

PLAN I: le diabète type II et les événements cérébro-vasculaires

Traitement de l'HTA du diabétique

- bénéfice des IEC et sartans: 6-7
- prévention par les IEC et sartans (**HOPE** 8-10, **EUROPA** 12-13, **ADVANCE** 14, **ONTARGET** 15)

Conclusions sur l'apport des IEC et sartans: 15

Prévention des AVC par l'aspirine

- prévention primaire: 17-21
- prévention secondaire: 23-24
- association aspirine + clopidogrel: 25-27
- association aspirine + dipyridamole: 29-30
- ***Conclusions sur les anti-agrégants en prévention des AVC chez le diabétique: 31-32***

Prévention des AVC par les statines

- prévention primo-secondaire: **HPS** 34-37 **CARDS** 38-39
- sujet âgé:**PROSPER** 40 **méta-analyse** 41
- études: prévention primaire 43 et secondaire 44-45
- ***Conclusions sur statines et événements cérébraux-vasculaires du diabète: 45-46***

PLAN II: le diabète type II et les événements cérébro-vasculaires

Prévention des AVC et événements cardio-vasculaires par les glitazones

-polémique sur les complications cardio-vasculaires des glitazones: 50-53

-prévention secondaire des AVC: **PRO-active** 54-56

-réduction de l'athéro-sclérose: **PERISCOPE** 57-60

***-conclusions sur glitazones et effets CV
et cérébro-vasculaire du diabétique: 61***

Prévention par de nouvelles drogues

-essais par fibrates, muraglitazar, torcetrapid: 62-66

TraITEMENT intensif du diabète

-prévention des événements CV par traitement strict de la glycémie: **ACCORD** 67-69 et **ADVANCE**: 70

-prévention par traitement intensif de la TA: **ADVANCE** 70-78

-méta-analyse du bénéfice d'un traitement hypotenseur: 79

-Conclusions sur le traitement intensif glycémique et hypotenseur:81

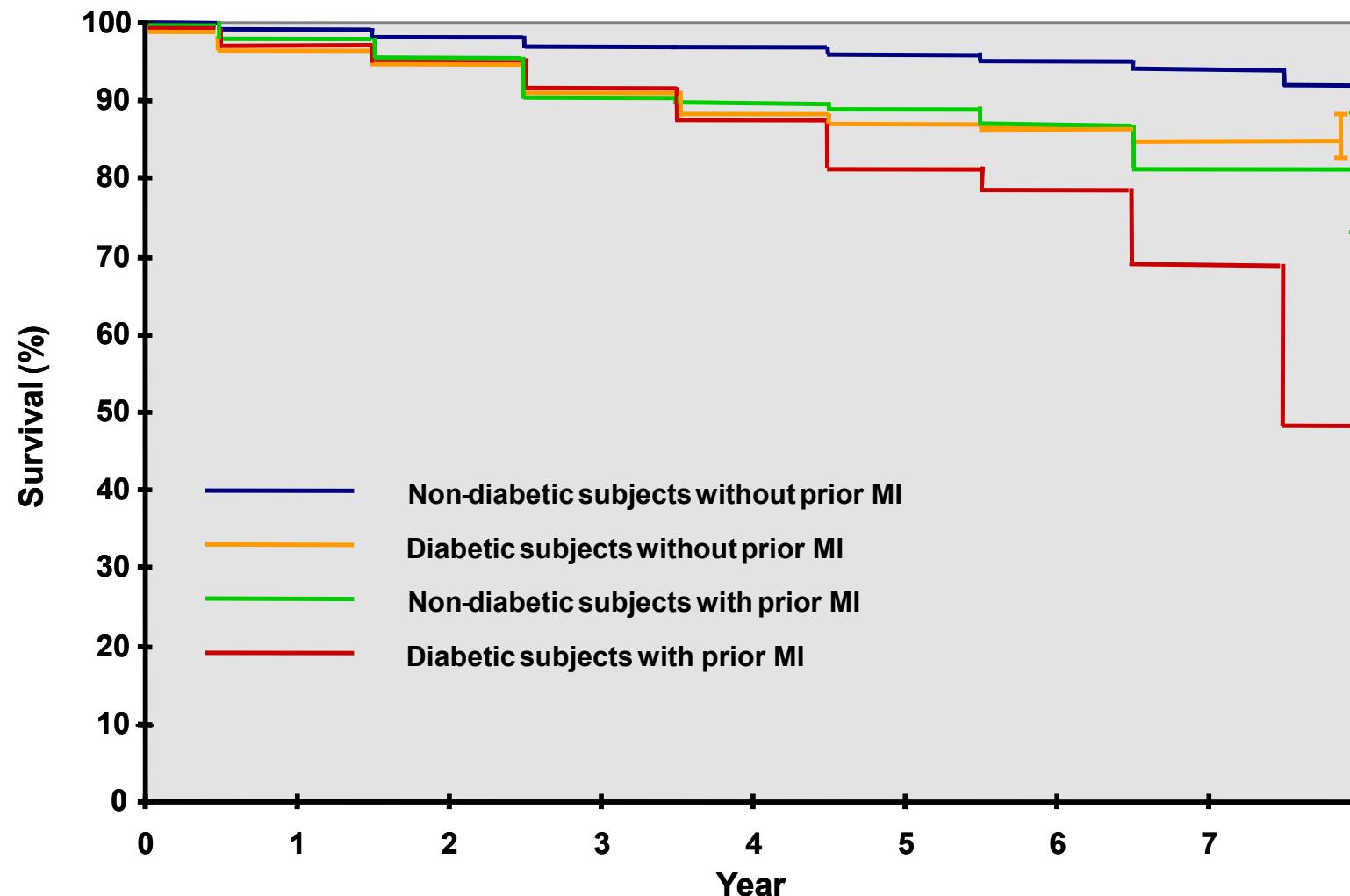
POLYPILL et recommandations thérapeutiques préventives: 83

*Le risque des événements
coronariens et
cérébro-vasculaires du
diabète type II est très élevé*



Les diabétiques ont un risque cardiovasculaire comparable à ceux qui ont fait un infarctus

Mortalité cardio vasculaire dans le diabète Type 2



Probability of death from CHD in 1059 type 2 diabetic patients and 1378 nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction

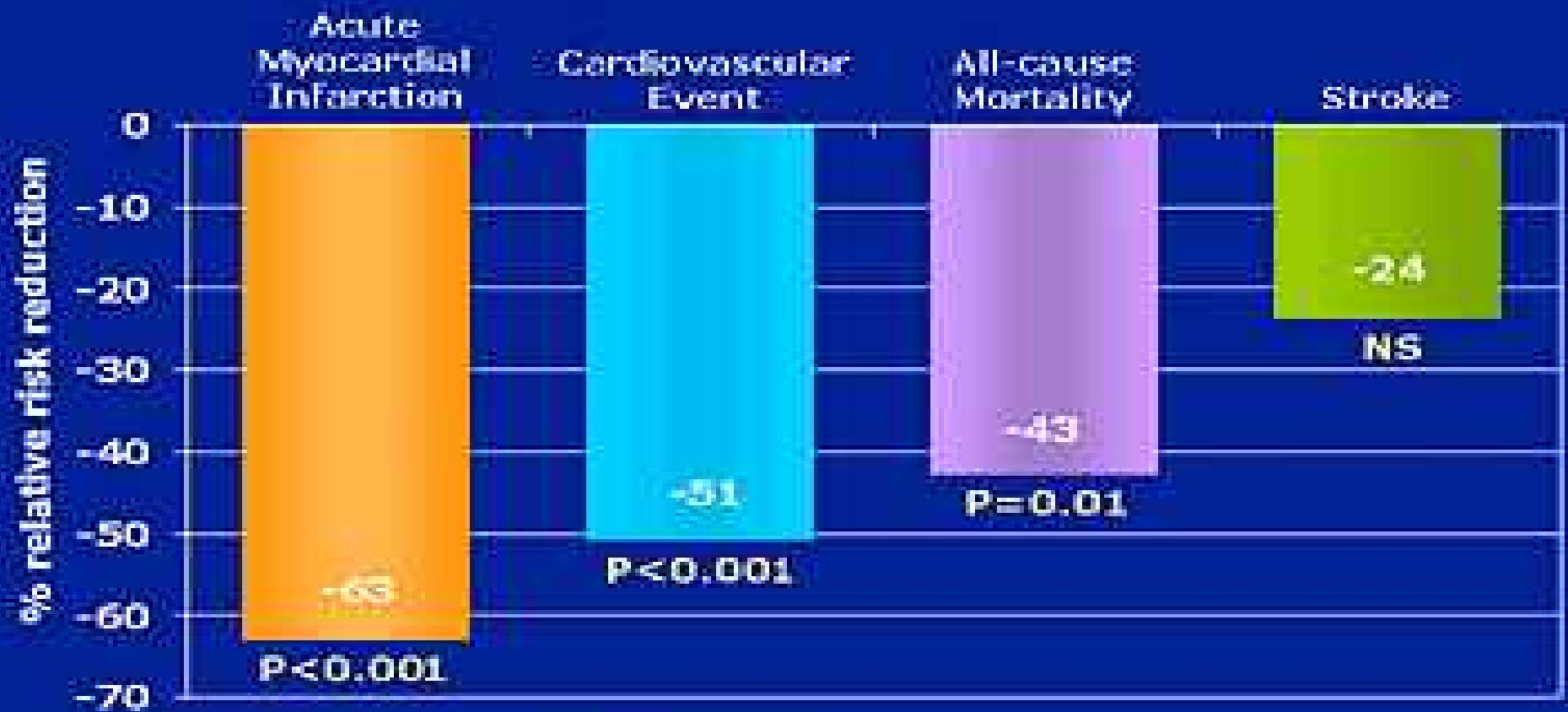
Le bénéfice du traitement de l'HTA du diabétique type II

réduit la mortalité globale mais très modestement les événements cérébro-vasculaires (NS)

Métanalyse du bénéfice du traitement des diabétiques hypertendus par les IEC:

Très positif pour les infarctus, événements CV, la mortalité totale
Non significatif pour les AVC

Relative Risk Reduction With ACEIs in ABCD, CAPPP and FACET



*Prévention par les IEC des
événements CV
(dont les AVC) chez le
diabétique type II à haut risque*

HOPE: prévention supérieure par les IEC chez le diabétique type II des événements CV ?

Effet supérieur des IEC chez les patients à Ht risque

-Sous étude HOPE (micro HOPE) (3.577 sujets): IEC (ramipril)/placebo chez des patients ayant un antécédent cardiovasculaire ou un autre facteur de risque (patients à haut risque) avec **diminution**

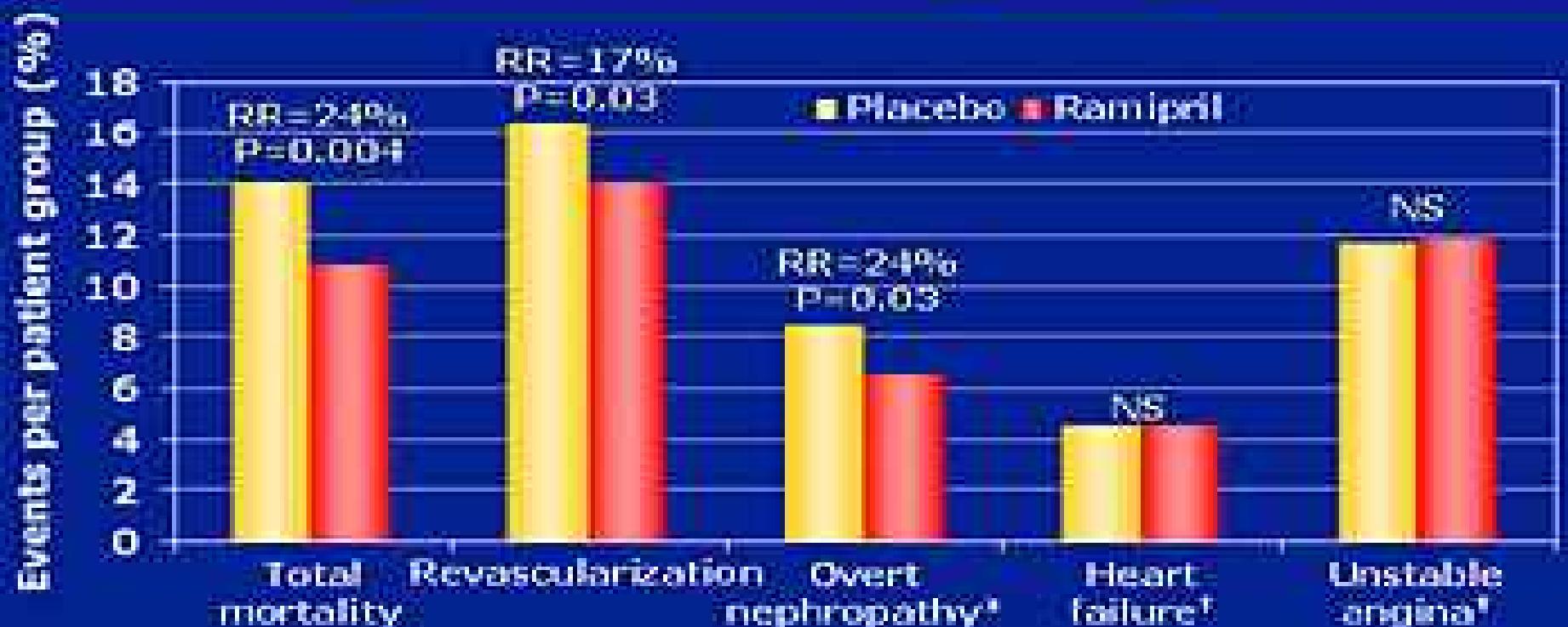
- * *des AVC de 33% p = 0.002*
- * *de la mortalité globale de 24%*
- * *des infarctus de 66% p = 0.002*
- * *des événements combinés CV de 25 % (infarctus, AVC, décès CV)*
- * *de la mortalité CV de 37% p = 0.0001*

Alors que la baisse de TA est modeste (PAS : -1.9 vs 0.5; PAD : -3.3 vs 2.3 mm Hg) , les effets sur le risque CV persistent après ajustement sur la tension artérielle ++

Lancet

**Micro-Hope : (ramipril) mortalité globale – 24 %
néphropathies (albumine et créatinine) -24 %
insuffisances cardiaques et angor instable NS**

MICRO-HOPE Events Per Patient Group for Secondary Endpoints



*Based on positive 24-h urine collection or albumin/creatinine ratio >36 mg/mmol

†Requiring hospital admission

RR = Relative risk reduction NS ≥0.05

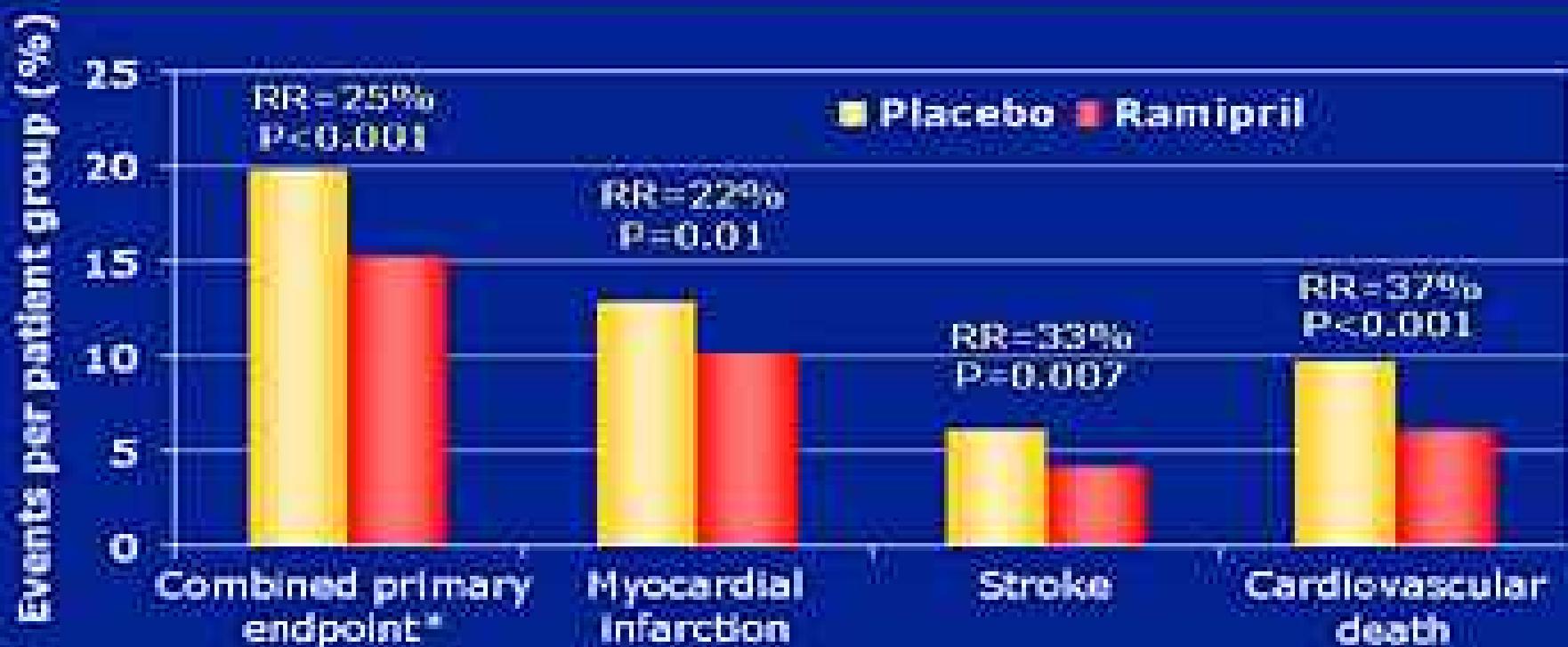
HOPE Study Investigators, Lancet, 2000;355:253-259.



