholesterol with diet. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6:492-498.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner DA, et al. Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:582-591.
- Wing RR. Weight loss in the management of type 2 diabetes. Dans : Gerstein HC, Haynes RB (sous la direction de). Evidence-based diabetes care. Hamilton, BC Decker Inc., 2001, p. 252-276.
- Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001;286:1218-1227.
- Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol*. 1993;137:74-81.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161:1717-1723.
- Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2000;132:605-611.
- Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: The evidence. *Can Med Assoc J*. 2006;174:801-809.
- Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:83-88.
- Pyyälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*. 1997;20:614-620.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-1009.
- Groupe de l'étude LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. Groupe de l'étude LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease). *N Engl J Med*. 1998;339:1349-1357.
- 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.
- 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.
- 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.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-1435.

34. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006;29:1220-1226.
35. Costa J, Borges M, David C, et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006;332:1115-1124.
36. Tkáč I. Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes: Overview and meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78:S23-S28.
37. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
38. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: An analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:615-628.
39. 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.
40. de Vries FM, Kolthoff J, Postma MJ, et al. Efficacy of standard and intensive statin treatment for the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetes patients: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e11247.
41. Li L, Ambegaonkar BM, Reddick JP, et al. Association of a reduction in low-density lipoprotein cholesterol with incident cardiovascular and cerebrovascular events among people with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:855-865.
42. Ko DT, Wijeyesundera HC, Jackevicius CA, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular events in older patients with myocardial infarction prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:315-322.
43. Yang M, Xie XS, Yuan WJ. A meta-analysis of the effects of statin treatment on cardiovascular events and all-cause mortality in diabetic dialysis patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:8415-8424.
44. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: Cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;324:939-942.
45. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem*. 2009;55:473-480.
46. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*. 2005;28:1151-1157.
47. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29:1478-1485.
48. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278.
49. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborator, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-125.
50. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborator, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.
51. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-2192.
52. Chang SH, Wu LS, Lee CH, et al. Simvastatin-ezetimibe combination therapy is associated with a lower rate of major adverse cardiac events in type 2 diabetics than high potency statins alone: A population-based dynamic cohort study. *Int J Cardiol*. 2015;190:20-25.
53. 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.
54. 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).
55. Brunetti L, Hermes-Desantis ER. The role of colesevalem hydrochloride in hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 2010;44:1196-1206.
56. Avitabile N, Banka A, Fonseca VA. Safety evaluation of colesevalem therapy to achieve glycemic and lipid goals in type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10:305-310.
57. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22:920-924.
58. Deedwania P, Barter P, Carmena R, et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: Analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet*. 2006;368:919-928.
59. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*. 2004;93:136-141.
60. Genest J, Frohlich J, Fodor G, et al. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: Summary of the 2003 update. *CMAJ*. 2003;169:921-924.
61. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-1574.
62. Groupe de collaboration HPS2 THRIVE, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203-212.
63. Investigateur de l'étude AIM-HIGH, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-2267.
64. Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492-498.
65. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:267-272.
66. Looma RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates—a pooled meta-analysis. *Am J Ther*. 2010;17:e182-e188.
67. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-1884.
68. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011;54:280-290.
69. Groupe de l'étude ACCORD, groupe de l'étude ACCORD-Eye, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-244.
70. Valensi P, Picard S. Lipids, lipid-lowering therapy and diabetes complications. *Diabetes Metab*. 2011;37:15-24.
71. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma Low Density Lipoprotein (LDL) subfractions: Relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis*. 1994;106:241-253.
72. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3542-3556.
73. Gandotra P, Miller M. The role of triglycerides in cardiovascular risk. *Curr Cardiol Rep*. 2008;10:505-511.
74. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2292-2333.
75. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: The St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care*. 1998;21:641-648.
76. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:410-418.
77. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357:905-910.
78. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-1245.
79. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care*. 2003;26:1513-1517.
80. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-1861.
81. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:21-27.
82. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, et al. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;64:137-151.
83. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:567-572.
85. Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, et al. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: A retrospective cohort study. *Lipids Health Dis*. 2011;10:157.
86. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: Report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med*. 2006;259:247-258.
87. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): A prospective study. *Lancet*. 2001;358:2026-2033.
88. Hermans MP, Sacks FM, Ahn SA, et al. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:20.
89. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:316-322.
90. Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: Do the math. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:457-463.
91. Mora S, Glynn RJ, Boekholdt SM, et al. On-treatment non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratios in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy: JUPITER (justification for the use of statins in prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1521-1528.
92. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
93. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): A case-control study. *Lancet*. 2008;372:224-233.
94. Rosenson RS. The high-density lipoprotein puzzle: Why classic epidemiology, genetic epidemiology, and clinical trials conflict? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:777-782.
95. Hegele RA, Gidding SS, Ginsberg HN, et al. Nonstatin low-density lipoprotein-lowering therapy and cardiovascular risk reduction-statement from ATVB council. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:2269-2280.
96. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001;103:357-362.
97. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
98. Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, et al. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1359-1362.
99. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32:1924-1929.



100. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-2564.
101. Swerdlow DJ, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and body weight: Evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015;385:351-361.
102. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group update (2016). *Can J Cardiol*. 2016;32:S35-S65.
103. Ray K. Statin diabetogenicity: Guidance for clinicians. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:S3.
104. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol*. 2011;27:635-662.
105. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group consensus update. *Can J Cardiol*. 2013;29:1553-1568.
106. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med*. 2004;164:697-705.
107. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2344-2353.
108. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: A phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:29-36.
109. 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.
110. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-1509.
111. 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.



\* Exclut 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.pmed1000097<sup>111</sup>.

Pour en savoir plus, visitez le site [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org) [en anglais seulement].