

# PLACE DES FIBRATES DANS LE TRAITEMENT DE PATIENTS AVEC UNE DYSLIPIDÉMIE ATHÉROGÈNE

J. DUCOBU (1), A.J. SCHEEN (2), P. LEGAT (3), G. DE BACKER (4), L. VAN GAAL (5), B. VELKENIERS (6), J. KARTOUNIAN (7), M. MAES (8), M. HERMANS (9)

**RÉSUMÉ :** La présentation biologique de l'hyperlipidémie a évolué, au cours des dernières années, vers une dyslipidémie athérogène complexe comprenant une élévation des taux de cholestérol LDL, en particulier de la fraction de petites particules très athérogènes, une hypertriglycéridémie et un taux bas de cholestérol HDL. Cette dyslipidémie est souvent associée à des taux élevés des marqueurs d'inflammation et de thrombogénicité et à une dysfonction endothéliale. Les statines diminuent significativement la morbi-mortalité cardio-vasculaire, mais il subsiste, malgré ce traitement, un risque résiduel élevé chez les patients dyslipidémiques, en particulier chez les patients diabétiques, avec un syndrome métabolique ou avec des taux abaissés de cholestérol HDL. Les fibrates diminuent le taux de petites particules LDL athérogènes et l'hypertriglycéridémie, élèvent les taux de cholestérol HDL, diminuent l'inflammation et la thrombogénicité et améliorent la dysfonction endothéliale. Les fibrates diminuent également la morbi-mortalité chez les sujets présentant une dyslipidémie athérogène, souvent par d'autres mécanismes que ceux des statines. L'association d'un fibrate et d'une statine offre un contrôle plus complet du profil lipidique et des marqueurs de risque que chaque classe individuelle. Contrairement au gemfibrozil, le fénofibrate n'interagit pas significativement avec la pharmacocinétique des statines, ce qui confère un risque très faible de toxicité musculaire et hépatique. L'étude ACCORD explore les bénéfices potentiels de l'association fénofibrate-statine sur la morbi-mortalité de patients diabétiques de type 2.

**MOTS-CLÉS :** Cholestérol HDL - Combinaison thérapeutique - Diabète - Dyslipidémie athérogène - Fibrate - Statine - Syndrome métabolique - Triglycérides

## INTRODUCTION

L'épidémie de maladies cardio-vasculaires (CV), qui s'est développée au niveau mondial dès les années 50, a connu de profonds changements grâce à un meilleur contrôle des facteurs de risque modifiables (1, 2). Cependant, malgré un contrôle plus acceptable du diabète, de l'hy-

## PLACE OF FIBRATES FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA

**SUMMARY :** The demography of dyslipidemia has changed towards a more complex atherogenic dyslipidemia involving increased levels of LDL cholesterol, in particular highly atherogenic small dense particles, hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol, together with increased levels of markers of inflammation, thrombogenesis and endothelial dysfunction. Statins were shown to significantly lower cardiovascular morbidity and mortality, but treated patients are still left with a high residual risk, in particular for those with metabolic syndrome, type 2 diabetes, or low HDL cholesterol levels. Fibrates have been shown to reduce plasma triglycerides and increase HDL cholesterol, while improving inflammation, thrombogenesis and endothelial dysfunction. Clinical trials with fibrates have demonstrated their potential to reduce cardiovascular morbidity and mortality too, often through other mechanisms than those of statins. Combination trials of statins with fibrates have shown a more complete improvement of lipid profile and risk markers than each class separately. In contrast with gemfibrozil, fenofibrate does not interact significantly with the pharmacokinetics of statins, and its combination with statins has been shown to have a low risk of muscular side-effects or liver toxicity. The ACCORD outcome trial is exploring possible benefits of the combination of fenofibrate with statins on morbidity and mortality of patients with type 2 diabetes.

**KEYWORDS :** Atherogenic dyslipidemia - Combined therapy - Diabetes - Fibrate - HDL cholesterol - Metabolic syndrome - Statin - Triglycerides

pertension et de l'hypercholestérolémie, le médecin est régulièrement confronté à des patients victimes d'une maladie CV liée à des facteurs de risque moins conventionnels, comme ceux de la dyslipidémie athérogène. Cette dernière est composée d'une triade d'éléments biologiques : un taux abaissé de High-Density Lipoprotein (HDL)-cholestérol (HDL-C), une hypertriglycéridémie et une augmentation des particules de Low-Density Lipoprotein (LDL) de petite taille et de haute densité, particulièrement athérogènes, alors que le taux de cholestérol LDL (LDL-C) estimé ne semble pas particulièrement élevé, voire même est considéré comme normal.