Micro-HOPE: (*ramipril*)

AVC – 33 % / infarctus – 22 % / - mort CV – 37 %

MICRO-HOPE Events Per Patient Group for Primary Endpoint* and Components



* The occurrence of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death

RR= Relative risk reduction

HOPE study Investigators, Lancet, 2000;355:253-259,

www.Jhypertensiononline.org



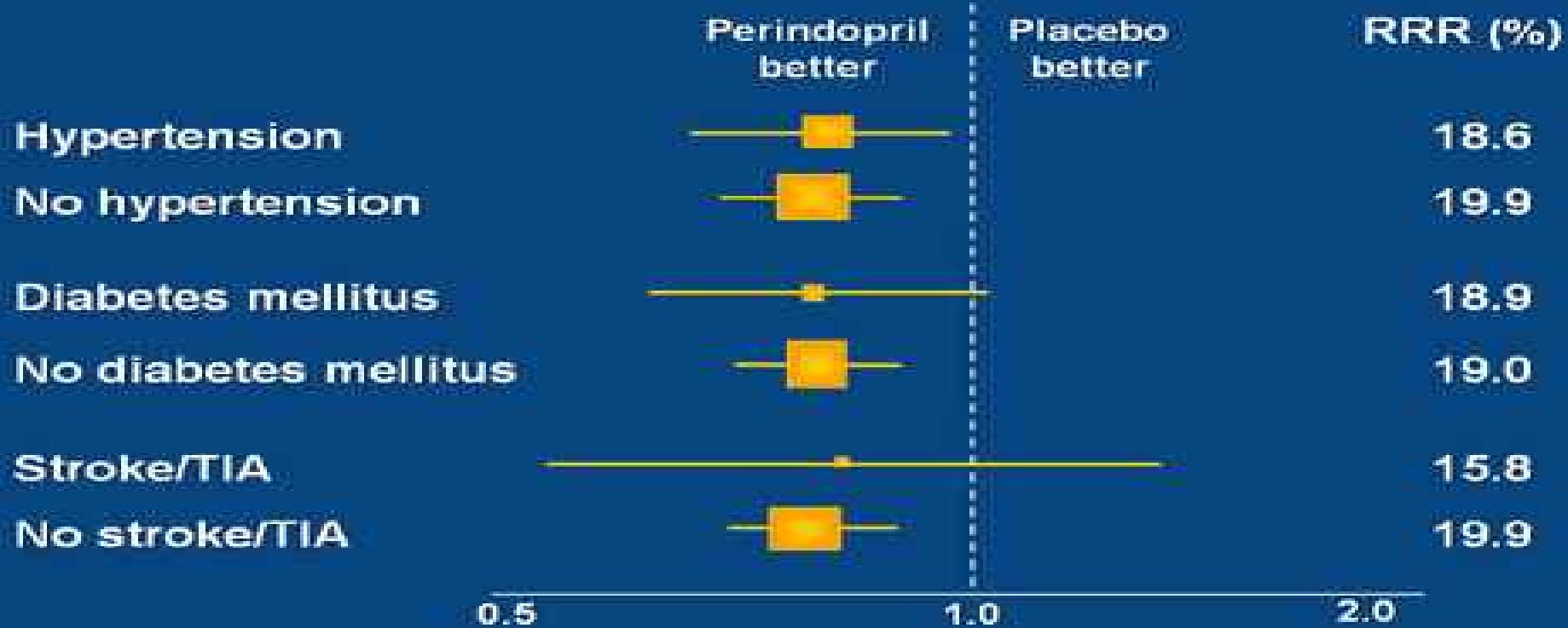
EUROPA: prévention primo-secondaire

(8 mg de perindopril - patients à haut risque CV)

Seuls les AIT et les infarctus non Q sont réduits



Sub-groups analysis

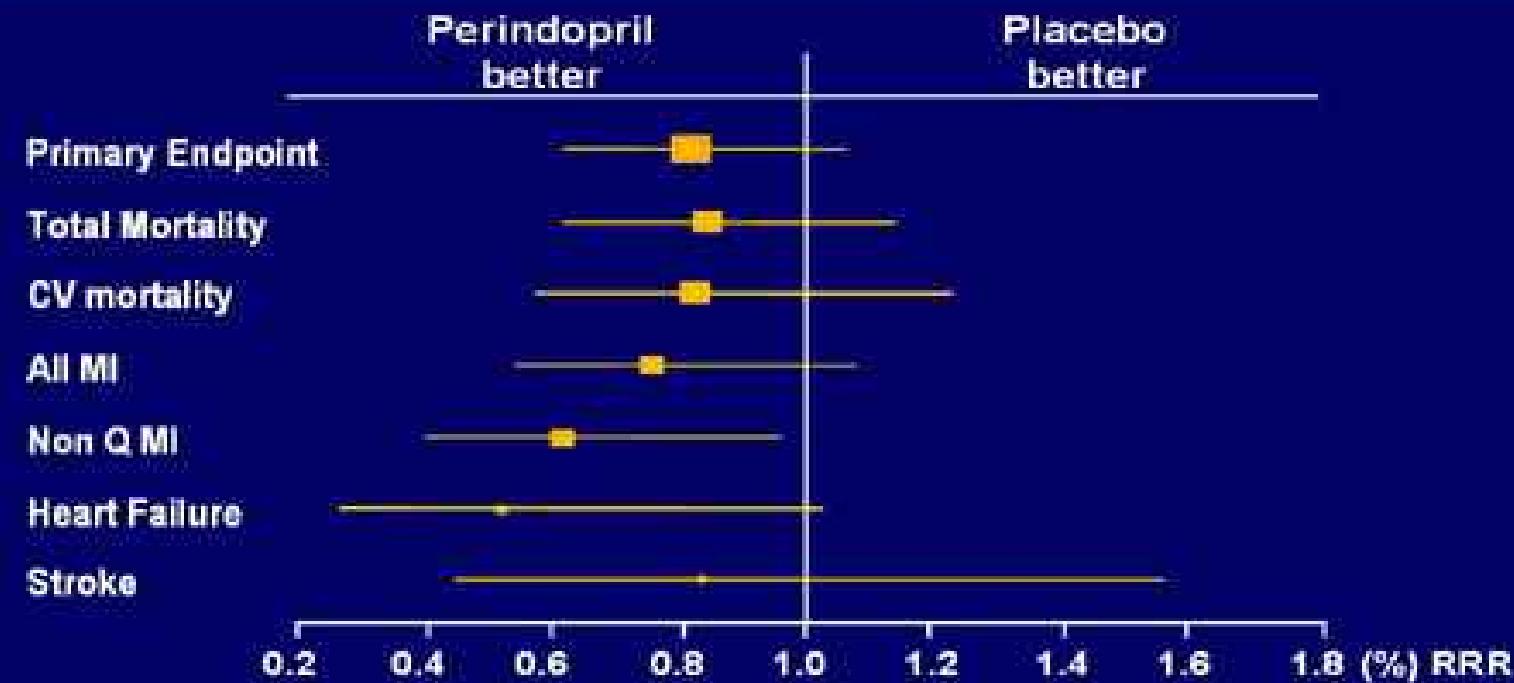


The Lancet 2003; 362:782-88

EUROPA: sous groupe diabète type II de absence de diminution des AVC +++

PERSUADE

RRR with perindopril



EUROPA

The Lancet 2003; 362:782-88

Prévention primo-secondaire par IEC diabétiques type II à haut risque

ADVANCE (perindopril 2mg +/- indapamide 0,625 mg)

- 11.140 sujets (diabète type II) à haut risque CV, TA 145/85 mm Hg, âge moyen 66 ans (pas de diurétiques dans le groupe placebo): 2/3 des patients d'origine caucasienne
- suivi de 60 mois, résultats de 73% des patients
- chute de la TA systolique de - 5 mmHg et de la TA diastolique de 2,2 mmHg du groupe traité vis à vis du non traité

* **Mortalité totale diminuée de 14% p=0,025**

* **Mortalité CV diminuée de 18% p=0,027**

Pas de bénéfice sur les AVC +++

The Lancet 2007: vol. 370 : 829-40.

Les ARA II sont-ils plus efficaces que les IEC pour diminuer les AVC ?

- **Ontarget:** en *prévention primo-secondaire* avec 70% d'hypertendus, et 37% de diabétiques, il n'y a *pas de différence entre le telmisartan et le ramipril* ; le telmisartan diminue moins les nouveaux cas de diabète (-12% NS)

N Engl J Med 2008; 358: 1547-59.

Bénéfice du traitement de l'HTA par IEC ou sartans du diabétique type II : conclusions

- Curieusement le bénéfice du traitement de l'HTA du diabétique *s'il réduit la mortalité globale*, il *ne réduit que modestement les AVC* (NS)
- *Les sartans* (telmisartan) *ne diminuent pas les AVC mieux que les IEC* comme le ramipril (ONTARGET)
- En *prévention primo-secondaire chez les diabétiques, les IEC (ramipril) réduisent les AVC* que les diabétiques soient hypertendus ou non, agés ou non (micro-HOPE)
- Par contre dans **EUROPA** (*perindopril*) *les événements CV chez le diabétique ne sont pas réduits à l'exception des AIT et infarctus sans onde Q*; chez des *diabétiques à haut risque CV, absence de réduction des AVC sous perindopril +/- indapamide* (ADVANCE)

Chez les diabétiques de type II, le traitement de l'HTA ou par IEC ou sartan, réduit difficilement les AVC; la réduction des événements macro-vasculaires (infarctus et syndromes coronariens aigus) est significative , mais moindre que chez les non diabétiques (le ramipril semble plus efficace, mais prise le soir+++)

Prévention par l'aspirine des AVC dans le diabète type II

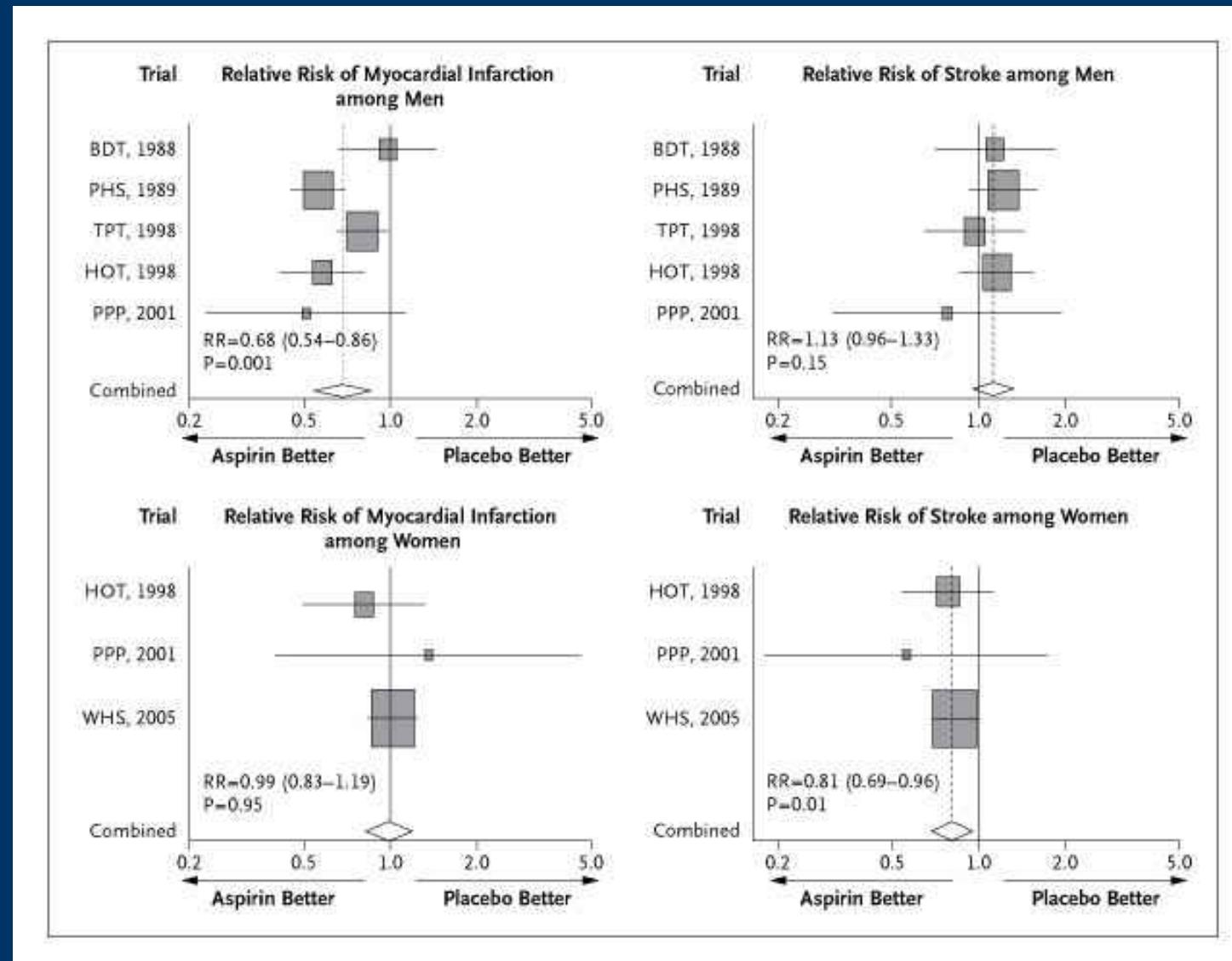
*Déjà, de façon générale l'aspirine ne
réduit les AVC en prévention primaire
que chez la femme*



Métaanalyse: aspirine et événements CV en fonction du sexe

Les AVC ne sont réduits que chez la femme de -19% (+ 13% chez l'homme)

Les infarctus ne sont pas réduits chez la femme; - 32% chez l'homme



Ridker P et al. N Engl J Med 2005; 352: 1293-1304



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Prévention primaire chez le diabétique type II: effet négatif de l'aspirine pour l'AVC

Plusieurs études apportent la preuve d'un **effet favorable de l'aspirine** (dose 75-625 mg/j) **sur l'infarctus mais totalement inefficace pour prévenir les AVC**

- **étude HOT:** 18 790 patients

- *15% pour la mortalité totale*

(aspirine 75 mg)

- *36% pour les infarctus*

- *2% pour les AVC* (le bénéfice de la chute de TA est supérieur)

Lancet 1998; 351:1755-62.

- **étude ETDRS:** 3 711 diabète type I et II

(aspirine 650 mg)

- *17% pour les infarctus* (OR: 0,83) p = 0,04

- 26% chez les hommes et - 9% chez les femmes

+ *17 % pour les AVC* NS (+1,31% femmes, + 1,07% hommes)

JAMA 1992; 268: 1292–300.

- **US Physicians' Health Study:** dans la **population masculine** étudiée

- *61% pour les infarctus*

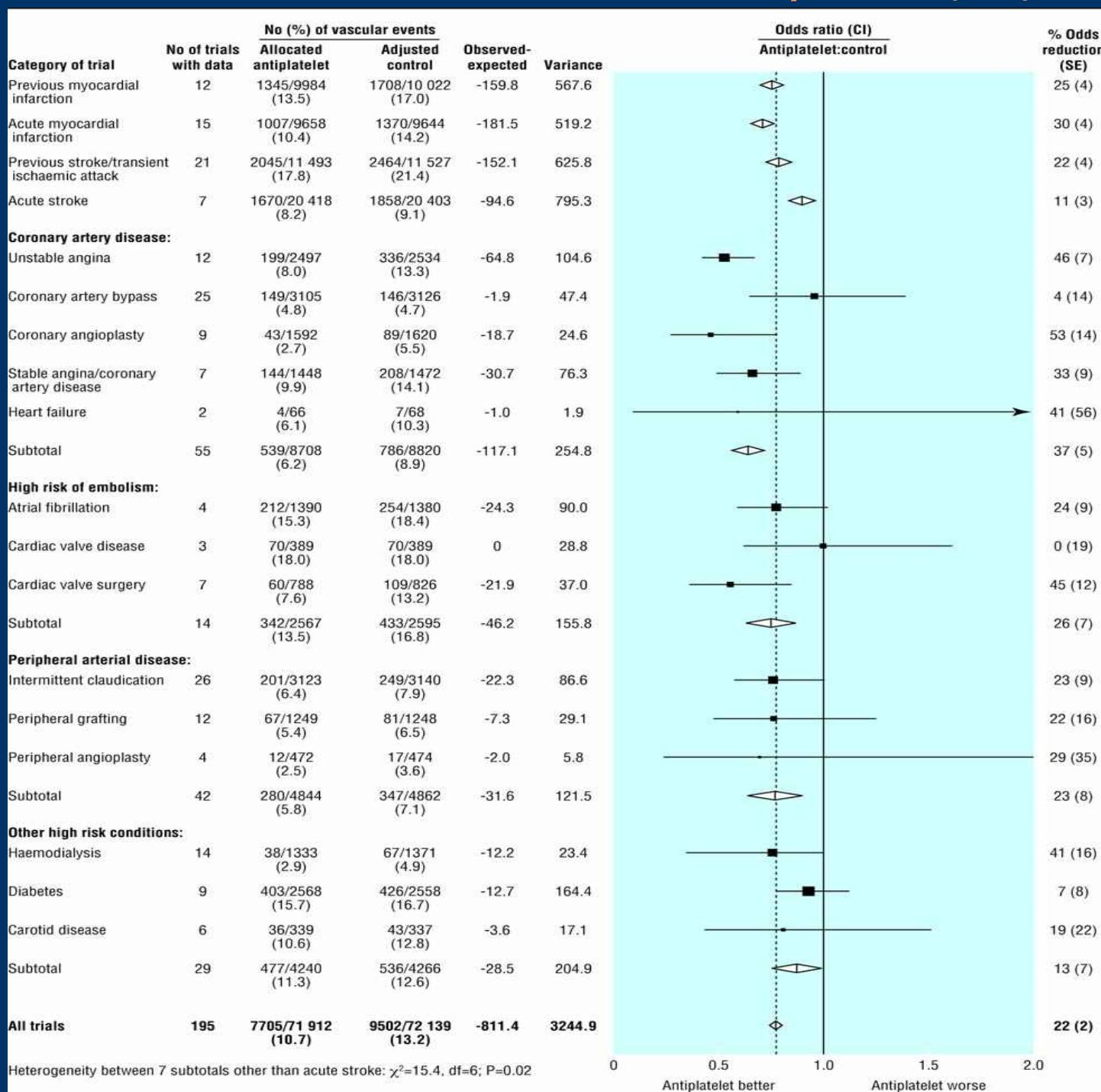
- *augmentation des AVC non significative*

N Engl J Med 1989 Jul 20 321 183-185.

Prévention primaire chez le diabétique type II: effet négatif de l'aspirine pour l'AVC

- **PPP:** 1031 diabète type II
 - 51% pour les infarctus
 - 11% pour les AVC NS Diabetes Care 2003; 26 :3264-72. 23
- **Métaanalyse (Antithrombotic Trialist's)**
 - 7% d'événements vasculaires importants chez le diabétique Type II NS BMJ 2002; 324;71-86
- **Women Health Study (Harvard)** 1.027 femmes diab/28.115 non diab
 - + 48% pour les infarctus et - 4% chez les non diabétiques
 - 19% chez les diabétiques pour les AVC ischémiques (NS p = 0,14)
 - 52% chez les non diabétiques pour les AVC ischémiques N Engl J Med 2005; 352: 1293-304
- **POPADAD:** 1200 diabétiques avec un *index de pression systolique abaissé sous aspirine* avec ou sans antioxydants (résultats en attente)
- **ASCEND:** 10 000 patients diabète type I et II, **100 mg d'aspirine avec ou sans oméga 3**, suivi 5 ans (résultats en attente)

Antithrombotic Trialist's prévention primaire: pas de bénéfice chez les diabétiques concernant les événements vasculaires importants (-7%) contre 22% pour l'ensemble



Collaboration, A. T.
BMJ 2002;324:71-86

Prévention primaire par aspirine chez la femme: WHS

Table 3. Incidence and Relative Risk of Cardiovascular Events, According to Baseline Characteristics.^a

Group	Total No.	Major CV Event				Stroke				Ischemic Stroke				Myocardial Infarction											
		Asp		Pla		RR (95% CI)		P Value		Asp		Pla		RR (95% CI)		P Value		Asp		Pla		RR (95% CI)		P Value	
		no.		no.		no.		no.		no.		no.		no.		no.		no.		no.		no.			
Age																									
45–54 yr	24,025	163	161	1.01 (0.81–1.26)	0.92	77	90	0.85 (0.63–1.16)	0.31	57	71	0.80 (0.57–1.14)	0.21	69	56	1.23 (0.87–1.75)	0.25								
55–64 yr	11,754	183	186	0.98 (0.80–1.20)	0.84	76	90	0.84 (0.62–1.14)	0.26	60	75	0.80 (0.57–1.12)	0.19	38	75	1.17 (0.86–1.59)	0.32								
≥65 yr	4,097	131	175	0.74 (0.59–0.92)	0.008	68	86	0.78 (0.57–1.08)	0.13	53	75	0.70 (0.49–1.00)	0.05	41	62	0.66 (0.44–0.97)	0.04								
Smoking status																									
Current	5,235	157	127	1.30 (1.03–1.64)	0.03	63	58	1.14 (0.80–1.63)	0.48	50	46	1.14 (0.76–1.70)	0.52	76	53	1.50 (1.06–2.13)	0.02								
Past or never	34,605	319	392	0.80 (0.69–0.93)	0.003	157	207	0.75 (0.61–0.92)	0.006	119	174	0.67 (0.53–0.85)	0.001	122	139	0.87 (0.68–1.10)	0.25								
Body-mass index†																									
<25.0	19,849	184	223	0.82 (0.68–1.00)	0.05	95	126	0.75 (0.58–0.98)	0.04	67	97	0.69 (0.50–0.94)	0.02	67	73	0.92 (0.66–1.28)	0.63								
25.0 to 29.9	12,081	158	175	0.89 (0.72–1.11)	0.31	70	84	0.83 (0.60–1.13)	0.24	57	72	0.78 (0.55–1.11)	0.16	76	68	1.11 (0.80–1.54)	0.52								
≥30.0	7,126	116	111	1.05 (0.81–1.36)	0.72	50	53	0.96 (0.65–1.41)	0.81	41	49	0.85 (0.56–1.29)	0.44	45	46	0.98 (0.65–1.47)	0.91								
Menopause and HRT																									
Premenopausal	10,973	55	63	0.88 (0.61–1.26)	0.47	30	31	0.97 (0.59–1.60)	0.91	23	23	1.01 (0.56–1.79)	0.98	18	26	0.69 (0.38–1.26)	0.23								
Uncertain	7,149	67	75	0.91 (0.66–1.27)	0.39	24	43	0.57 (0.35–0.94)	0.03	16	35	0.47 (0.26–0.85)	0.01	38	26	1.49 (0.91–2.46)	0.11								
Postmenopausal, current HRT	11,948	150	149	0.98 (0.78–1.23)	0.85	79	78	0.98 (0.72–1.34)	0.92	60	65	0.9 (0.63–1.27)	0.54	58	51	1.12 (0.77–1.63)	0.57								
Postmenopausal, no HRT	9,704	201	234	0.86 (0.71–1.03)	0.11	86	113	0.76 (0.57–1.00)	0.05	69	97	0.71 (0.52–0.96)	0.03	81	90	0.9 (0.67–1.21)	0.49								
Hypertension‡																									
Yes	10,317	235	270	0.84 (0.71–1.00)	0.05	109	138	0.76 (0.59–0.98)	0.04	91	120	0.73 (0.56–0.96)	0.02	98	101	0.95 (0.72–1.25)	0.69								
No	29,550	241	252	0.96 (0.81–1.15)	0.69	111	128	0.88 (0.68–1.13)	0.31	78	101	0.78 (0.58–1.05)	0.10	100	92	1.10 (0.83–1.46)	0.52								
Blood pressure																									
<120/ [≤] 75 mm Hg	12,799	72	70	1.04 (0.75–1.45)	0.81	40	43	0.94 (0.61–1.45)	0.79	27	35	0.78 (0.47–1.29)	0.34	24	19	1.28 (0.70–2.34)	0.42								
120–129/ [≤] 75–84 mm Hg	12,581	107	113	0.94 (0.72–1.22)	0.63	51	57	0.89 (0.61–1.30)	0.54	37	45	0.82 (0.53–1.26)	0.36	43	42	1.02 (0.66–1.56)	0.94								
130–139/ [≤] 85–89 mm Hg	7,642	131	138	0.94 (0.74–1.20)	0.62	47	62	0.75 (0.51–1.09)	0.13	36	48	0.74 (0.48–1.15)	0.18	66	59	1.11 (0.78–1.58)	0.55								
≥140/ [≤] 90 mm Hg	6,295	158	190	0.81 (0.65–1.00)	0.05	76	101	0.73 (0.54–0.98)	0.04	65	90	0.7 (0.51–0.96)	0.03	64	68	0.92 (0.66–1.30)	0.65								
Hyperlipidemia§																									
Yes	11,745	183	227	0.80 (0.66–0.97)	0.02	75	119	0.62 (0.47–0.83)	0.001	67	98	0.68 (0.50–0.93)	0.01	92	88	1.03 (0.77–1.39)	0.82								
No	28,115	294	295	0.98 (0.84–1.16)	0.84	146	147	0.99 (0.78–1.24)	0.9	103	123	0.83 (0.64–1.08)	0.16	106	105	1.00 (0.77–1.31)	0.99								
Diabetes																									
Yes	1,027	58	62	0.9 (0.63–1.29)	0.57	15	31	0.46 (0.25–0.85)	0.01	13	29	0.42 (0.22–0.82)	0.01	36	24	1.48 (0.38–2.49)	0.14								
No	38,825	418	460	0.9 (0.79–1.03)	0.13	206	235	0.87 (0.72–1.05)	0.15	157	192	0.81 (0.66–1.00)	0.05	162	169	0.96 (0.77–1.18)	0.68								
Parental history of myocardial infarction before 60 yr of age																									
Yes	4,633	61	74	0.86 (0.61–1.21)	0.39	23	32	0.74 (0.43–1.26)	0.27	19	27	0.73 (0.41–1.31)	0.29	31	37	0.89 (0.55–1.43)	0.62								
No	31,210	355	388	0.90 (0.78–1.04)	0.16	170	206	0.82 (0.67–1.00)	0.05	130	170	0.73 (0.60–0.95)	0.02	141	136	1.03 (0.81–1.30)	0.82								
10-yr risk of CHD¶																									
<5.0%	23,331	152	175	0.86 (0.69–1.07)	0.17	78	97	0.80 (0.59–1.07)	0.13	54	76	0.70 (0.50–1.00)	0.05	59	59	0.99 (0.69–1.42)	0.94								
5.0 to 9.9%	3,186	96	97	0.96 (0.72–1.27)	0.76	48	42	1.11 (0.74–1.68)	0.61	35	37	0.92 (0.58–1.46)	0.72	36	45	0.78 (0.50–1.20)	0.26								
≥10.0%	1,100	61	60	1.06 (0.74–1.52)	0.74	17	32	0.54 (0.30–0.98)	0.04	16	29	0.57 (0.31–1.04)	0.07	32	23	1.48 (0.86–2.53)	0.15								
No. of risk factors																									
0	16,399	81	95	0.86 (0.64–1.15)	0.31	45	53	0.86 (0.58–1.28)	0.46	31	41	0.76 (0.48–1.22)	0.26	26	29	0.90 (0.53–1.53)	0.70								
1	13,291	151	162	0.92 (0.73–1.14)	0.44	75	84	0.88 (0.64–1.20)	0.42	50	70	0.70 (0.49–1.01)	0.06	58	61	0.94 (0.65–1.34)	0.73								
2	6,860	128	156	0.80 (0.63–1.01)	0.06	57	79	0.70 (0.50–0.98)	0.04	49	65	0.73 (0.50–1.06)	0.10	54	56	0.94 (0.64–1.36)	0.73								
≥3	2,428	96	93	1.07 (0.80–1.42)	0.66	37	46	0.83 (0.54–1.28)	0.40	34	41	0.86 (0.54–1.35)	0.51	50	40	1.30 (0.86–1.98)	0.21								

* A major cardiovascular (CV) event was defined as a nonfatal myocardial infarction, a nonfatal stroke, or death from cardiovascular causes. The total number of cardiovascular events may

Dans le groupe femmes diabétiques:
+ 48 % d'infarctus !
(- 61% chez l'homme)
US Physician Health Study
- 58 % d'AVC ischémique

> 65 ans ensemble des femmes diabétiques ou non:
réduction des infarctus de 36 %

NEJM 2005;Volume 352:
1293-1304

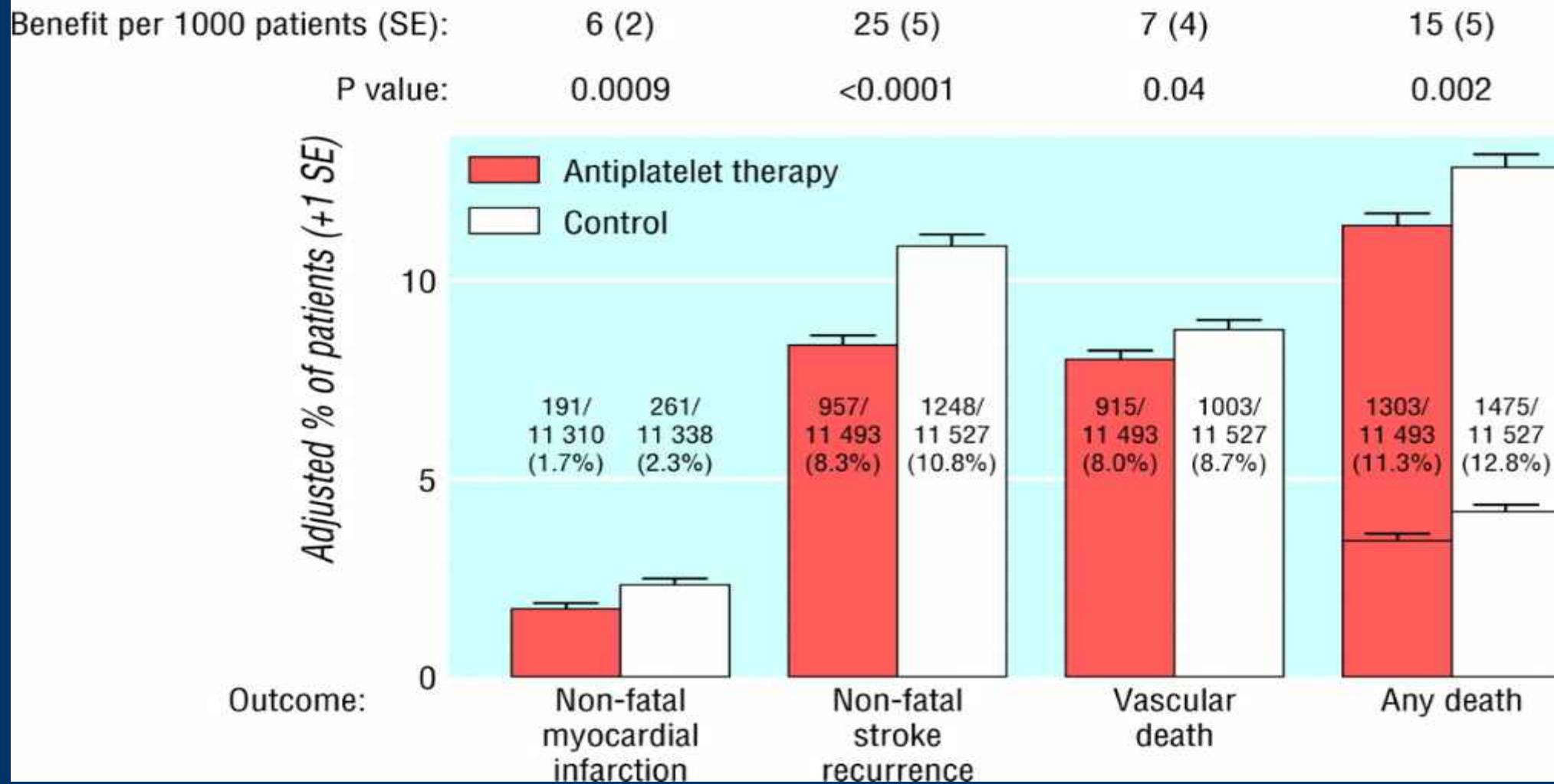
Prévention secondaire par l'aspirine des AVC dans le diabète type II

Après un AVC et après un infarctus

Prévention II post AVC: aspirine et événements CV

bénéfice/1000 patients traités: 25 AVC, 6 infarctus, 15 décès

(c) Previous stroke or transient ischaemic attack (mean treatment duration 3 years)



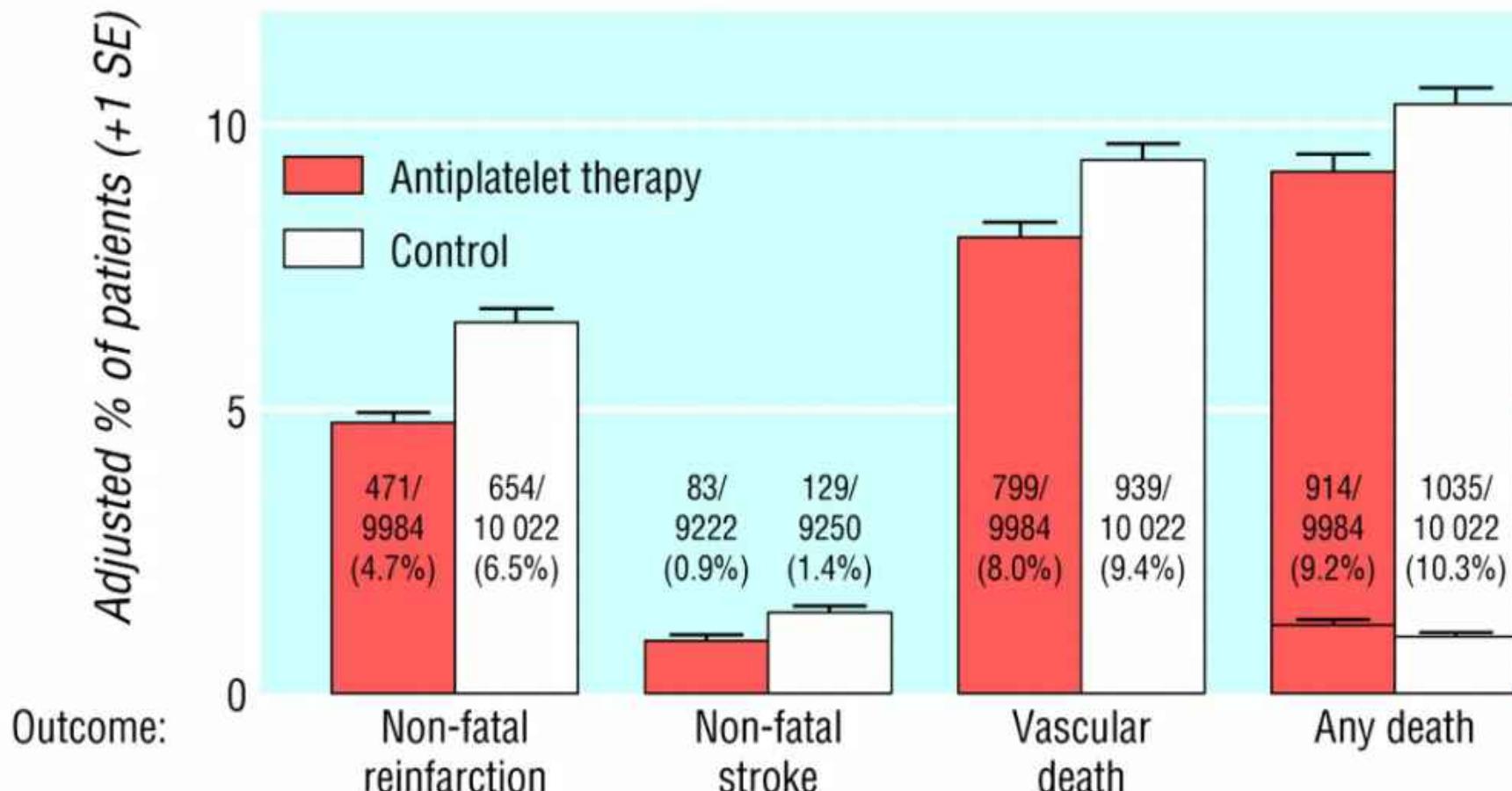
Prévention II post infarctus: aspirine et événements CV

bénéfice/1000 patients traités: 5 AVC, 18 infarctus, 12 décès

(a) Previous myocardial infarction (mean treatment duration 2 years)

Benefit per 1000 patients (SE): 18 (3) 5 (1) 14 (4) 12 (5)

P value: <0.0001 0.002 0.0006 0.02



Collaboration, A. T. BMJ 2002;324:71-86

Prévention primo-secondaire : effet de l'association aspirine + clopidogrel

- En Prévention II des AVC, étude MATCH: dans la *population générale, pas de diminution supplémentaire des AVC* avec l'association; *augmentation des hémorragies de 50%*
- Dans l'étude Charisma (81% de Diabétiques): il n'y *pas d'avantage à l'utilisation du clopidogrel en association avec l'aspirine chez le diabétique type II* comparativement à l'aspirine seule (75 mg à 162 mg d'aspirine et 75 mg de clopidogrel, chez 3.284 patients) *augmentation des hémorragies de 25%*
En prévention II dans CHARISMA: - 12,5% p = 0,046 pour le critère principal (infarctus totaux , AVC totaux, mortalité CV)

MATCH: prévention secondaire des AVC par Aspirine + Clopidogrel

pas de réduction des AVC ni des infarctus (seulement le critère composite)
augmentation des hémorragies de 50%

Tableau : Étude MATCH

	Aspirine + clopidogrel (n = 3 797)	Clopidigrel seul (n = 3 802)
Critère composite (récidive vasculaire) [%]	596 (16)*	636 (17)*
IDM (%)	59 (2)	62 (2)
AVC, AIT (%)	299 (8)	319 (8)
Autres décès vasculaires (%)	169 (2)	74 (2)
Réhospitalisation vasculaire (%)	169 (4)	181 (5)
Hémorragie sévère (%)	96 (2,6)**	49 (1,3)**

CHARISMA prévention I et II des événements CV par aspirine 75-162 MG + clopidogrel 75 mg

Favorable que pour les AVC (-20% p=0.05) au prix de 25% d'hémorragies

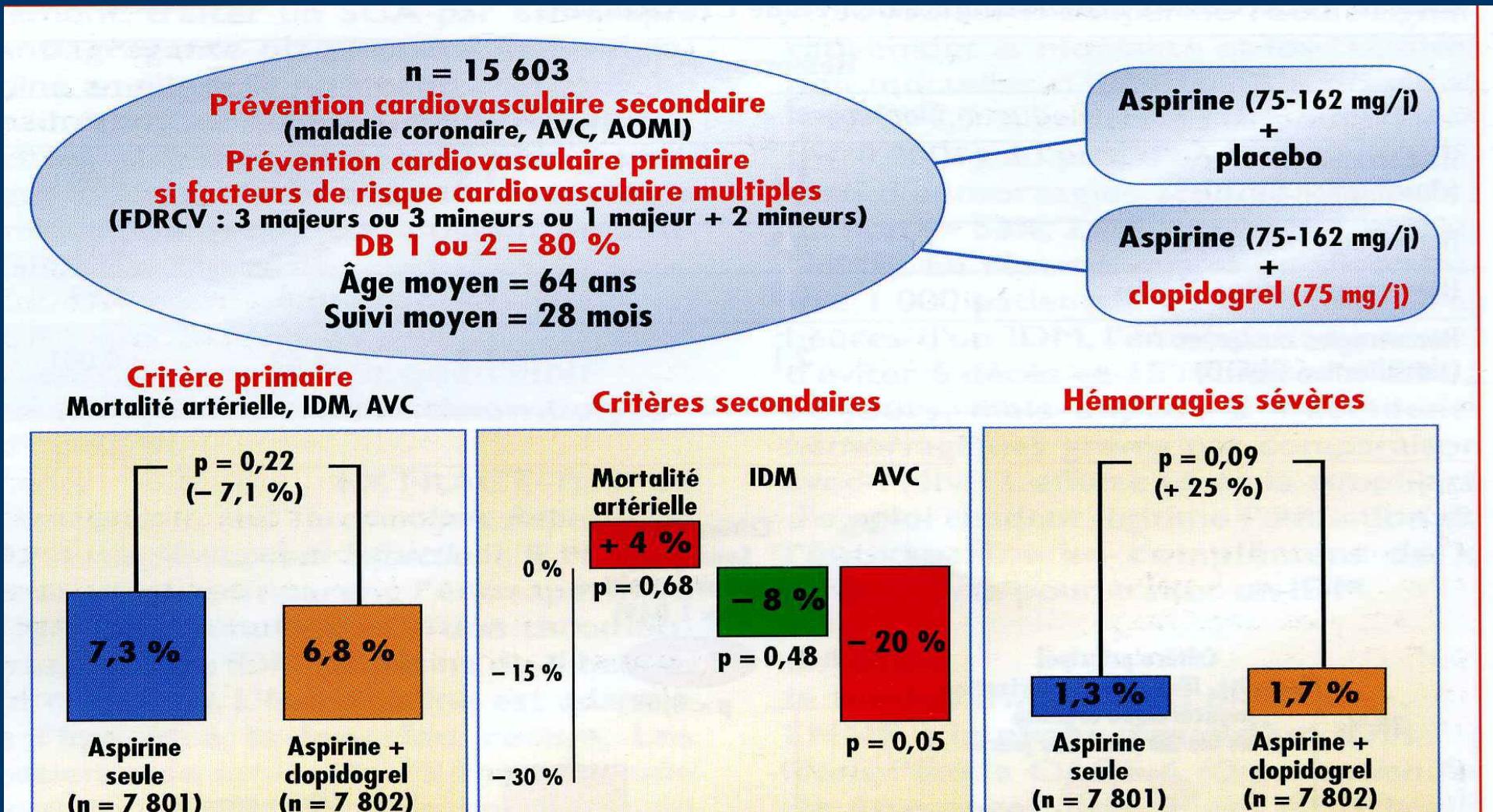


Figure 2. Résultats principaux de l'étude CHARISMA.