## LES LIPIDES COMME FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

De nombreuses études épidémiologiques ont établi des corrélations significatives entre triglycérides et maladie coronaire. Une méta-analyse incluant 262.525 patients rapporte que les sujets à triglycéridémie élevée voient leur risque relatif

- (1) Service de Diabétologie, Université Mons Hainaut.
- (2) Service de Diabétologie, Université de Liège, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU de Liège.
- (3) Médecine Générale, Fayt-lez-Manage.
- (4) Service de Cardiologie, Clinique Universitaire Gand, et Service de Santé Publique, Université de Gand.
- (5) Service de Diabétologie et de Métabolisme, Faculté de Médecine, Université d'Anvers.
- (6) Service d'Endocrinologie, Vrije Universiteit Brussel (UZ-VUB).
- (7) Service de Médecine Générale, Vrije Universiteit Brussel (UZ-VUB).
- (8) Pharmacologue, Sint-Martens-Latem.
- (9) Endocrinologie et Nutrition, Université Catholique de Louvain, Bruxelles.

coronaire augmenter de 72 % par rapport à ceux avec triglycéridémie basse (3).

Le déséquilibre entre, d'une part, les lipoprotéines athérogènes (type LDL, Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL) et Intermediary-Density Lipoprotein (IDL)) et, d'autre part, les particules anti-athérogènes (HDL) s'accompagne habituellement d'une dysfonction endothéliale, d'une élévation de marqueurs d'inflammation systémique et d'un stress oxydatif. Ces anomalies, dans l'ensemble, sont asymptomatiques, mais accélèrent le développement de lésions athéromateuses.

Les particules HDL sont dotées de multiples propriétés anti-athérogènes. Elles transportent du cholestérol à partir de sites ectopiques vasculaires vers le foie, et sont également de puissants agents anti-oxydants qui inhibent l'oxydation délétère des particules LDL (4). Ceci revêt une importance certaine dans la mesure où ces particules LDL oxydées font l'objet d'une captation non contrôlée par les macrophages éboueurs des parois artérielles, accélérant ainsi le processus athéromateux.

Par ailleurs, des taux de triglycérides élevés ont tendance à infiltrer les particules HDL de triglycérides, entravant ainsi leur fonctionnement physiologique (4). Saturées de triglycérides, les particules de HDL orientent même le transport de cholestérol vers la paroi vasculaire au lieu de le diriger vers le foie ! D'un point de vue théorique, il paraît donc souhaitable d'augmenter les taux circulants de HDL, mais aussi d'abaisser les taux de triglycérides qui ont un effet néfaste sur le fonctionnement normal des particules de HDL (5).

**ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA DYSLIPIDÉMIE**

Une étude épidémiologique, menée en France (Odyssée) chez 22.323 patients suivis par 4.000 généralistes et 527 cardiologues, révèle la présence d'une hyperlipidémie mixte (cholestérolémie et triglycéridémie élevées) dans 50 % de la population, valeur qui dépasse la prévalence d'une hypercholestérolémie isolée (42 %) (6). L'hyperlipidémie mixte devient de plus en plus fréquente et suit la progression du syndrome métabolique, en relation avec l'obésité abdominale (7). Une méta-analyse intéressant 172.573 individus révèle que le syndrome métabolique augmente le risque de morbi-mortalité CV de 78 % (8). Ce sont principalement l'hypertriglycéridémie et l'abaissement du HDL-C qui sont responsables de cet accroissement de risque. L'hyperlipidémie mixte est fréquente chez le patient diabétique de type 2 et, dans cette population, double le risque CV chez l'homme et quadruple celui de la femme (9).

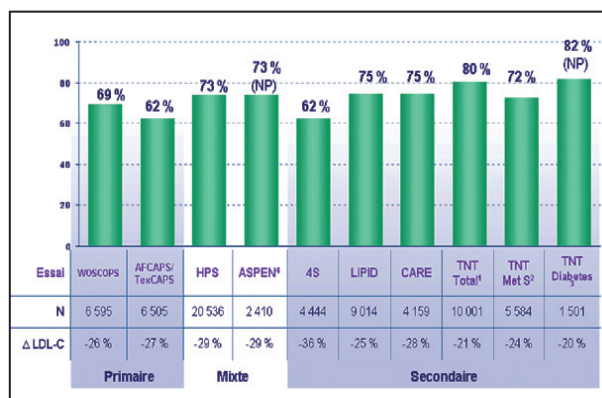


Figure 1. Risque résiduel relatif de maladie coronaire dans les études statines. Les statines diminuent le risque relatif de maladie coronaire, mais sans le supprimer totalement. Il subsiste un risque résiduel important, estimé entre 62 % et 82 % (10, 11).