CHARISMA prévention I et II des événements CV par aspirine 75-162 MG + clopidogrel 75 mg

avc non fatal: -20% p = 0.05

mortalité CV + 4 % NS

mortalité totale -11% NS

infarctus - 8 % NS

Critères	Groupe clopidogrel plus aspirine (n = 7802)	Groupe placebo plus aspirine (n = 7801)	Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p
Critères d'efficacité					
Critère primaire (*)	534 (6,8 %)	573 (7,3 %)	0,93	0,83-1,05	0,22
Décès toutes causes	371 (4,8 %)	374 (4,8 %)	0,99	0,86-1,14	0,90
Décès cardiovasculaires	238 (3,1 %)	229 (2,9 %)	1,04	0,87-1,25	0,68
IDM non fatal	147 (1,9 %)	159 (2,0 %)	0,92	0,74-1,16	0,48
AVC ischémique non fatal	132 (1,7 %)	160 (2,1 %)	0,82	0,66-1,04	0,10
AVC non fatal	149 (1,9 %)	185 (2,4 %)	0,80	0,65-0,997	0,05
Critère secondaire principal (**)	1 301 (16,7 %)	1 395 (17,9 %)	0,92	0,86-0,995	0,04
Hospitalisation pour angor instable, AIT ou revascularisation	866 (11,1 %)	957 (12,3 %)	0,90	0,82-0,98	0,02
Critères de tolérance					
Hémorragies sévères	130 (1,7 %)	104 (1,3 %)	1,25	0,97-1,61	0,09
Hémorragies létales	26 (0,3 %)	17 (0,2 %)	1,53	0,83-2,82	0,17
Hémorragies intracrâniennes	26 (0,3 %)	27 (0,3 %)	0,96	0,56-1,65	0,89
Hémorragies modérées	164 (2,1 %)	101 (1,3 %)	1,62	1,27-2,10	< 0,001

Critère primaire (*): survenue du premier infarctus du myocarde, ou AVC (quelle qu'en soit la cause), ou décès de cause cardiovasculaire (incluant les hémorragies).

Critère secondaire principal (**): survenue du premier infarctus du myocarde, ou AVC, ou décès de cause cardiovasculaire ou hospitalisation pour angor instable, ou accident ischémique transitoire, ou procédure de revascularisation (coronaire, cérébrale ou périphérique).

Tableau III: Résultats principaux de l'étude CHARISMA.

Réduction des accidents ischémiques cérébraux sous l'association: aspirine + dipyridamole

Antithrombotic trialists': méta-analyse de 10.404 patients donnant une **réduction supplémentaire modeste de 6% en prévention II** des AVC avec l'association aspirine + dipyridamole (11,8%/12,4%)

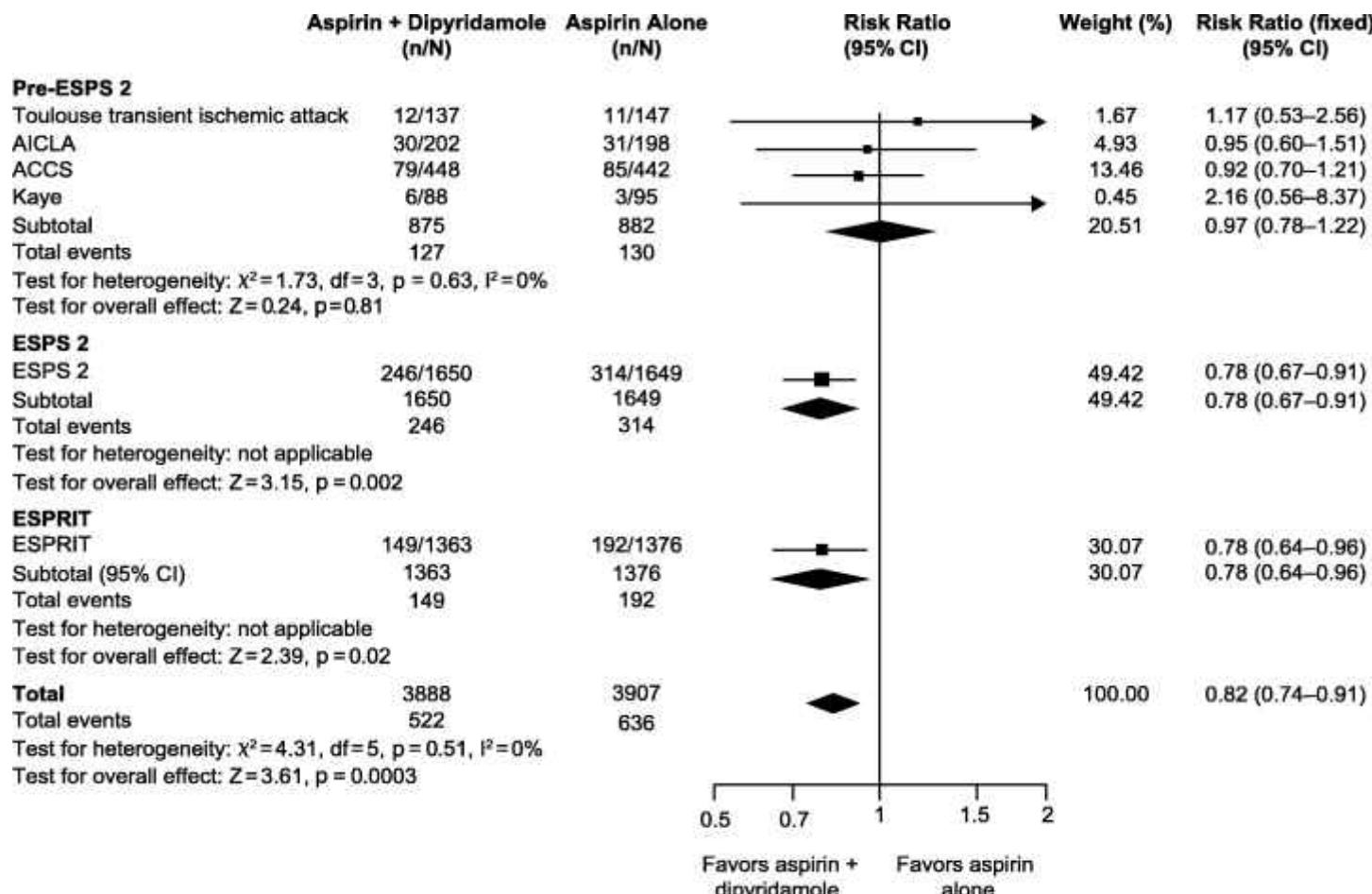
BMJ 2002; 324: 71–86

ESPS-2 (25 mg Asp/200mg DP/Asp+DP): réduction de 23% des AVC avec l'association/monothérapie en prévention II , sans augmentation des hémorragies (mais la réduction est significative que chez les patients à haut risque CV); à noter 35% d'arrêt en raison de céphalées

J Neurol Sci 1996; 143: 1–13

Prévention II des AVC: méta-analyse aspirine/aspirine+dipyridamole

Réduction de 18% des AVC $p= 0,0003$
Accidents hémorragiques + 25% (4%/3%)



ACCS = American-Canadian Co-operative Study.

AICLA = Accidents Ischémiques Cérébraux Liés à l'Athérosclérose.

ESPRIT = European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial.

ESPS 2 = European Stroke Prevention Study 2.

Adapted with permission from The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367: 1665–1673.

Prévention CV, par les antiagrégants chez le diabétique: synthèse I

- L'aspirine en prévention primaire: *les AVC ne sont réduits que chez la femme (WHS)* et globalement *la réduction n'est pas significative*

Les infarctus ne sont réduits que chez l'homme diabétique; chez la femme ils ne sont pas réduits et parfois augmentés

- Le diabète n'est pas une condition suffisante pour débuter un traitement par anti-agrégant; il faut *évaluer le risque du patient*
Chez le jeune, il faut 2 facteurs de risque, notamment l'HTA

- Chez le diabétique hypertendu, *le bénéfice de la chute de tension est bien supérieur (HOT) à l'antiagrégant +++*

Prévention CV, par les antiagrégants chez le diabétique: synthèse II

- L'aspirine en prévention secondaire: *réduit* chez le diabétique *les événements coronariens et cérébraux*, mais surtout les récidives d'AVC et d'infarctus, mais *la réduction est moins importante que chez les non diabétiques; la prescription est systématique à une dose de 160 à 300 mg/j*
- Il n'y a pas de bénéfice supplémentaire à associer du clopidogrel (**CHARISMA**); ce dernier peut remplacer l'aspirine en cas de contre indication
- L'association Aspirine 25 mg + Dipyridamole 200 mg: *elle peut être recommandée après un AIT chez un patient à haut risque CV (ESPS-2)*

Prévention primaire par les statines

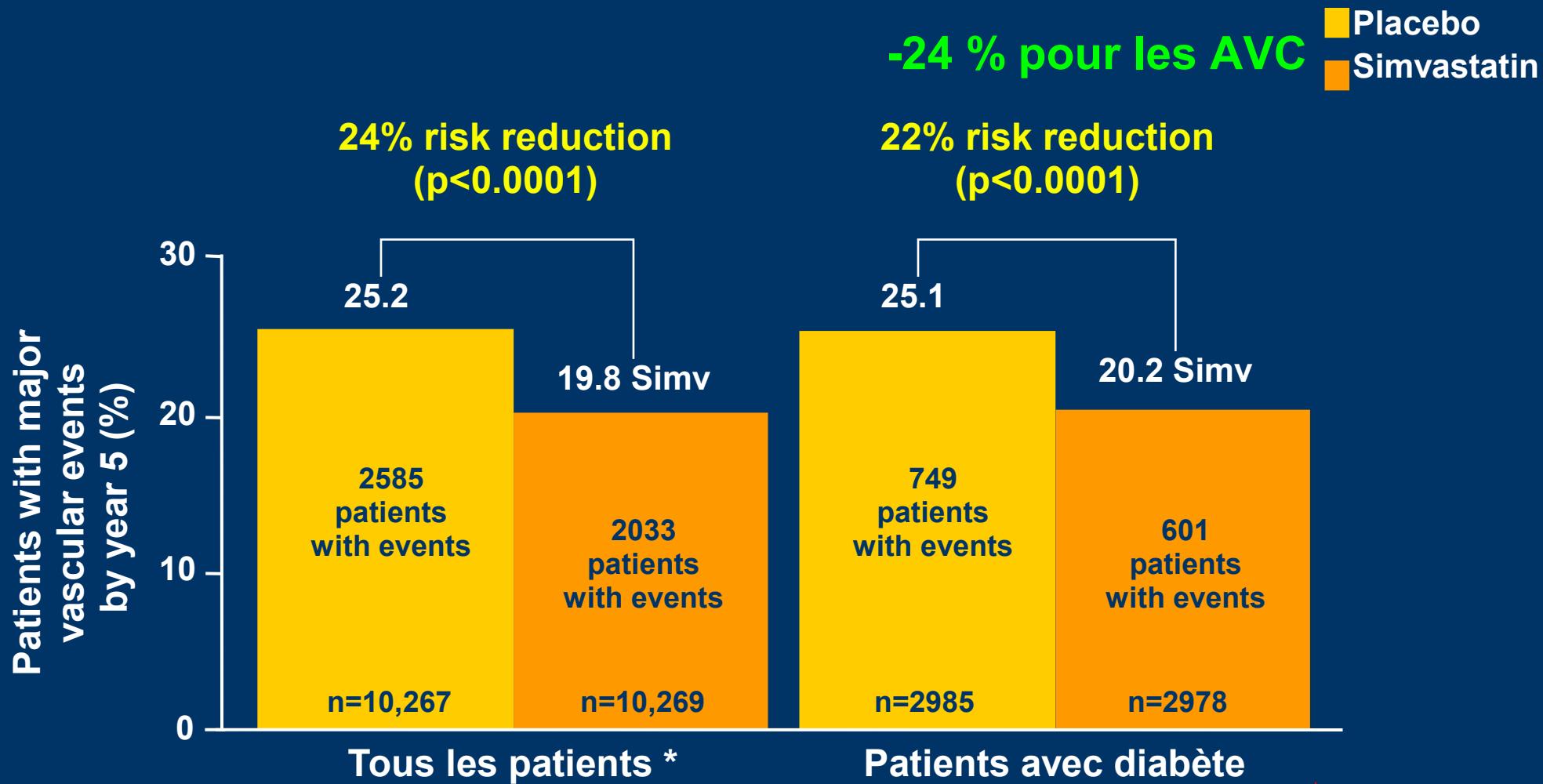
des événements CV

chez le diabète type II



HPS: impact de la Simvastatine sur les événements CV majeurs chez les patients avec et sans diabète

La réduction des événements est similaire avec ou sans diabète



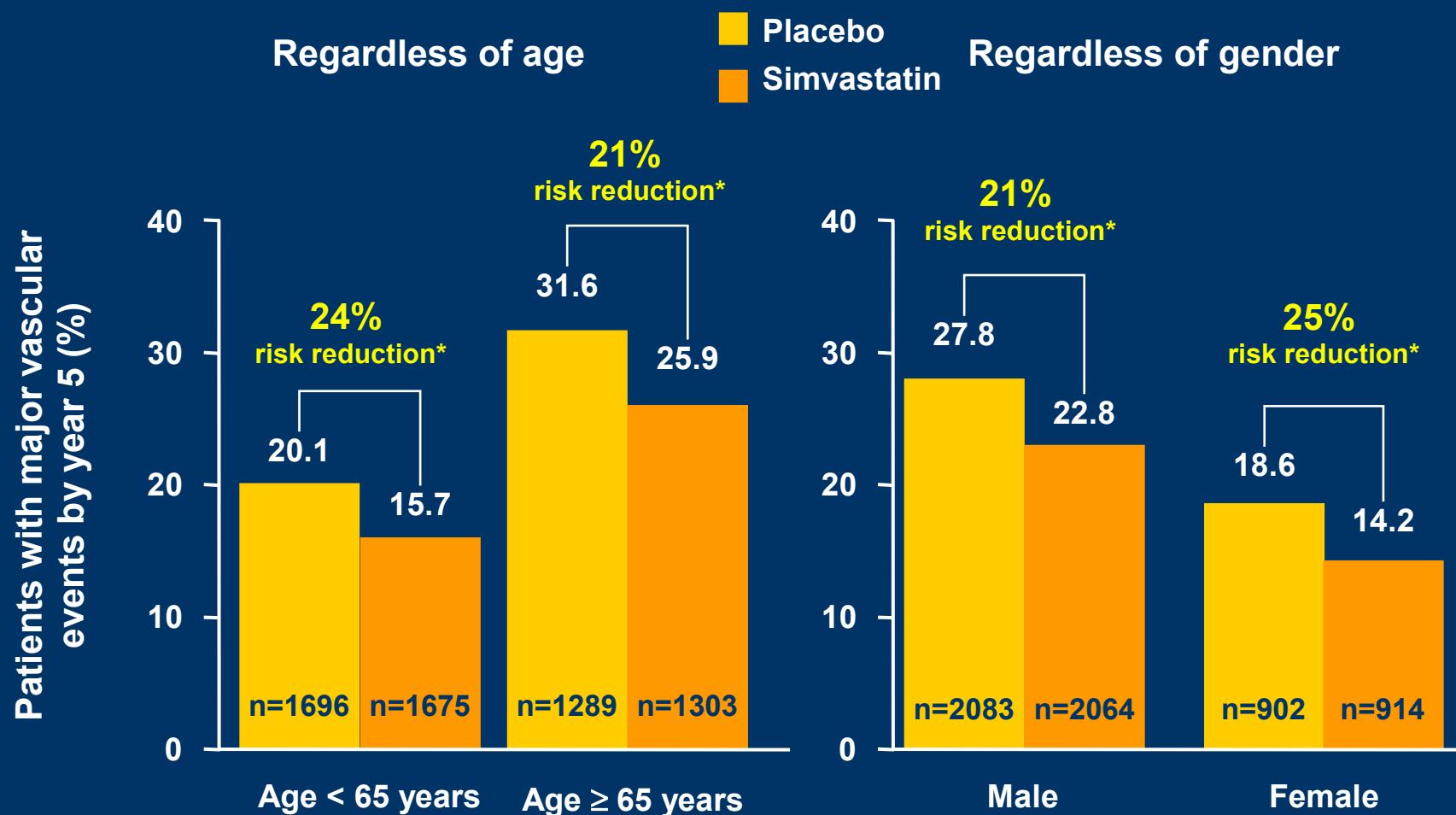
*Includes patients with CHD, occlusive disease of noncoronary arteries, diabetes, or treated hypertension

Adapted from Heart Protection Study Collaborative Group *Lancet* 2002;360:7-22; Heart Protection Study Collaborative Group *Lancet* 2003;361:2005-2016.