**LES STATINES ONT-ELLES RÉSOULU TOUS LES PROBLÈMES ?**

Diverses études de grande envergure ont démontré que les statines abaissent le taux de LDL-C et, ainsi, la morbi-mortalité CV d'environ 18-38 %. En d'autres termes, même sous un traitement optimal par statine, un patient demeure exposé à un risque CV résiduel de 62-82 % du niveau de risque initial (Fig. 1). Que faire pour améliorer ce résultat ? Cet objectif devrait pouvoir être réalisé en modifiant d'autres facteurs de risque que le cholestérol total ou le LDL-C.

Jusqu'à présent, l'accent a été mis sur la baisse du LDL-C, sans beaucoup se soucier des autres aspects du profil lipidique. Pourtant, si l'on examine les sous-groupes dans les cohortes étudiées à HDL-C élevé ou bas, des différences de risque considérables apparaissent (10). Certes, les statines sont efficaces quant à la réduction du risque CV. Mais il est frappant de remarquer que l'incidence de maladies CV dans le groupe à HDL-C bas ne peut être ramenée qu'au niveau

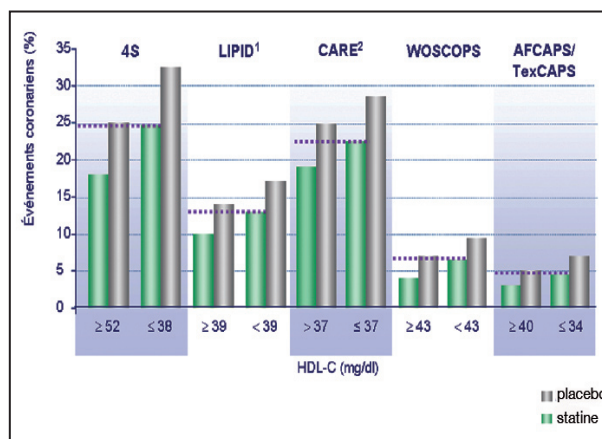


Figure 2. Réduction du risque d'accidents coronariens par statines. Chez un patient à HDL-C bas, une statine abaisse le risque coronaire au niveau d'un patient non traité à HDL-C élevé (10). Dans chaque série, la première colonne correspond au placebo et la seconde à la statine.

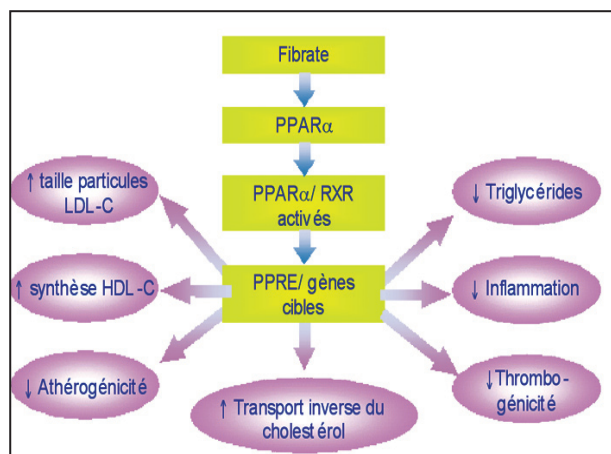


Figure 3. Fibrates : effets sur les lipides et autres actions «pléiotropes» (10, 11).

de la population non traitée à HDL-C élevé (Fig. 2). Cette observation devrait inciter à envisager chez les patients à HDL-C bas, tels que ceux avec un syndrome métabolique ou un diabète de type 2, un traitement susceptible d'activer le transport de cholestérol vers le foie induit par les HDL. Dans ce scénario, les fibrates pourraient se révéler utiles en raison de leur mode d'action pharmacologique.

#### MODE D'ACTION DES FIBRATES

Les fibrates sont des activateurs du récepteur nucléaire PPAR $\alpha$ . Leurs effets sur les lipides et les lipoprotéines sont schématisés dans la figure 3 (10, 11). Les fibrates stimulent la lipolyse, diminuent la production de triglycérides et de VLDL, augmentent la clairance de particules LDL, freinent les échanges de cholestérol et de triglycérides entre le HDL et les VLDL, stimulent la synthèse de HDL, activent le transport de cholestérol vers le foie et diminuent, de manière sélective, les petites particules LDL de haute densité, qui sont plus facilement oxydées et les plus délétères. Dans l'ensemble, les fibrates améliorent la dyslipidémie athérogène par une élévation des taux de HDL-C et une baisse des taux de triglycérides et des petites particules de LDL de haute densité.

Mais les fibrates ont également des effets «pléiotropes», décrits dans le tableau I (10, 11). Ils ont ainsi des effets vasculaires, dont des effets anti-inflammatoires et antithrombogènes, et inhibent divers facteurs impliqués dans le processus athéromateux. Les fibrates offrent, par conséquent, un large éventail d'actions pharmacologiques potentiellement bénéfiques en présence d'une hyperlipidémie mixte ou dyslipidémie athérogène, avec ou sans syndrome métabolique ou diabète type 2.

TABEAU I. RISQUE CARDIO-VASCULAIRE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE ET DU DIABÈTE DE TYPE 2 - EFFETS DES FIBRATES (10)

| Syndrome métabolique et/ou diabète type 2   | Effets des fibrates                   |
|---|---------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Lipides</b> : HDL-C↓ - TG↑ - LDL petites denses↑</li> </ul>         | HDL-C↑ - TG↓<br>- LDL petites denses↓ |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Métabolisme du glucose</b> : Insuline↑ - glucose↑</li> </ul>        | Insuline↓ - glucose↓                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hormones adipocytaires</b> : leptine↑ - adiponectine↓</li> </ul>    | leptine = adiponectine ↑              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Thrombogénicité</b> : fibrinogène↑ - PAI-1↑</li> </ul>              | fibrinogène↓ - PAI-1↓                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inflammation</b> : CRP↑ - IL6↑ - TNF<math>\alpha</math>↑</li> </ul> | CRP↓ - IL6↓ - TNF $\alpha$ ↓          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dysfonction endothéliale</b></li> </ul>                             | améliorée                             |

Des études comparatives entre fénofibrate et statines dans la dyslipidémie primaire rapportent une diminution du LDL-C de 17 à 36 % pour la statine, et pour le fénofibrate un abaissement des triglycérides de 30 à 50 %, avec une élévation du HDL-C de 1 à 25 % (12). Cette complémentarité illustre l'importance potentiellement bénéfique d'une co-prescription de fibrate et de statine chez des patients avec HDL-C bas, tels ceux présentant un syndrome métabolique et/ou un diabète de type 2. Les travaux cliniques investiguant l'association statine - fénofibrate font état d'une baisse de LDL-C de 30 à 41 %, des triglycérides de 39 à 57 %, et une hausse de HDL-C de 3 à 19 % (12). L'association de fénofibrate avec une statine s'avère particulièrement complémentaire chez les patients diabétiques, aboutissant à une réduction de LDL-C de 29 à 46%, des triglycérides de 32 à 50%, et à une élévation du HDL-C de 11 à 34%. Chez les patients avec syndrome métabolique, l'association fénofibrate + simvastatine abaisse les triglycérides de 52% et élève le HDL-C de 23% (12).

#### EVIDENCE CLINIQUE DÉMONSTRANT LES EFFETS DES FIBRATES

Dans l'étude Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) chez 2.531 patients coronariens masculins avec des taux abaissés de HDL-C sans élévation notable du LDL-C, l'administration de gemfibrozil (fibrate non disponible en Belgique) a diminué la triglycéridémie de 31 % ( $p < 0,001$ ) et a augmenté le HDL-C de 6 % ( $p < 0,001$ ) (13). Le LDL-C est resté inchangé, et la cholestérolémie totale a diminué d'à peine 4 %. Cette modification du profil lipidique a été de pair avec une réduction du nombre d'infarctus non-fatals, de la mortalité CV et des accidents vasculaires céré-

braux (AVC) de 24 % ( $p < 0,001$ ) *versus* placebo. Le nombre des infarctus non fatals a diminué de 23 % ( $p = 0,02$ ), celui des AVC de 29 % ( $p = 0,04$ ) et celui des accidents ischémiques transitoires cérébraux (AIT) de 59 % ( $p < 0,001$ ) (Tableau II). Les résultats de cette étude enseignent, dès lors, qu'à taux de LDL-C inchangé, la morbi-mortalité CV de patients coronaires peut être abaissée par le fibrate gemfibrozil. Cet abaissement était d'un ordre de grandeur similaire à celui obtenu dans d'autres études avec les statines et ce, en intervenant uniquement sur les deux composantes de la dyslipidémie athérogène, à savoir les triglycérides et le HDL-C (14). D'autres mécanismes bénéfiques, non lipidiques, sont peut-être envisageables, au vu des effets pléiotropes des fibrates déjà cités.