HPS : *impact de la simvastatine en fonction de l'âge et du sexe*

Pas de différence suivant l'âge ou le sexe sur les événements cardio-vasculaires



* $p<0.05$

Adapted from Heart Protection Study Collaborative Group *Lancet* 2003;361:2005-2016.

hps

HPS: réduction des événements cardio-vasculaires

Absence de diminution des AVC en prévention II population globale

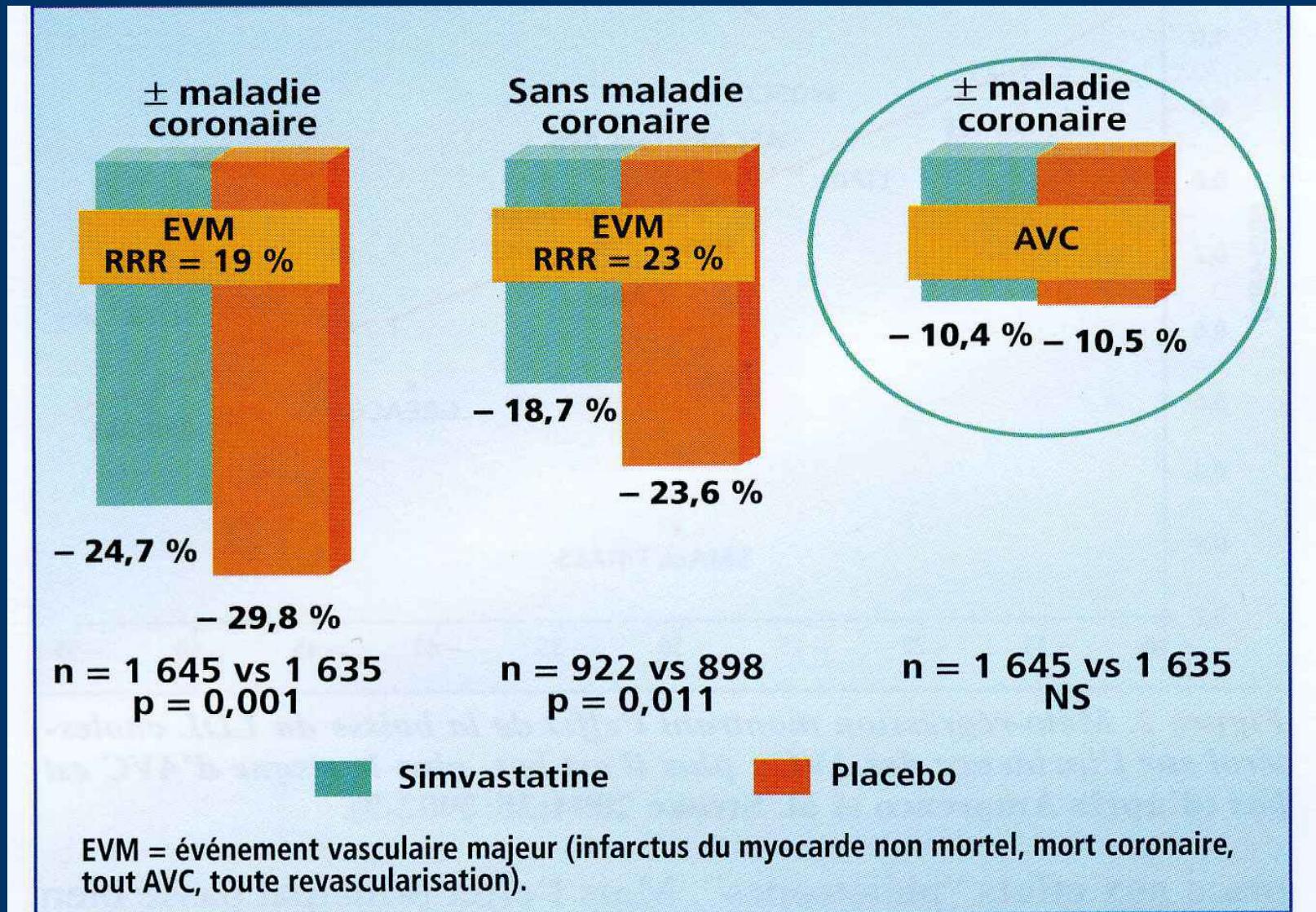
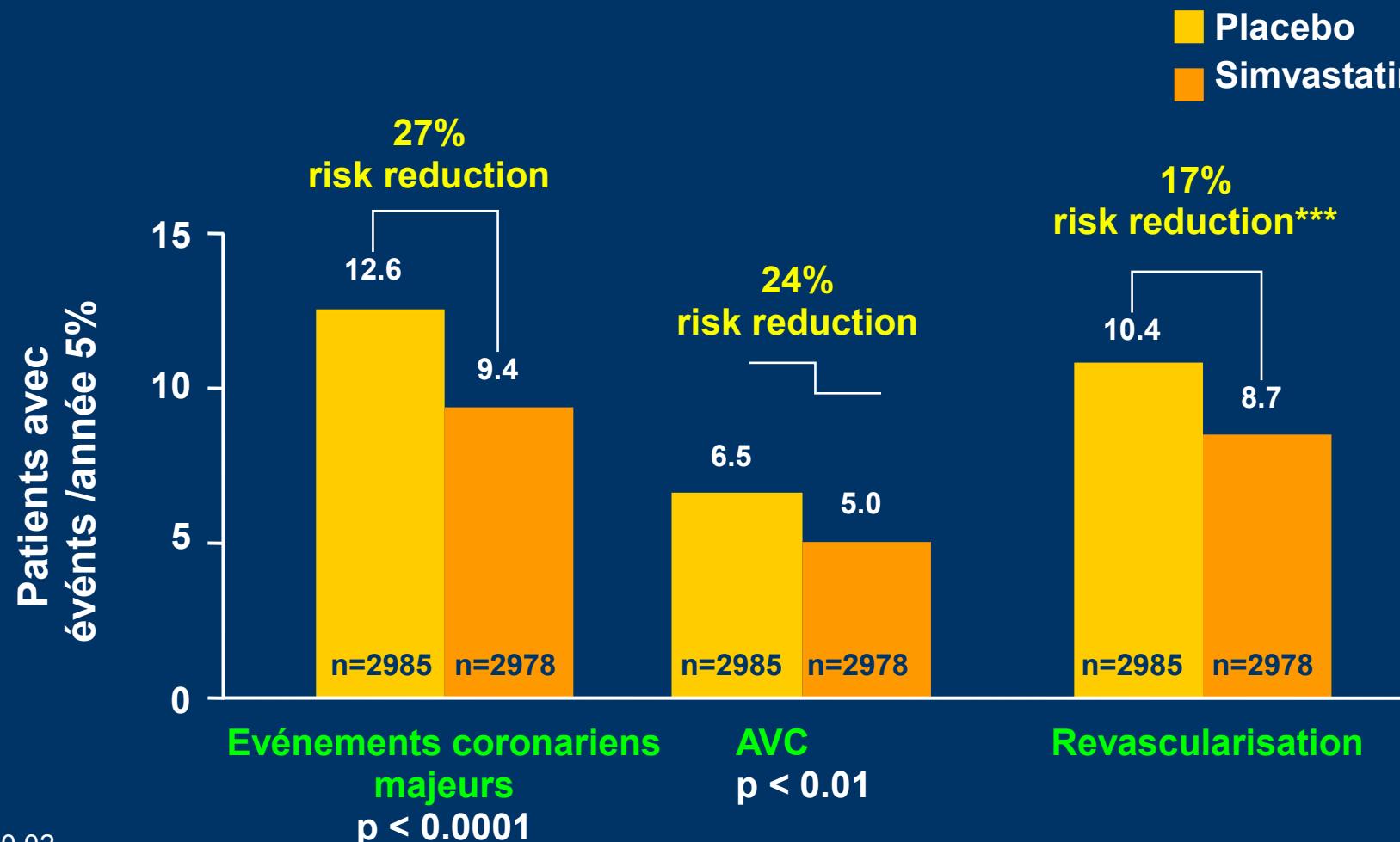


Figure 3. L'étude HPS n'a pas pu démontrer une efficacité en prévention secondaire des AVC (d'après HPS Investigators. Lancet 2004;363:757).

HPS: réduction des événements cardio-vasculaires chez les diabétiques type II

réduction des AVC - 24 % et des événements coronariens -27 %

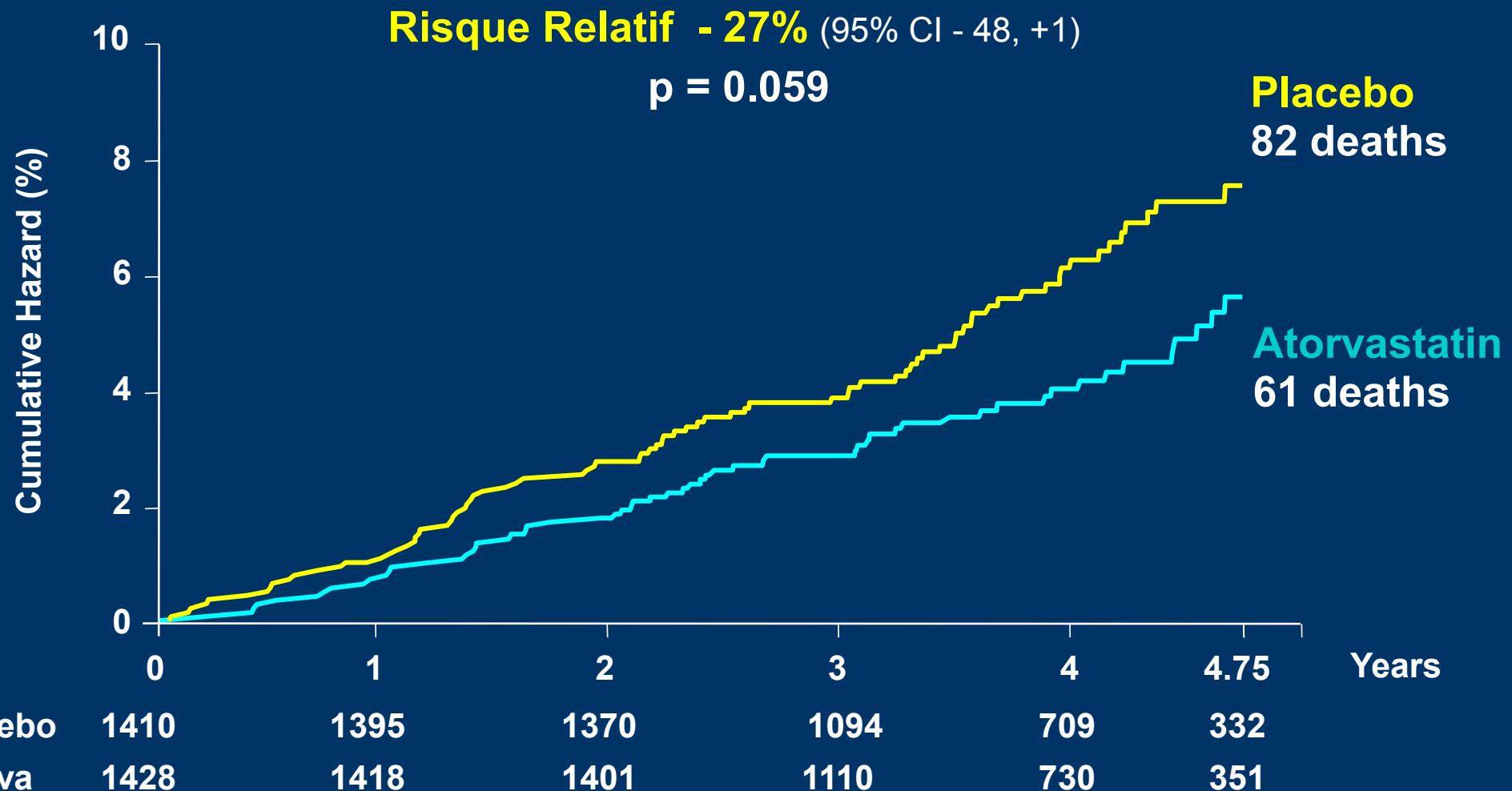


; ***p=0.02

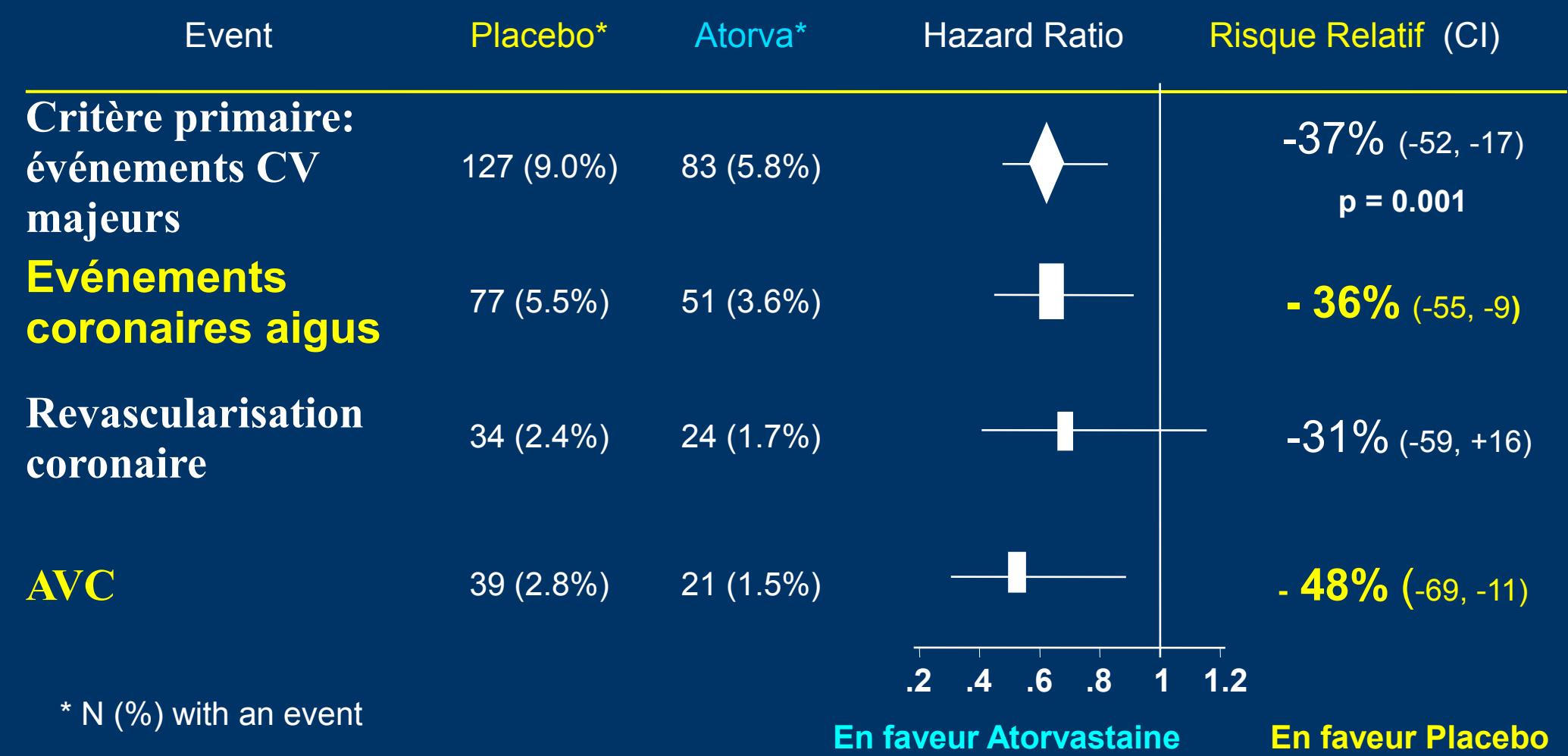
Adapted from Heart Protection Study Collaborative Group *Lancet* 2003;361:2005-2016.

hps

CARDS: atorvastatine 10 MG/placebo - diabète II baisse de la mortalité presque significative 40 à 75 ANS



CARDS : effet du traitement (atorvastatine 10 mg) sur l'infarctus - 36% et les AVC - 48%



Prosper: sujets agés (statines/placebo)

pravastatine 40 mg /placebo

- 2804 hommes et 3000 femmes âgés de 70 à 82 ans
- Pas de réduction de la mortalité totale (RR 0.97)
- *Il n'est pas noté de réduction des AVC* (RR 1.03), par contre *les AIT sont réduits de -25 % p= 0.051*
- *Les AVC ne sont pas réduits non plus en prévention secondaire*
- *Le critère primaire* (décès coronaire, infarctus, AVC fatal et non fatal) *est réduit de -15 % avec un risque absolu réduit de -2.1 %*
- *Dans le groupe diabétique* (320) versus non diabétique (2.593), *le nombre est trop faible pour une interprétation*

Lancet 2002; 360: 1623-30

Métaanalyse de prévention II chez le sujet agé avec les statines

- 19.569 sujets de 65 à 92 ans, suivi moyen de 4,9 années
- Pour la ***mortalité totale*** le gain en RR est de **-22%**
- Pour la ***mortalité cardiovasculaire*** le gain en RR est de **-30%**
- Pour les ***AVC*** le gain est de **-25%**

Le nombre de sujets à traiter pour sauver une vie est de 28

J Am Coll 2008 ; 51:3 7-45.