Dans l'étude Helsinki Heart Study (HHS) portant sur 4.081 hommes dyslipidémiques et asymptomatiques, le gemfibrozil a permis de diminuer le LDL-C de 11 %, d'abaisser les triglycérides de 35 % et d'augmenter le HDL-C de 11 % *versus* placebo (15). Les accidents cardiaques étaient diminués de 34 % ( $p = 0,02$ ) et les infarctus non-fatals de 37 % ( $p < 0,05$ ).

L'étude Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) a suivi, durant 6 ans, 3.090 patients avec coronaropathie et un taux d'HDL-C  $< 45$  mg/dL, traités par bézafibrate ou placebo (16). Le taux de HDL-C a augmenté de 18 %, les triglycérides ont diminué de 20 %, et seule une modification mineure a été observée pour le LDL-C. Dans cette étude, l'objectif primaire (infarctus et mort subite) était réduit de 9 % (NS) et le nombre d'infarctus non-fatal de 13 % (NS). Dans la sous-population de patients avec hypertriglycéridémie nette ( $> 200$  mg/dL à jeun), une analyse post-hoc révéla que l'objectif primaire était réduit de 40% ( $p < 0,02$ ), malgré le biais lié à la prescription disproportionnée en cours d'étude d'hypolipémiants (notamment des statines) dans le groupe placebo. Une analyse ultérieure portant sur les patients avec un phénotype de syndrome métabolique a permis d'observer une baisse significative de 25 % de l'objectif primaire, de 29 % du nombre d'infarctus, et de 26 % de la mortalité cardiaque. Dans le sous-groupe de patients avec syndrome métabolique franc à sévère (scores 4/5 et 5/5), la mortalité a même diminué de moitié ( $-56$  %;  $p = 0,005$ ) ! Ces données, avec les réserves d'usage concernant une analyse post-hoc, suggèrent à nouveau que les patients avec syndrome métabolique bénéficient particulièrement d'un traitement par fibrate, cette fois le bézafibrate.

TABLEAU II. RÉSULTATS CLINIQUES AVEC LE GEMFIBROZIL DANS VA-HIT (10) IDM : INFARCTUS DU MYOCARDE; CHD : INSUFFISANCE CORONAIRE; AVC : ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL; AIT : ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE; ICC : INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE.

| Résultats cliniques              | Gemfibrozil<br>N = 1.264 | Placebo<br>N = 1.267 | Réduction<br>du risque<br>en % | P       |
|----------------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------------|---------|
| IDM non fatal/CHD                | 219 (17,3%)              | 275 (21,7%)          | - 22 %                         | 0,006   |
| IDM non fatal/CHD/<br>AVC        | 258 (20,4%)              | 330 (26,0%)          | -24%                           | < 0,001 |
| IDM non fatal                    | 146 (11,6%)              | 184 (14,5%)          | -23%                           | 0,02    |
| AVC                              | 64 (5,1%)                | 88 (6,9%)            | - 29%                          | 0,04    |
| AIT                              | 22 (1,7%)                | 53 (4,2%)            | -59%                           | < 0,001 |
| Endartériectomie<br>carotidienne | 16 (1,3%)                | 44 (3,5%)            | -65%                           | < 0,001 |
| Hospitalisation<br>pour ICC      | 134 (10,6%)              | 168 (13,3%)          | -22%                           | 0,04    |

#### ÉTUDES CONCERNANT LES FIBRATES CHEZ DES PATIENTS DIABÉTIQUES ET/OU AVEC SYNDROME MÉTABOLIQUE

Une sous-analyse de l'étude VA-HIT sur l'effet du gemfibrozil chez des patients diabétiques a rapporté une baisse plus importante ( $-32$  %) de la morbi-mortalité CV que celle observée dans la population globale étudiée, avec une réduction de 41 % des décès d'origine coronaire, et une réduction de 40 % des AVC (17). Ceci confirme l'efficacité sélectivement plus importante des fibrates chez le sujet diabétique de type 2.

L'action du fénofibrate sur la progression de la plaque athéromateuse a été explorée chez 418 patients diabétiques type 2 suivis durant 3 ans dans l'étude Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) (18). L'administration de fénofibrate a ainsi diminué le taux de progression des plaques athéromateuses de 40 % par rapport au placebo. Le fénofibrate a permis de diminuer le nombre relatif de petites particules LDL de haute densité, cette dernière anomalie étant connue pour être fortement corrélée à la progression de l'athérosclérose (19).