Etudes de prévention primaire des événements cardio-vasculaires par les statines dans le diabète de type II

Prévention Primaire

- Bien que le profil lipidique ne corresponde pas à l'indication principale des statines (HDL bas , triglycérides élevé), on peut dire après **CARDS** et **FIELD**, que *les statines en prévention primaire réduisent nettement la mortalité CV et les événements cardiovasculaires (HPS et CARDS)*

La réduction des AVC est inconstante (dans HPS absence de diminution des AVC en prévention secondaire)

Dans **CARDS**, sur 4 ans *le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement est de 27, la réduction du risque absolu 3,7 %*

- *Les fibrates* mieux adaptés au profil lipidique du diabétique **ne sont pas à recommander** sauf contre-indication des statines (**FIELD**)
- **ASCOT-LLA:** 2.226 *hypertendus diabétiques*, sans antécédents CV sous atorvastatine/placebo, *diminution des événements coronaires NS -14 %*, diminution des événements cardio-vasculaires et des procédures de 25% (p = 0.038) Lancet 2003; 361: 1149-58

Etudes de prévention secondaire des événements cardio-vasculaires par les statines dans le diabète de type II

Prévention secondaire:

- Dans **4S**, *chez le diabétique la réduction est plus grande pour la mortalité totale* (-43%/-29% pour non DB), *pour l'infarctus* (-50%/-32% pour non DB); elle est *moins significative pour l'AVC* (-25% pour DB)
- Dans la sous étude de **GREACE**, *l'atorvastatine réduit le risque de mortalité totale de 52 %* ($p = 0.049$), de *mortalité coronarienne de 62 %* ($p = 0.042$), *d'AVC de 68 %* ($p = 0.046$)
- Dans **ASPEN** (prévention primo-secondaire), l'atorvastatine diminue le LDL, mais *pas les événements CV (mortalité CV, événements majeurs CV non fatals, les AVC)* (13,7/15 %), ni les infarctus (-27 %)

Etudes de prévention secondaire des événements cardio-vasculaires par les statines dans le diabète de type II

Fortes doses versus faibles doses

Chez le coronarien stable:

- Dans la sous étude de **TNT**, l'incidence du critère primaire était abaissé *sous 80 mg d'atorvastatine /10 mg de -25 % (p = 0.026); augmentation de la mortalité non CV dans le groupe global (+25 % P =0.007), réduction des AVC de -25 % (p =0.026)*

NEJM 05; 352: 1425-35

Après un syndrome coronarien aigu:

- Dans la sous étude de **PROVE-IT**, diminution des *événements cardiaques aigus* de 21 % (p = 0.03) et du *risque absolu* de -5,5 %
Augmentation surprenante des AVC dans le groupe global: +16 %
Absence de bénéfice pour le critère primaire chez le diabétique et au-dessus de 65 ans

NEJM 2004; 350: 1495-504

Etudes de prévention secondaire des événements cardio-vasculaires par les statines dans le diabète de type II

Fortes doses versus faibles doses

Après un AVC

- Dans **SPARCL**, les AVC sous 80 mg d'atorvastatine/10 mg sont réduits de **-16 %** dans le groupe global ($p = 0.03$); cependant augmentation des AVC hémorragiques de **+66 %**
NEJM 2006; 355: 549-59
- Une **méta-analyse (2006)** souligne le bénéfice de la réduction **-18% des AVC par de fortes doses de statine /doses faibles** et de -30% vis à vis d'un placebo, sans augmentation de la mortalité non CV
JAMA 2006; 295: 2046-2056
- Une autre **méta-analyse (2007)**, chez les **sujets âgé > 65 ans**, coronariens stables, démontre un risque absolu réduit de 2,3% avec un RR de **-19 %**, mais que pour un **indice composite d'événements CV majeurs** (absence de réduction pour les AVC et infarctus)
Ann Intern Med 2007; 147: 1-9

Synthèse I : statines et événements cérébro-vasculaires dans le diabète type II

- Chez les patients à haut risque CV ou ayant des antécédents CV, les statines réduisent les incidents coronariens et les AVC autant chez les diabétiques que chez les non diabétiques
- Certaines études ne retrouvent pas la prévention des AVC par les statines en particulier en prévention primaire, chez le sujet agé et chez la femme: HPS en prévention secondaire des AVC, ASPEN en prévention secondaire, PROVE-IT après syndrome coronarien aigu avec forte dose
- Chez les sujets agés il n'y a pas toujours de réduction des AVC (absente dans PROSPER sur une population globale), par contre dans la méta-analyse de 2005 la mortalité globale (-22 %) et les AVC (-25 %) sont réduits significativement dans la population globale

Synthèse II : statines et événements cérébro-vasculaires dans le diabète type II

- Les études spécifiques aux diabétiques(CARDS) montrent une *diminution des AVC de 48 % et la mortalité globale atteint presque la signification*: - 27% p = 0.059
- Une méta-analyse (2006) sur les **fortes doses** amènent un *bénéfice supplémentaire de -18% dans la réduction des AVC*
Une autre méta-analyse (2007) *chez le sujet > 65 ans, ne retrouve pas ce bénéfice* (il existe par contre, pour l'ensemble de événements CV majeurs)
- En **prévention secondaire après un AVC**, réduction par des fortes doses comparativement aux faibles doses des événements CV
- **Les fibrates ne sont pas recommandés** en dehors de la contre-indication aux statines

Recommandations American Diabetes Association: dyslipidémies du diabétique

**Recommandations de l'American Diabetes Association de 2006 concernant la prise en charge des dyslipidémies chez le diabétique
(Diabetes Care vol. 29, sup 1. January 2006)**

Dépistage :

- Chez les adultes, la recherche d'une anomalie lipidique doit être faite au moins de façon annuelle, et plus souvent s'il apparaît nécessaire d'atteindre la cible lipidique. Chez les patients avec un profil lipidique à faible risque ($LDL < 1,0 \text{ g/L}$, $HDL > 0,50 \text{ g/L}$ et triglycérides $< 1,50 \text{ g/L}$), un nouveau bilan lipidique peut être répété tous les 2 ans.

Traitements et objectifs

- Les modifications du style de vie avec pour cible la réduction des graisses saturées et des apports en cholestérol, la perte de poids (si indiquée) et l'augmentation de l'activité physique ont montré qu'elles pouvaient améliorer le profil lipidique des diabétiques.

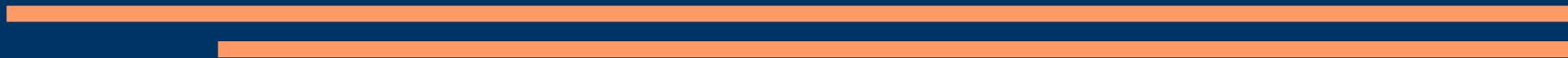
En prévention primaire des maladies cardiovasculaires :

- L'objectif principal est d'obtenir un $LDL < 1,0 \text{ g/L}$.
- Chez les sujets de plus de 40 ans, un traitement par statine pour obtenir une réduction du LDL de 30 à 40 %, quelle que soit sa valeur de base, est recommandé.
- Chez les sujets de moins de 40 ans mais à risque cardiovasculaire augmenté du fait de la présence d'autres facteurs de risque et qui n'ont pas atteint l'objectif lipidique avec les seules modifications du style de vie, l'adjonction d'un traitement pharmacologique est appropriée.

En prévention secondaire des maladies cardiovasculaires :

- Tous les patients doivent être traités avec une statine pour abaisser leur LDL de 30 à 40 %.
- Un abaissement du LDL en dessous de $0,70 \text{ g/L}$ avec une forte dose de statine est une option thérapeutique possible.
- Une diminution des triglycérides en dessous de $1,50 \text{ g/L}$ et une augmentation du HDL-cholestérol au-dessus de $0,40 \text{ g/L}$ chez les hommes et au-dessus de $0,50 \text{ g/L}$ chez les femmes doivent être envisagées. Une diminution des triglycérides et une augmentation du HDL avec un fibrate sont associées à une réduction des événements cardiovasculaires chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire, un HDL bas et un LDL proche des valeurs normales.
- Une association thérapeutique utilisant des statines et d'autres hypolipidémiants peut être nécessaire pour atteindre les objectifs lipidiques mais n'a pas été évaluée dans des essais thérapeutiques comportant des critères cliniques de jugement, tant en matière de réduction des événements cardiovasculaires qu'en matière de sécurité d'emploi.
- Les statines sont contre-indiquées pendant la grossesse.

Glitazones et événements cardio-vasculaires chez le diabétique type II



Articles JAMA Septembre 2007

Résultats opposés sur les infarctus entre les deux glitazones

-**Revue de données** de la FDA, de méta-analyses, de la banque de GlaxoSmithKline: dans le diabète type II, la **Rosiglitazone sur 12 mois**, est associée à une **augmentation d'infarctus + 42 %** (RR 1.42 p = 0,02) **et + 209 % d'insuffisance cardiaque** (RR 2.09), **sans augmentation de la mortalité CV** (RR 0,9)

JAMA. 2007;298:1189-1195.

-**Méta-analyse de 16.390 patients:** *4,4 % de décès, Infarctus, AVC, sous Pioglitazone, 5,7 % dans le groupe contrôle (-18% p = 0.005)*
Chaque événement a été réduit de 20 à 12% : -20 % AVC
- 19 % Infarctus

Mais + 41% pour les insuffisances cardiaques sévères/ contrôles: 2,3%/1,8% (RR 1.41 p = 0.002), sans augmentation de la mortalité

JAMA. 2007;298:1180-1188.

Rosiglitazone: mét-analyse 42 essais (30 août 2007 NEJM): augmentation de l'ischémie coronaire + 40% , sans augmentation de la mortalité CV

Table 1. Results of FDA Meta-Analysis of 42 Randomized Trials Comparing Rosiglitazone with Other Drugs or Placebo.

Adverse Event	Rosiglitazone Group (N=8604)	Control Group (N=5633)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
<i>% of patients</i>				
Any ischemia	2.0	1.5	1.4 (1.1–1.8)	0.02
Serious ischemia	1.0	0.8	1.4 (1.0–2.1)	0.06
Myocardial infarction, cardio- vascular death, or stroke	0.73	0.67	1.2 (0.7–1.8)	0.40

Pioglitazone: métanalyse (Jama Sept 2007)

- 20% d'AVC et - 19% d'infarctus

Table 3. Cardiovascular Event Rates for Combined Trials Stratified by Study Type^a

	No. (%)		Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	P Value
	Pioglitazone (n = 8554)	Control (n = 7836)		
Death/myocardial infarction/stroke	375 (4.38)	450 (5.74)	0.82 (0.72-0.94)	.005
Death	209 (2.44)	224 (2.86)	0.92 (0.76-1.11)	.38
Myocardial infarction	131 (1.53)	159 (2.03)	0.81 (0.64-1.02)	.08
Death/myocardial infarction	309 (3.61)	357 (4.56)	0.85 (0.73-0.99)	.04
Stroke	104 (1.22)	131 (1.67)	0.80 (0.62-1.04)	.09
Serious heart failure	200 (2.34)	139 (1.77)	1.41 (1.14-1.76)	.002
Death/serious heart failure	361 (4.22)	321 (4.10)	1.11 (0.96-1.29)	.17
Death/myocardial infarction/stroke/ serious heart failure	508 (5.94)	523 (6.67)	0.96 (0.85-1.09)	.54

^aVery short-term, short-term, midterm, long-term, and PROactive studies were used as stratification variables.

Risque d'événements coronaires en comparaison avec les autres agents hypoglycémiants: 1.43/100 000 patients/année d'infarctus avec la rosiglitazone et 1.33 pour la pioglitazone et 1.34 les autres drogues

Table 2. Risk of Cardiac Events with Rosiglitazone and Pioglitazone as Compared with Other Oral Antidiabetic Agents, According to the WellPoint Observational Study.*

Drug	Total No. of Patients	Acute Myocardial Infarction				Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina			
		No. of Events	Incidence per 100,000 Patient-Yr	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	No. of Events	Incidence per 100,000 Patient-Yr	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Rosiglitazone	22,050	212	0.73	1.029 (0.886–1.194)	0.710	415	1.43	1.086 (0.979–1.205)	0.117
Pioglitazone	23,768	232	0.74	1.044 (0.905–1.205)	0.553	414	1.33	0.987 (0.890–1.095)	0.808
Other oral antidiabetic agents	120,771	866	0.72	1.000		1613	1.34	1.000	

* Data are from the FDA advisory committee testimony of Samuel Nussbaum, M.D., executive vice president and chief medical officer, WellPoint.

Rosen C. N Engl J Med 2007; 30 Août 2007



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

PRO-ACTIVE: effets vasculaires et cardiaques

Chez des patients DNID, la **pioglitazone** (en plus de la correction des FDR)

- * *Ne réduit pas le risque de survenue d'un premier AVC*
- * *Diminue le risque de récidive d'AVC* de 47 % ($p = 0.008$)
- * *Ne diminue pas le risque de survenue d'un premier infarctus, mais diminue le risque de récidive d'infarctus* de 28% ($p = 0.045$)
- * *Diminue le risque de décès prématurés, AVC non fatal d>IDM non fatal* de 16 % ($p = 0.027$)
- * *Augmente le risque d'insuffisance cardiaque mais sans induire de surmortalité*

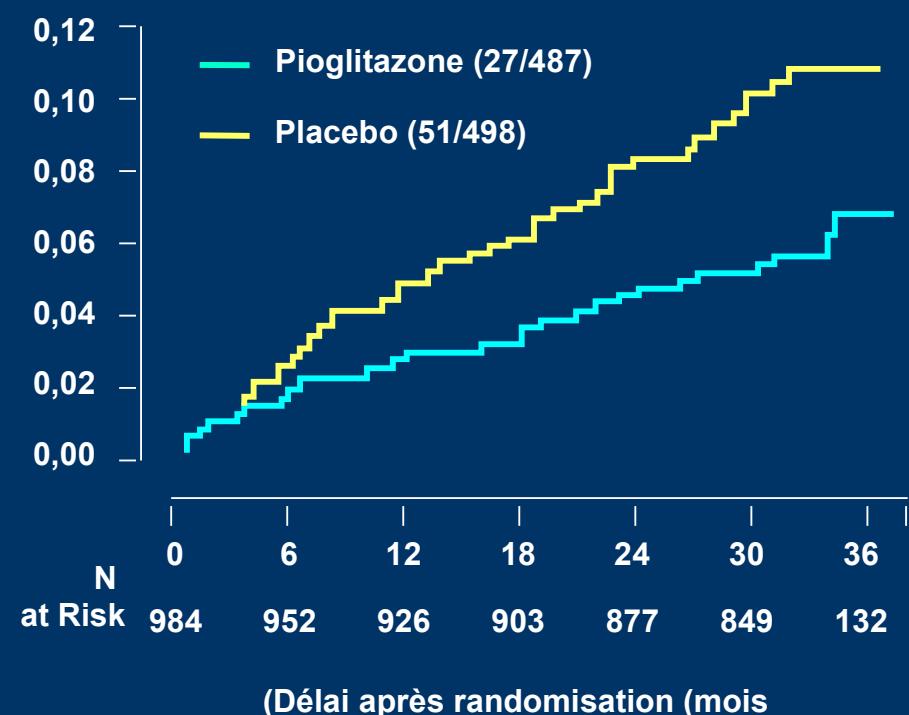
En 3 ans, on évite pour 1000 patients 21 événements (infarctus, AVC ou décès) ; il faut traiter 48 patients en 3 ans pour éviter un événement cardio-vasculaire majeur

The Lancet 2005; 366:1279-1289
Erdmann E et al. J Am Coll Cardiol 2007; 49:1772–1780.

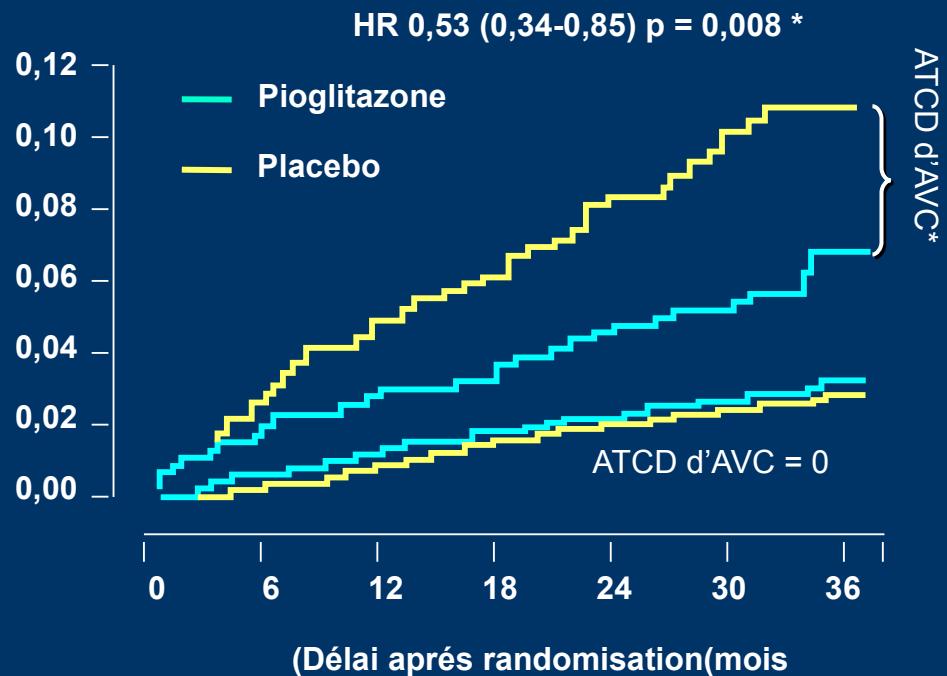
Prévention des AVC chez les DB Type II par la pioglitazone: PRO-ACTIVE

Diminution de 47% des AVC en prévention II

AVC fatal ou non chez les patients avec ATCD d'AVC



AVC fatal ou non chez les patients avec ATCD d'AVC vs pas d'ATCD d'AVC



Pioglitazone vs placebo

HR 0,53
IC 95 % 0,34 ; 0,85
P 0,008

The Lancet 2005; 366:1279-1289

Prévention des AVC chez les DB Type II par la pioglitazone: PRO-ACTIVE

Tableau VI. Résultats de l'étude PROactive (11).

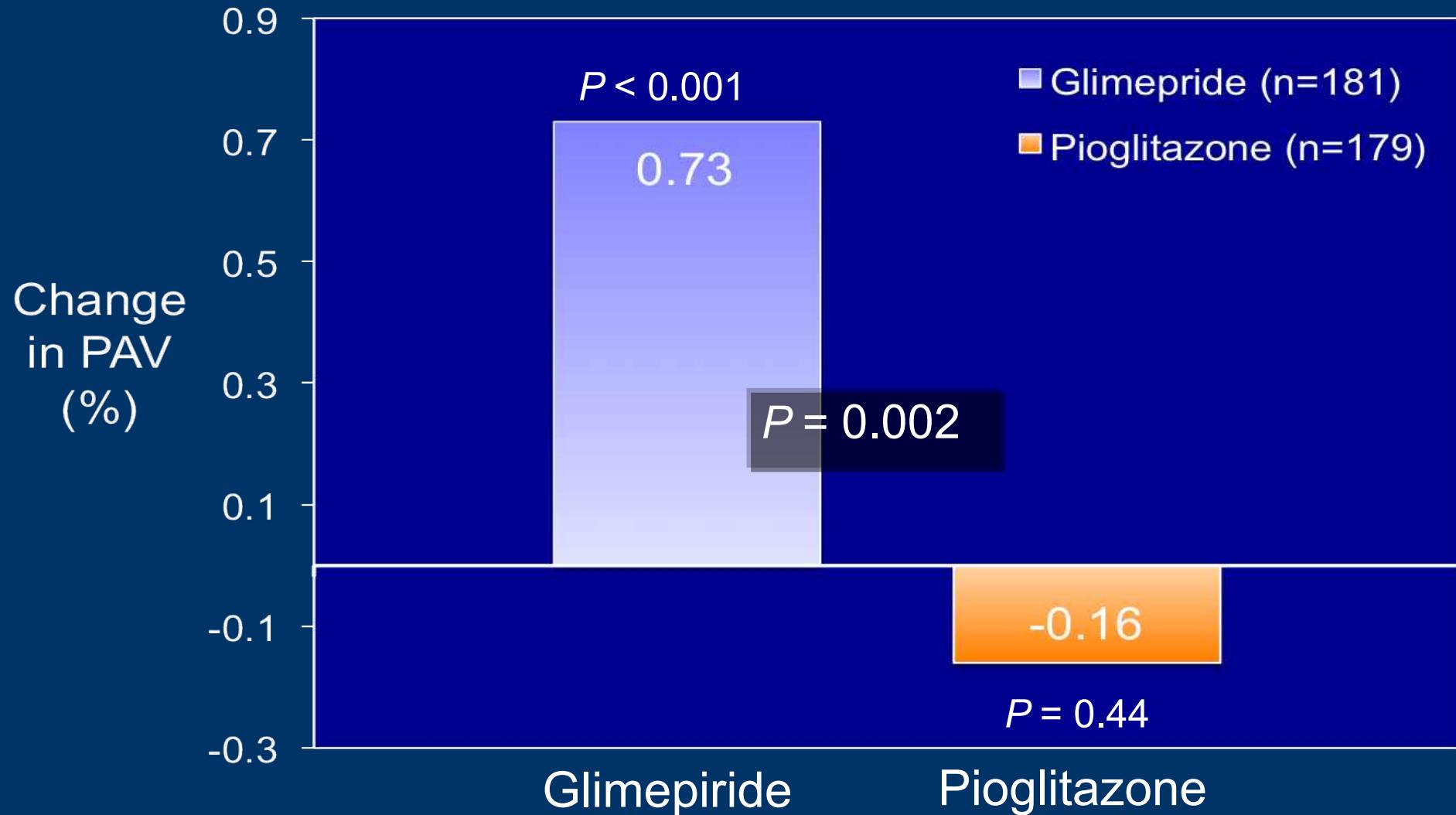
	Pioglitazone N = 2 560	Placebo N = 2 633	p
Critère primaire	514 (20 %)	572 (21,7 %)	NS
Critère secondaire	301 (11,7 %)	358 (13,6 %)	0,02
– décès	129	142	
– infarctus	90	116	
– AVC	82	100	
Insuffisance cardiaque	281 (11 %)	198 (8 %)	< 0,0001
– avec hospitalisation	149 (6 %)	108 (4 %)	0,007
– sans hospitalisation	132 (5 %)	90 (3 %)	0,003
– responsable du décès	25 (1 %)	22 (1 %)	NS

**PERISCOPE: effet comparé
sur l'athérosclérose coronarienne
de la Pioglitazone (Actos*)
et du Glimeripide
(Amarel*)**

ACC Mars 2008 Chicago

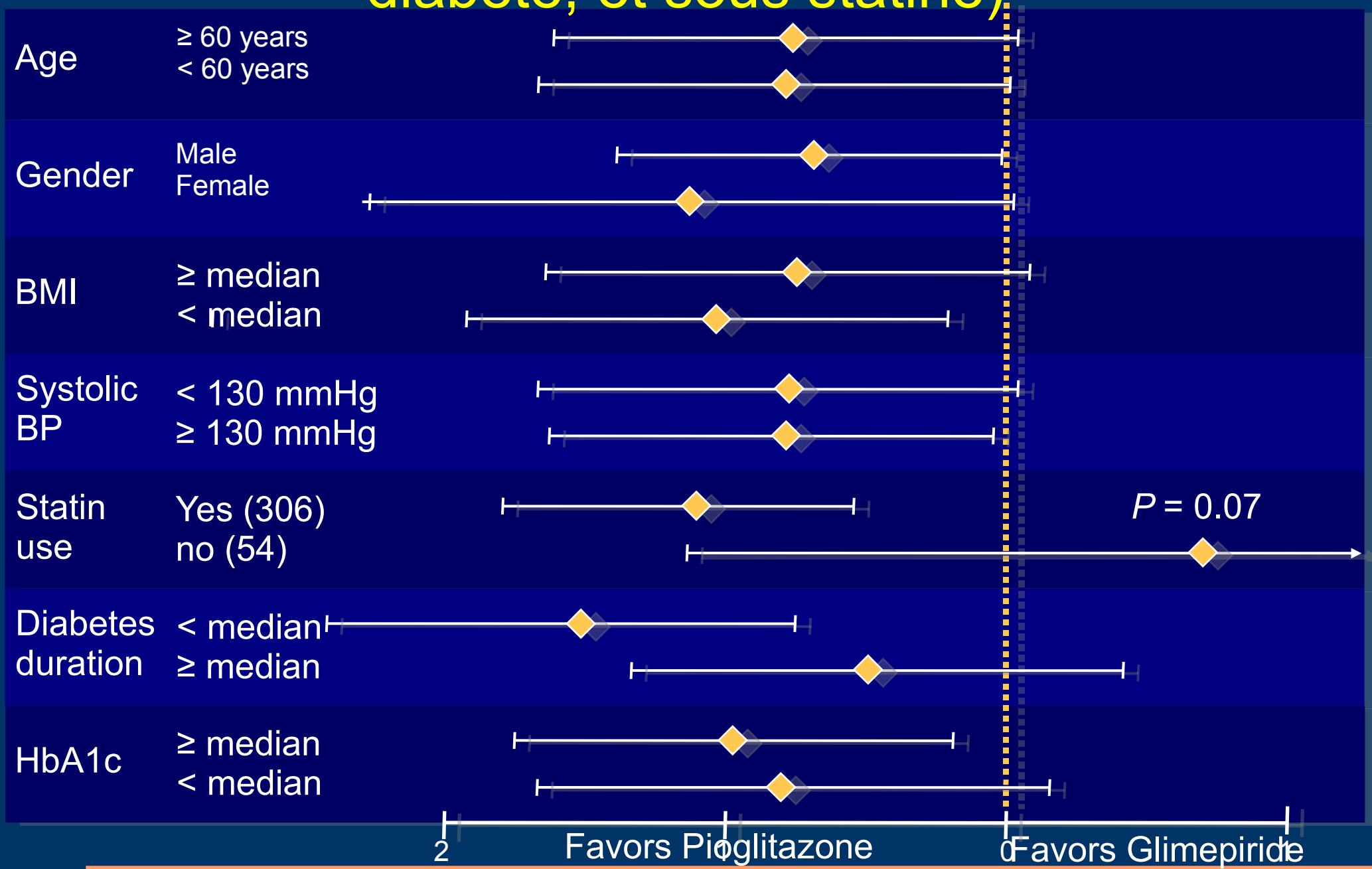
JAMA. 2008; 299(13):1 561-1573

PERISCOPE: *Effets sur le volume d'athérome en % critère primaire*



JAMA. 2008; 299(13):1 561-1573

PERISCOPE: sous-groupes (meilleur dans diabète, et sous statine)



PERISCOPE: Conclusions

- *La pioglitazone prévient la progression de l'athérosclérose coronarienne* sur la base d'une étude ultrasonique intracoronaire (UV): -0,16 pour le PAV / + 0,73 (p=0,002)
- Les effets sur la baisse de la glycémie sont similaires à ceux obtenus avec le sulfamide
- L'effet de la pioglitazone est *favorable pour la TA, le HDL(+16%), les triglycérides(-15%) et la CRP(-45%)*
- On observe *plus d'hypoglycémies et d'angor avec le sulfamide et plus d'oedèmes, de fractures et de prise de poids avec la glitazone*
- Il n'est *pas* noté *d'aggravation des événements CV*
JAMA. 2008; 299(13):1 561-1573

Conclusions sur les Glitazones

- Il semble bien que les ***infarctus*** soient ***plus fréquents avec la rosiglitazone***, avec cependant une mortalité CV variable (augmentation presque significative dans une métaanalyse $p = 0.06$); la différence des effets métaboliques peut être une explication
- Les ***insuffisances cardiaques sont augmentées avec les deux glitazones***, mais sans augmentation de la mortalité CV ou totale (absence de décès en rapport avec l'insuffisance cardiaque); oedèmes de plus, ne veut pas dire obligatoirement insuffisance cardiaque
- Il existe une ***diminution des AVC avec la pioglitazone, surtout en prévention II: PRO-ACTIVE***
- Une ***diminution de la progression de l'athérosclérose coronaire*** avec la pioglitazone est démontrée (**PERISCOPE**), de même qu'une moindre progression de l'épaisseur intima-média

Etudes récentes: prévention du risque CV chez le diabétique type 2

- Concernant les fibrates: **FIELD** avec le fénofibrate a été négative
(Mais biais concernant un cross over statines dans le groupe fibrate)
Lancet 2005;366; 1849-61
- L'**association statines + fibrate**, branche de l'étude **ACCORD** en attente aux USA
- Etude aussi négative avec un activateur mixte des PPARs alpha (HDL et TG) et gamma (insulinorésistance) : **muraglitazar** en 2007 (excès de décès, infarctus et AVC)
JAMA 2005; mis en ligne le 20 octobre (doi:10.1001/jama.294.20.joc50147)
- Arrêt du **torcetrapid** en 2007 inhibiteur de la CETP qui **augmentait le HDL de plus de 60, 8 %** (étude **ILLUSTRATE** interrompue pour excès de mortalité et événements CV, par augmentation de la TA)
Sessions scientifiques 2007 de l'American College of Cardiology, Nouvelle-Orléans, E.-U

Prévention des événements CV diabète type II avec Fibrates: FIELD

Tableau 1. Résultats pour les critères primaires, secondaires et tertiaires de l'étude FIELD.

	Placebo	Fénofibrate	Risque relatif	P
Critères primaires			(95 % IC)	
<i>ajustés à utilisation statines</i>				
Mortalité coronaire	n = 4 900 288 (6 %)	n = 4 895 256 (5 %)	0,89 (0,75-1,05)	0,16
IDM non fatal	93 (2 %)	110 (2%)	1,19 (0,90-1,57)	0,22
	207 (4%)	158 (3%)	0,76 (0,62-0,94)	0,01
Critères secondaires				
Événements cardiovasculaires totaux	683 (14 %)	612 (13 %)	0,89	0,035
<i>ajustés à utilisation statines</i>				
Mortalité cardiovasculaire	127 (3 %)	140 (3 %)	1,11 (0,87-1,41)	0,41
Mortalité totale	323 (7%)	356 (7 %)	1,11 (0,95-1,29)	0,18
AVC	175 (4%)	158 (3 %)	0,90 (0,73-1,12)	0,36
Revascularisations coronaires	364 (7%)	290 (6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,003
Toutes revascularisations	174 (10%)	380 (8 %)	0,80 (0,70-0,92)	0,001
Critères tertiaires				
Progression de l'albuminurie	539 (11 %)	466 (10 %)	0,86	0,002
Nécessité de laser	253 (5,2 %)	178 (3,6 %)	0,70	< 0,0003

MURAGLITAZAR: métanalyse JAMA 2005 effets cardio vasculaires (activateur mixte PPARs bêta et gamma) excès d'événements cardio-vasculaires et de mortalité

Table 4. Event Rates and Relative Risks.

	No. (%)		Relative Risk (95% CI)	P Value
	Muraglitazar (n = 2374)	Control (n = 1351)		
Composite End Points				
All-cause mortality plus nonfatal MI or stroke	35 (1.47)	9 (0.67)	2.23 (1.07-4.66)	.03
All-cause mortality plus nonfatal MI, stroke, CHF, or TIA	50 (2.11)	11 (0.81)	2.62 (1.36-5.05)	.004
Cardiovascular death plus nonfatal MI or stroke	27 (1.14)	7 (0.52)	2.21 (0.96-5.08)	.06
Cardiovascular death plus nonfatal MI, stroke, CHF, or TIA	42 (1.77)	9 (0.67)	2.69 (1.30-5.53)	.007
All-cause mortality or nonfatal MI	27 (1.14)	7 (0.52)	2.21 (0.96-5.08)	.06
Cardiovascular death or nonfatal MI	19 (0.80)	5 (0.37)	2.17 (0.81-5.83)	.12
Individual End Points				
All-cause mortality	16 (0.67)	3 (0.22)	3.05 (0.89-10.5)	.08
Cardiovascular death	8 (0.34)	1 (0.07)	4.57 (0.57-36.5)	.15
Fatal or nonfatal MI	15 (0.63)	4 (0.30)	2.14 (0.71-6.46)	.18
Fatal or nonfatal stroke	9 (0.38)	2 (0.15)	2.57 (0.55-11.9)	.23
Fatal or nonfatal TIA	5 (0.21)	1 (0.07)	2.85 (0.33-24.4)	.34
Adjudicated CHF	13 (0.55)	1 (0.07)	7.43 (0.97-56.8)	.053

Abbreviations: CHF, congestive heart failure; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; TIA, transient ischemic attack.

ILLUSTRATE (torcetrapid: inhibiteur de la CETP) étude stoppée en raison d'événements cliniques indésirables

	Atorvastatine en monothérapie (n = 597)	Torcetrapib - atorvastatine (n = 591)
Décès	6 (1 %)	8 (1,4 %)
Décès coronaire	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
IDM non fatal	16 (2,7 %)	13 (2,2 %)
AVC fatal ou non	8 (1,3 %)	2 (0,3 %)
Hospitalisation pour angor instable	34 (5,7 %)	47 (8 %)
Revascularisation coronaire	95 (15,9 %)	114 (19,3 %)
Pathologie vasculaire périphérique	13 (2,2 %)	10 (1,7 %)
Hospitalisation pour IC	4 (0,7 %)	9 (1,5 %)
Décès coronaire + IDM + AVC + angor instable	57 (9,5 %)	62 (10,5 %)
Décès coronaire + IDM + AVC + angor instable + revascularisations	117 (19,6%)	124 (21 %)

Nissen SE. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. ACC 2007, Nouvelle-Orléans, E.-U

statines et fibrates chez les diabétiques type II

HPS: simvastatine – Cards: atorvastatine – Field: fenofibrate

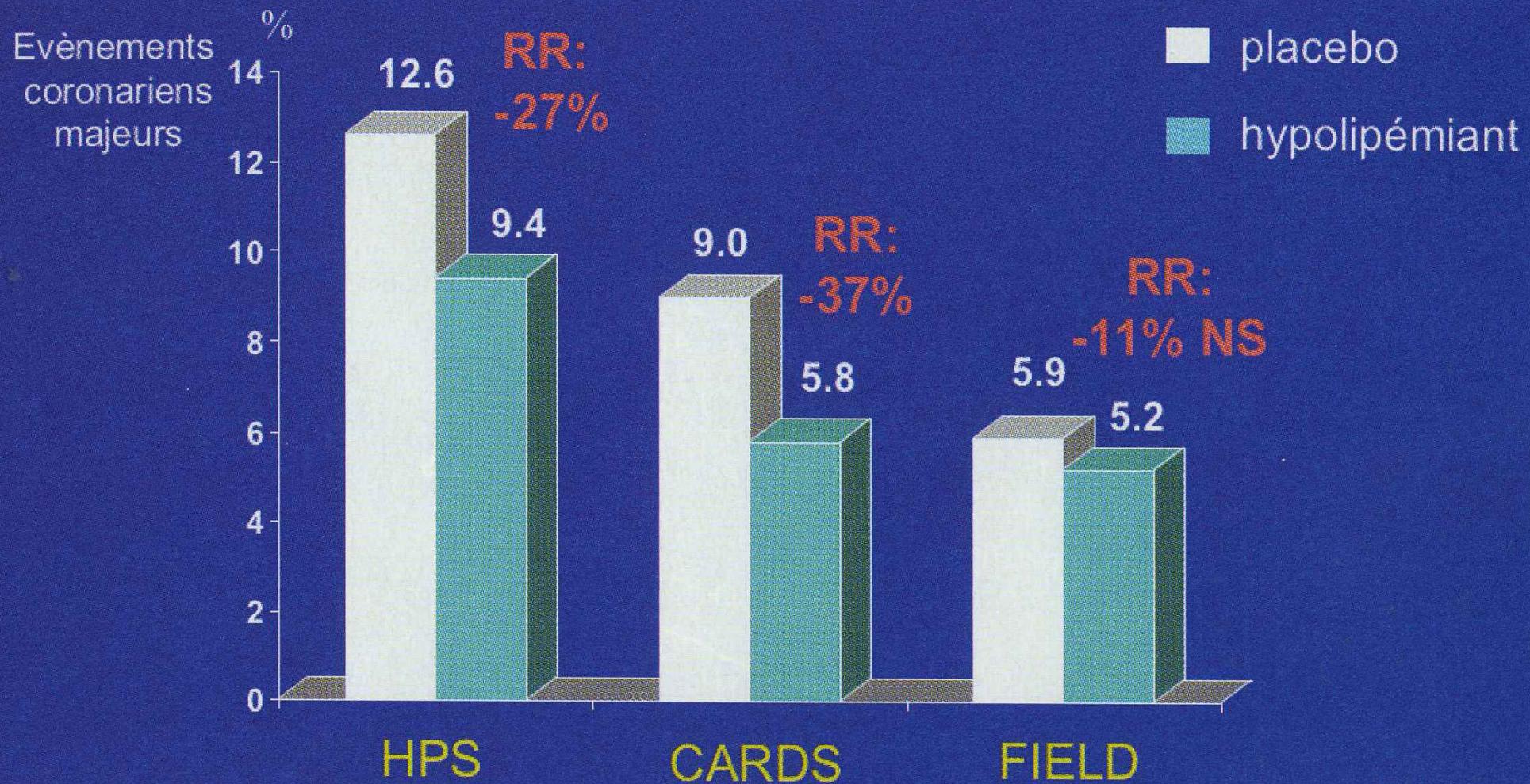


Figure 1. Comparaison de l'incidence des événements coronaires majeurs chez les diabétiques dans les grands essais randomisés

*Traitemen*t intensif du diabète et
de la tension artérielle
et prévention des
événements cardio-vasculaires
et cérébro-vasculaires



Traitemen~~t~~ strict du diabète: Accord

(interruption 18 mois avant le terme en raison d'un excès de mortalité)

- 10.251 patients, de 40 à 82 ans, diabétiques type 2 depuis 10 ans en moyenne; population à haut risque d'infarctus, d'AVC et de décès cardio-vasculaire tous les traitements étaient possibles (metformine, insuline, sulfamides, acarbose, exénatides)
- *Surmortalité* (257 décès/203 soit 2/1000 patients/année) *dans le groupe contrôle glycémique strict (HbA1c < à 6 %)*; ces 5.128 patients ont rejoints les 5123 du contrôle standard (Hb A1c < à 7 %)

Les branches de l'étude hypertension artérielle et lipides se poursuivent

N Engl J Med 2008;358:2545-2559

Traitemen^t intensif du diabète type II: ACCORD

Excès de mortalité + 14 % p = 0.04 et de mortalité CV + 35% p = 0.02

Table 4. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Intensive Therapy (N=5128) no. of patients (%)	% per yr	Standard Therapy (N=5123) no. of patients (%)	% per yr	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome	352 (6.9)	2.11	371 (7.2)	2.29	0.90 (0.78–1.04)	0.16
Secondary outcome						
Death						
Any cause	257 (5.0)	1.41	203 (4.0)	1.14	1.22 (1.01–1.46)	0.04
Cardiovascular causes	135 (2.6)	0.79	94 (1.8)	0.56	1.35 (1.04–1.76)	0.02
Nonfatal myocardial infarction	186 (3.6)	1.11	235 (4.6)	1.45	0.76 (0.62–0.92)	0.004
Nonfatal stroke	67 (1.3)	0.39	61 (1.2)	0.37	1.06 (0.75–1.50)	0.74
Fatal or nonfatal congestive heart failure	152 (3.0)	0.90	124 (2.4)	0.75	1.18 (0.93–1.49)	0.17
Causes of death						
Any	257 (5.0)	1.41	203 (4.0)	1.14	1.22 (1.01–1.46)	0.04
Unexpected or presumed cardiovascular disease†	86 (1.7)		67 (1.3)			
Fatal myocardial infarction†	19 (0.4)		13 (0.3)			
Fatal congestive heart failure†	23 (0.4)		16 (0.3)			
Fatal procedure†						
For cardiovascular disease	10 (0.2)		3 (0.1)			
For noncardiovascular disease	1 (<0.1)		3 (0.1)			
Fatal arrhythmia†	4 (0.1)		10 (0.2)			
Fatal stroke†	9 (0.2)		11 (0.2)			
Other cardiovascular disease†	8 (0.2)		10 (0.2)			
Cancer	65 (1.3)		63 (1.2)			
Condition other than cancer or cardiovascular disease‡	50 (1.0)		35 (0.7)			
Undetermined	7 (0.1)		11 (0.2)			

* The primary outcome was the first occurrence of nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke or death from cardiovascular causes. Data within categories are not mutually exclusive, and patients who were classified as having more than one possible cause of death are listed in the relevant categories. Hazard ratios are for the intensive-therapy group as compared with the standard-therapy group.