L'étude interventionnelle ayant évalué l'effet du fénofibrate sur la réduction des événements CV chez le patient diabétique, Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), a suivi 9.795 patients avec diabète de type 2 durant 5 ans; il faut noter que les trois quarts de la population étaient en prévention primaire CV, soit sans antécédents d'infarctus ou d'AVC (20). Les taux de cholestérol total et de LDL-C avaient baissé de 12 %, les trigly-

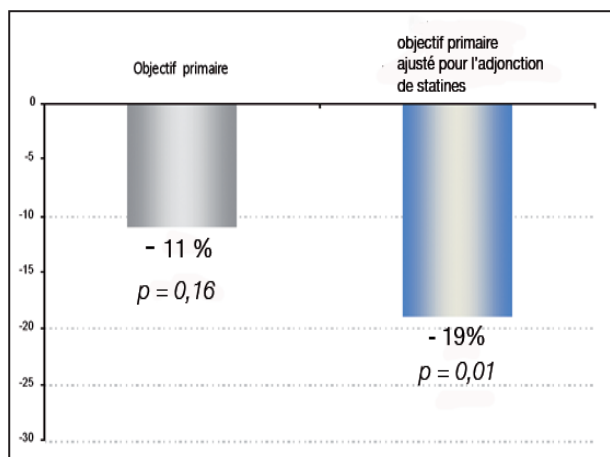


Figure 4. Etude FIELD : Effet du fénofibrate 200 mg sur l'objectif primaire (mortalité coronarienne et infarctus non-fatal) dans la population diabétique de type 2. A gauche : données brutes. A droite : après correction définie *a priori* dans le protocole pour l'emploi plus fréquent de statines dans le groupe placebo.

cérides de 30 %, et la concentration de HDL-C s'était accrue de 4 % après un an de fénofibrate. La survenue d'événements caractérisant l'objectif primaire (strictement coronarien) de FIELD a diminué de 11 % ( $p=0,16$ ). Il convient de rappeler que des statines ont été ajoutées en cours d'étude chez 17 % des patients du groupe «placebo», contre seulement 8 % dans le groupe de patients «fénofibrate», ce qui, de toute évidence, rend la comparaison biaisée en défaveur du groupe fibraté. Lorsque l'effet de cette introduction non randomisée de statines est corrigé (ajustement qui avait été prévu *a priori* dans le plan statistique), l'objectif primaire est alors réduit par le fénofibrate de 19 %, et ce, de façon significative ( $p=0,01$ ) (Fig. 4). Chez les patients en prévention primaire, le nombre d'infarctus non-fatals a diminué de 24 % ( $p=0,01$ ). Semblable protection n'a pas été observée en prévention secondaire.

Par ailleurs, la progression d'une néphropathie diabétique était réduite dans l'étude FIELD de 15 % ( $p=0,002$ ), ainsi que le nombre de traitements par laser pour une rétinopathie proliférative de 30 % ( $p=0,0003$ ) (21), et le nombre d'amputations de 38 % ( $p=0,04$ ) (22). Ces résultats démontrent que le fénofibrate limite significativement non seulement les complications macrovasculaires, mais aussi, de façon moins attendue, les complications microvasculaires du patient diabétique de type 2. Dans la prévention secondaire, le pronostic CV était peu modifié, ce qui suggère que le fénofibrate serait le plus efficace pour diminuer le risque CV à un stade précoce du diabète de type 2.

Enfin, une sous-analyse de FIELD consacrée aux patients diabétiques de type 2 avec un syndrome métabolique a été publiée récemment (23). Les sujets avec la dyslipidémie athérogène (hypertriglycéridémie plus HDL bas) avaient le risque

CV le plus élevé (17,8 % sur 5 ans de suivi). Dans ce sous-groupe, une réduction du risque relatif du critère d'évaluation primaire de 27 % ( $p=0,005$ ) a été observée chez les sujets traités par fénofibrate par rapport à ceux ayant reçu le placebo. Le nombre de sujets à traiter pendant 5 ans par fénofibrate pour éviter un événement CV était seulement de 25 (soit comparable aux meilleurs résultats obtenus dans les études statines), avec, ici encore, un meilleur effet en prévention primaire qu'en prévention secondaire.

#### ASSOCIATION FIBRATE-STATINE : QUELLE EN EST LA SÉCURITÉ D'EMPLOI ?

Le tableau III illustre le nombre de cas de rhabdomyolyse rapportés à la FDA, organisme ministériel américain de surveillance médicale, entre 1998 et 2002 (24). Au cours des quatre années de suivi, deux cas seulement ont été recensés pour l'association fénofibrate + statine, ce qui correspond à une incidence de 0,58 par million de prescriptions. Pour l'association statine + gemfibrozil, 57 rapports furent collectés. Quelles sont les raisons sous-jacentes à cette différence considérable du risque d'interactions médicamenteuses dans la même classe thérapeutique ?