† This condition was a component of the outcome of fatal cardiovascular disease.

‡ Additional details are provided in the Supplementary Appendix.

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
Study Group. N Engl J Med 2008;358:2545-2559



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Etude Advance: effet d'un meilleur contrôle glycémique et d'une TA < à 145

- 11.140 patients, diabétiques type 2, à haut risque, < 55 ans, tous sous sulfamide (glicazide LP) avec comme **objectif du groupe contrôle intensif: HbA1c < à 6,5%** (étude en cours)
- **Deuxième bras**, suivi 4,3 années, sous **perindopril (2 puis 4 mg) et indapamide (0,625 puis 1,25 mg)**, le groupe placebo pouvant recevoir un IEC mais pas de thiazidique

NEJM 2008; 358: 2560-2572

Etude Advance: effet d'un meilleur contrôle glycémique et d'une TA < à 145

-Etude ADVANCE: 11.140 diabétiques type II avec une TA à 145/81 mm Hg, > 55 ans, association perindopril-indapamide ajoutée au traitement (2mg/0,625mg puis 4mg/1,25mg); mais le perindopril a été prescrit chez 55% du groupe contrôle!

2/3 des patients étaient caucasiens et 1/3 asiatiques

La chute de TAS a été de 5,6 et pour la TAD de 2,2 mm Hg

Pas de diminution significative des AVC+++: - 6% (p = 0,42)

Confirmation de la moindre réduction des AVC par les IEC comparés à l'Amlodipine

Absence de prévention des complications cardio-vasculaires majeures:
-8% (p = 0,16)

Le bénéfice absolu de mortalité CV n'est que de 0,8% sur 4,3 années

ADVANCE : principaux résultats

Modestes en valeur absolue sur les événements CV majeurs

End point	Actif (n=5569)	Controle (n=5571)	HR	95% CI	p
Principaux événements macro et micro vasculaires	15.5	16.8	0.91	0.83–1.00	0.04
Evénts macro vasculaires	8.6	9.3	0.92	0.81–1.04	0.16
Evénts micro vasculaires	7.9	8.6	0.91	0.80–1.04	0.16
Décès CV	3.8	4.6	0.82	0.68–0.98	0.03
Décès toutes causes	7.3	8.5	0.86	0.75–0.98	0.03

Traitemen~~t~~ intensif glycémie et TA: ADVANCE

Résultats modestes sur les événements cardio-vasculaires majeurs

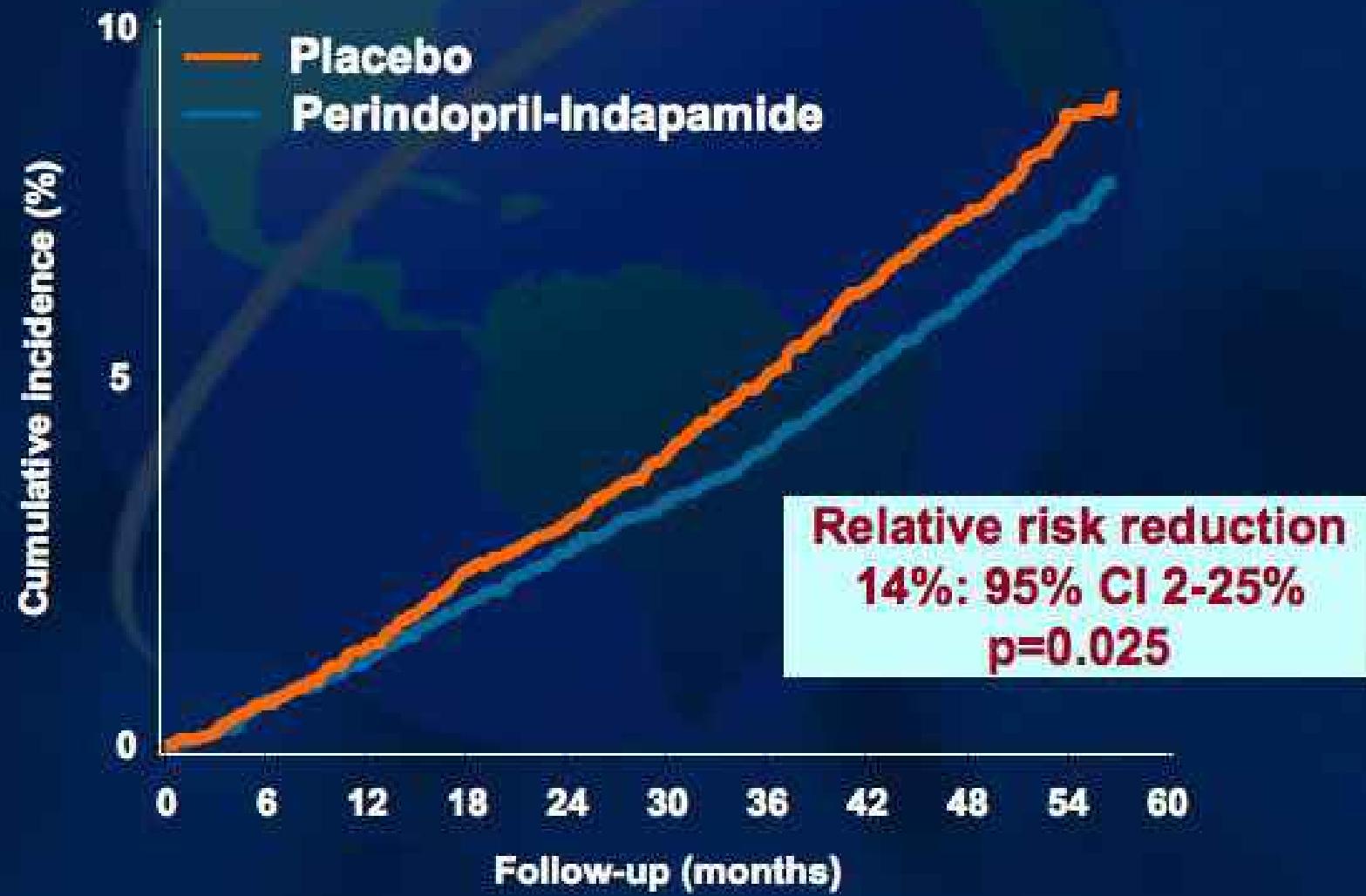
	Mortalité toutes causes	Mortalité CV	Mortalité non CV	Événements micro- ou macrovasculaires majeurs
Bénéfice du traitement/placebo	- 14 %	-18 %	- 8 %	- 9 % (-14 % d'événements coronaires et -21 % d'événements rénaux)
P =	0,025	0,027	NS	0,041

Absence de diminution significative des AVC +++
(baisse modeste de la TA, incidence globale faible des AVC , hasard ?)

ADVANCE : principaux résultats de la branche traitement intensif de la TA

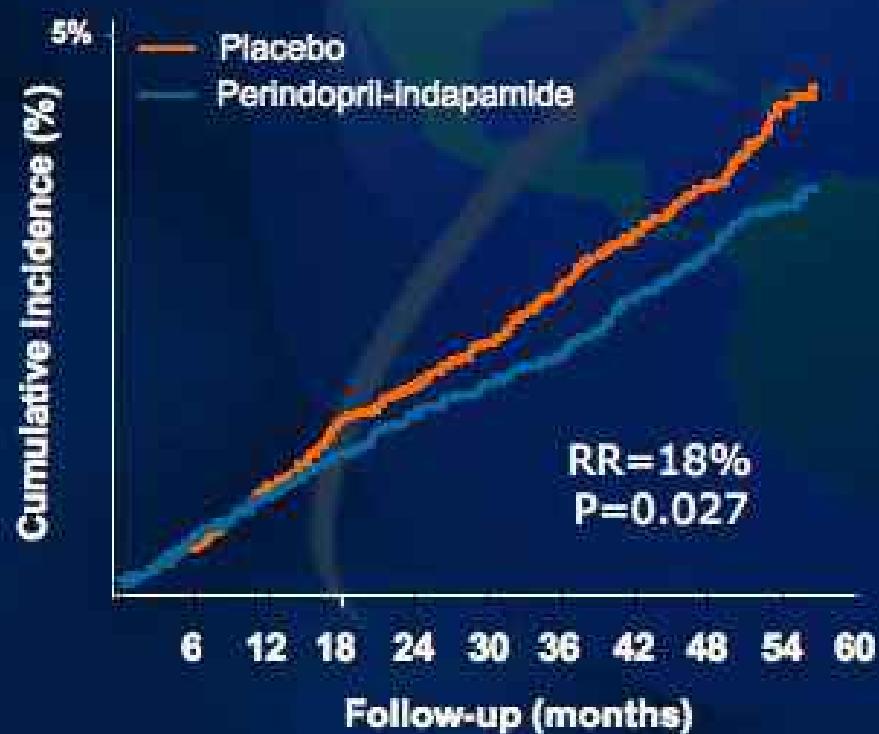
- Le traitement systématique par perindopril/indapamide de diabétiques type II à haut risque CV permet de prévenir après 5 ans:
 - **1 événement cardiovasculaire majeur sur 66 patients traités**
 - **1 décès** pour **79**
 - **1 événement coronaire** pour **75**
 - **1 événement rénal** pour **20**
- Probablement par baisse insuffisante de la TA, **il ne réduit pas de façon significative les AVC**

ADVANCE : Mortalité toutes causes

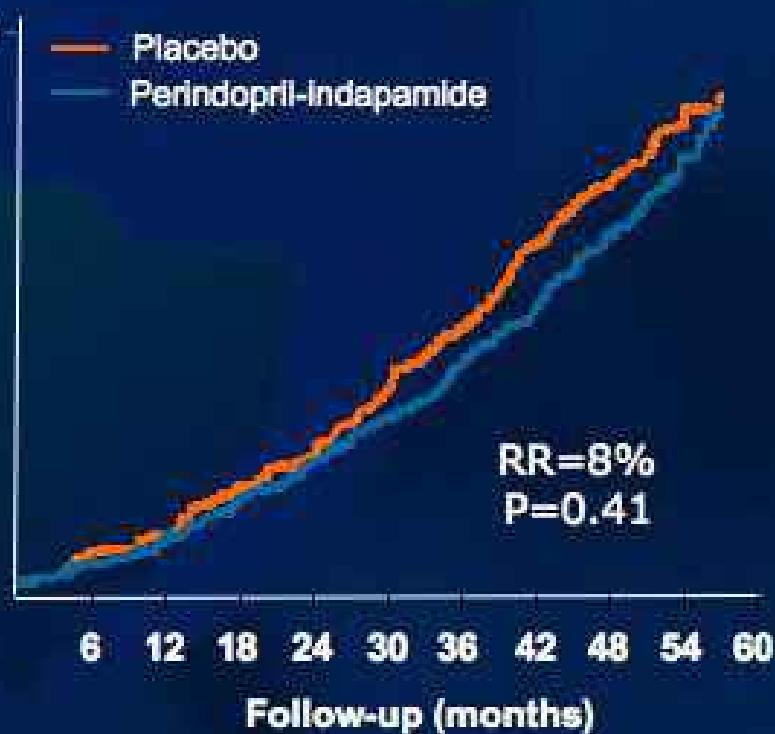


ADVANCE : Mortalité

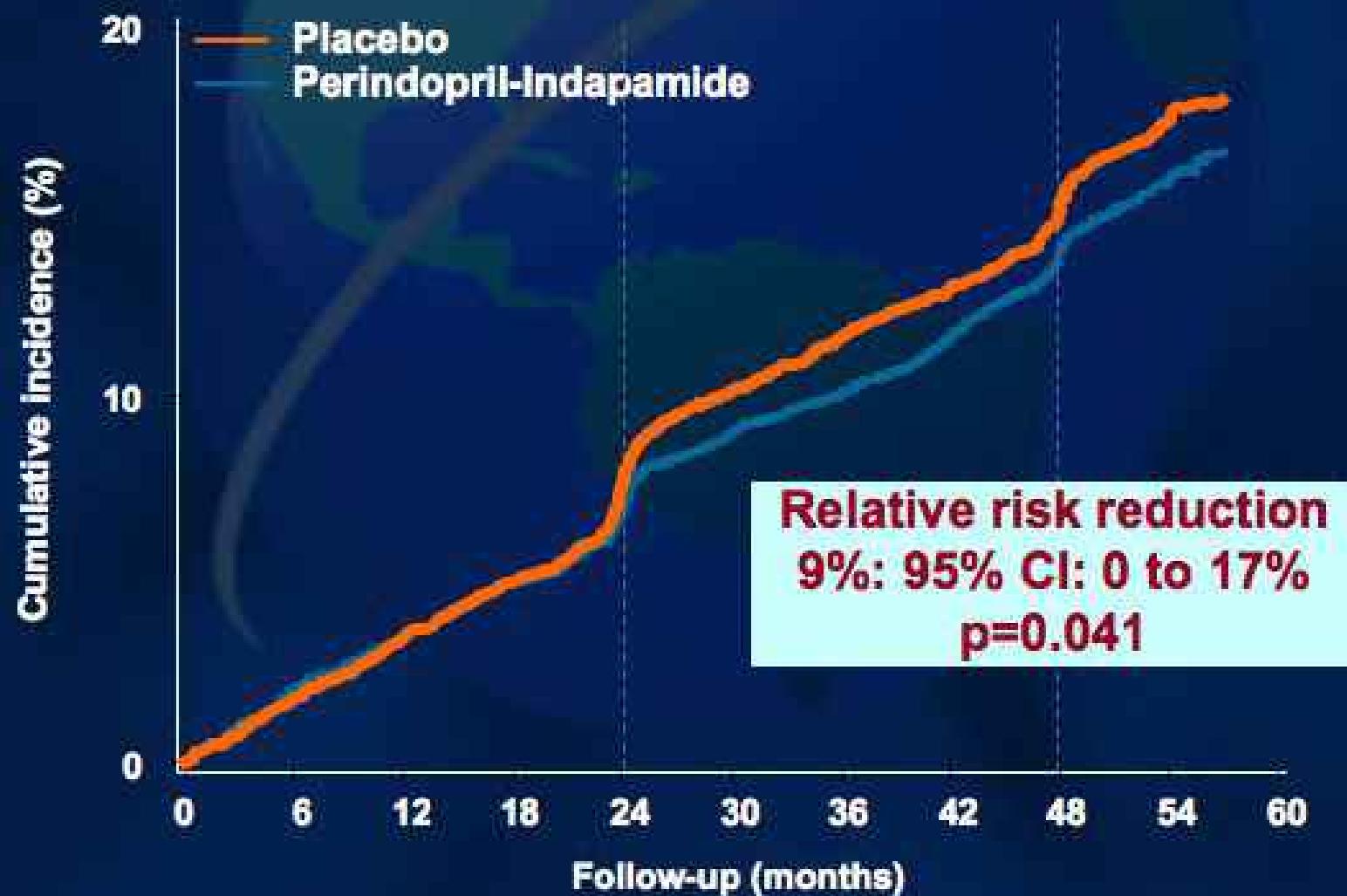
Cardiovasculaire



Non-cardiovasculaire



ADVANCE : critère principal composite événements micro- ou macrovasculaires



ADVANCE : critique des principaux résultats de la branche traitement intensif de la TA

- Seulement 73% des dossiers purent être analysés
- Pas d'afro-américains, ni de latino-américains ni de maghrebins
- 50 % de prescription d'IEC dans le groupe contrôle
- *Pas de réduction des AVC (- 6 % NS)*
- *Pas de réduction des événements coronariens majeurs (- 14 % NS)*

Bénéfice du traitement des diabétiques pour obtenir une TA < à 130/80 mmHg

- Méta-analyse de 3 599 diabétiques: TA à 162/98 mm Hg
réduction de 36% des AVC pour une différence de TAS de – 6 et TAD de -4,6 mm Hg

Arch int med 2005;165: 1410-9

Suite à cette méta-analyse et à la branche hypertension de ADVANCE, il semble souhaitable de traiter les diabétiques type II dès la tension artérielle de 130/80 mm Hg

SYNTHESE:

*Traitemen^t intensif du diabète
et de la tension artérielle
et prévention des
événements cardio-vasculaires*

et cérébro-vasculaires:

Contôle strict de la glycémie, de l'Hb A1c et de la tension artérielle

- Un **contrôle glycémique trop strict peut amener une surmortalité (ACCORD)**
- Le contrôle strict de la glycémie **n'entraîne pas de diminution des AVC (ADVANCE)**
- Le contrôle strict de la glycémie **n'entraîne pas de réduction des événements coronariens, de la mortalité cardio-vasculaire**
- Le **contrôle strict de la TA** avec perindopril+ ou – indapamide, **réduit modestement les événements cardio-vasculaires majeurs** (-14 % pour la mortalité totale, -18 % pour la mortalité CV) et **ne réduit pas les AVC+++** (baisse insuffisante de la TA **5,6/2,2 mm Hg**)
- Une **méta-analyse** montre une **réduction significative des AVC avec une chute de la TA de 6/4,6 mm Hg**

*Une « polypill »
pour les diabétiques à haut risque
cardio-vasculaire
ou en prévention secondaire
d'un AVC ou d'un incident
coronarien ?*

Admission récente par la FDA d'une trithérapie dans
le même comprimé : anticalcique+statine+aspirine

Prescription chez le patient diabétique

Prévention secondaire

Statine

Systématique

Aspirine

**Systématique
Plus clopidogrel si nécessaire ?**

Traitement hypotenseur

**systématique par IEC ou sartan en première intention si albuminurie
Anticalcique**

Prévention primaire (diabète, HAS 2006)

Quasi systématique (suivant nombre de facteur de risque, dès que cLDL > 1,9 g/L sans autre FR)

Si haut risque CV en association au traitement hypolipémiant

Systématique si TA= ou > à 130/80 mmHg ou si un facteur de risque associé Anticalcique ou IEC ou sartan si albuminurie

« Le diabète pour le cardiologue ». Session commune CNCF/FENAREDIAM, 19e congrès du CNCF, Marseille, octobre 2007 modifié pour traitement de l'HTA.