Contrairement au fénofibrate, le gemfibrozil élève les taux plasmatiques de certaines statines, suite à une interaction avec le cytochrome hépatique P450 (24). Le fénofibrate interagit, par contre, de manière minime avec ce système, ce qu'attestent les études de pharmacocinétique ayant examiné l'association du fénofibrate

TABEAU III. ASSOCIATION FIBRATE + STATINE : INCIDENCE DE RHABDOMYOLYSE. L'ASSOCIATION FÉNOFIBRATE-STATINE EST PLUS SÛRE QUE CELLE DE GEMFIBROZIL-STATINE AU NIVEAU MUSCULAIRE (10, 11)

| Médicament             | Cas rapportés* | Prescriptions délivrées ** | Nombre de cas rapportés par million de prescriptions |
|------------------------|----------------|----------------------------|--|
| <b>Fénofibrate</b>     |                |                            |  |
| Avec la cérvastatine   | 14             | 100.000                    | 140  |
| Avec d'autres statines | 2              | 3.419.000                  | 0,58   |
| Fénofibrate total      | 16             | 3.519.000                  | 4,5  |
| <b>Gemfibrozil</b>     |                |                            |  |
| Avec la cérvastatine   | 533            | 116.000                    | 4.600  |
| Avec d'autres statines | 57             | 6.641.000                  | 8,6  |
| Gemfibrozil total      | 590            | 6.757.000                  | 87   |

\*Système de notification d'événements indésirables de la FDA (Food and Drug Administration) américaine (1/1/98 - 31/3/02).

\*\*Calculé à partir de données issues du National Prescription Audit Plus Report, IMS Health (1/1/98-31/3/02), et d'un rapport concomitant de Venspan, LLC (1/1/98-31/3/02)

avec diverses statines (24). Ce profil rassurant a permis d'argumenter l'assouplissement des précautions d'usage préconisées dans la notice du médicament, et a autorisé la co-prescription avec les statines actuelles, tel que stipulé dans différentes directives (NCEP, AHA/NHLBI directive concernant le syndrome métabolique, USA). Ce profil rend le fénofibrate particulièrement intéressant au sein de la classe des fibrates pour envisager une éventuelle association avec une statine chez des patients avec dyslipidémie athérogène, caractéristique du diabète de type 2 et/ou du syndrome métabolique (25, 26).

#### PERSPECTIVES D'AVENIR

L'étude Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) est une étude factorielle randomisée incluant 10.251 patients diabétiques de type 2 à haut risque (27). Cette étude remarquable a l'ambition de tester simultanément trois types d'intervention ciblant chacun un facteur de risque majeur, l'hyperglycémie chronique, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie. Les résultats du bras «glycémie» et du bras «hypertension» ont déjà été publiés et discutés en détail dans la revue pour ce qui concerne le versant glycémique (28). Dans le bras «lipides» de l'étude, l'association de fénofibrate à une statine sera comparée à une statine en monothérapie (plus placebo) chez 5.518 patients. Ces derniers résultats sont attendus pour 2010 et auront l'avantage d'éviter le biais (déjà souligné) de déséquilibre de prescription d'une statine observée dans l'étude FIELD entre le bras fénofibrate et le bras placebo. S'ils sont favorables à la prescription conjointe de statine et de fénofibrate, ils auront un impact important sur les directives concernant la prise en charge du patient diabétique de type 2, ainsi que sur les valeurs lipidiques optimales, non seulement en termes de LDL mais aussi de HDL et de triglycérides (10, 26). C'est d'autant plus vrai que l'effet du bon contrôle glycémique sur le pronostic CV dans cette population a montré toutes ses limites (28). On pourrait ainsi voir renaître un intérêt majeur pour la combinaison statine-fibrate (en l'occurrence le fénofibrate) (29), intérêt qui s'était estompé au début des années 2000 après les effets indésirables rapportés avec l'association cérivastatine-gemfibrozil pour les raisons déjà évoquées (24).

#### CONCLUSION

Cette mise au point peut être résumée par les quelques conclusions suivantes :

- La prévalence de la dyslipidémie athérogène est en forte élévation dans le contexte épidémique contemporain de «globésité», de syndrome métabolique et/ou de diabète de type 2. Chaque composante de celle-ci (HDL-C bas, triglycéridémie élevée, présence de particules LDL de petite taille et de haute densité) contribue à majorer le risque de morbidité et de mortalité CV.

- Chez les patients avec dyslipidémie athérogène, les statines diminuent principalement les taux de LDL-C, ce qui explique la réduction du risque de morbi-mortalité CV. Par contre, elles n'ont qu'un impact très limité sur la triade athérogène, laissant le patient avec un risque résiduel élevé, dépassant les 60 % du niveau de risque initial et dans lequel une composante modifiable semble liée au profil lipidique insuffisamment contrôlé par la statine.

- Le fénofibrate agit en premier lieu sur les composantes majeures de la triade athérogène, ainsi que sur les divers marqueurs/facteurs athérogènes fréquemment rencontrés en présence de diabète et/ou de syndrome métabolique.

- Le fénofibrate a démontré sa capacité de freiner la progression de lésions athéromateuses et de diminuer le risque d'accidents CV et de complications microvasculaires chez le patient diabétique de type 2.

- La co-prescription de statines et de fénofibrate s'est révélée sûre et efficace pour intervenir conjointement sur le LDL-C, les triglycérides, les petites particules de LDL, et le HDL-C dans la dyslipidémie athérogène ou hyperlipidémie mixte.

- Il est donc logique d'envisager une association fénofibrate + statine chez des patients avec hyperlipidémie mixte, syndrome métabolique et/ou diabète de type 2, afin d'abaisser davantage les composantes modifiables du risque CV résiduel, majoré chez ces patients. L'étude ACCORD fournira en 2010 des données cruciales quant aux bénéfices cliniques liés à ce type d'association médicamenteuse.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. The SCORE project.— Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 987-1003.
2. Authors/Task Force Members.— European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: exe-

- cutive summary : Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2007, **28**, 2375-2414.
3. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al.— Triglycerides and the risk of coronary heart disease. *Circulation*, 2007, **115**, 450-458.
  4. Kontush A, Chapman MJ.— Antiatherogenic small, dense HDL-guardian angel of the arterial wall? *Nature Clin Pract*, 2006, **3**, 144-153.
  5. Chapman MJ, Assman G, Fruchart JC, et al.— European Consensus Panel on HDL-C. – High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Curr Med Res Opin*, 2004, **20**, 1253-1268.
  6. Ferrières J, Elbaz M, Maupas E, et al.— Insuffisance de la prise en charge des patients dyslipidémiques en France. Résultats de l'étude Odyssee. *Arch Mal Coeur*, 2004, **97**, 187-193.
  7. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE.— Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 2006, **444**, 875-880.
  8. Gami A, Witt BJ, Howard DE, et al.— Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49**, 403-414.
  9. Ryden L, Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for the Study of Diabetes (EASD).— Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J*, 2007, **28**, 88-136.
  10. Ducobu J, Scheen A, Van Gaal L, et al.— Belgian expert opinion : how to reduce the residual risk in atherogenic dyslipidaemic patients : place of fibrates. *Acta Cardiol*, 2008, **63**, 235-248.
  11. Staels B, Maes M, Zambon A.— Fibrates and future PPARalpha agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008, **5**, 542-553.
  12. Keating GM, Croom KF.— Fenofibrate : a review of its use in primary dyslipidemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2007, **67**, 121-153.
  13. 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. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 410-418.
  14. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al; VA-HIT Study Group.— Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, **285**, 1585-1591.
  15. 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.
  16. The BIP study Group.— Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*, 2000, **102**, 21-27.
  17. Robins SJ, Collins D, Rubins HB, et al.— Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*, 2002, **162**, 2597-2604.
  18. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study investigators.— Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes : the Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*, 2001, **357**, 905-910.
  19. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al. DAIS Group.— Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation*, 2003, **107**, 1733-1737.
  20. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators.— 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.
  21. Keech A, Mitchell P, Summanen PA, et al.— Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **370**, 1687-1697.
  22. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al.— Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, **373**, 1780-1788.
  23. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. - Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome : the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 493-498.
  24. Davidson MH.— Statin/fibrate combination in patients with metabolic syndrome or diabetes: evaluating the risks of pharmacokinetic drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*, 2006, **5**, 145-156.
  25. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. – Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005, **112**, 2735-2752.
  26. Scheen AJ, Radermecker R, De Flines J, Ducobu J.— Actualités thérapeutiques en lipidologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 324-328.
  27. ACCORD Study Group. – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol*, 2007, **99** suppl, 21i-33i.
  28. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al.— Contrôle glycémique et morbi-mortalité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 511-518.
  29. Scheen AJ.— Traitement de l'hyperlipidémie combinée: fibrate ou/et statine ? *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 583-587.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J. Ducobu, rue de Beaulieu 101, 7021 Havré, Belgique  
E-mail: jducobu@skynet.be