

## L'association d'hypolipémiants dans le traitement du diabète de type 2 : un examen des données

JEANNETTE M. GOGUEN, M.D., FRCPC

Dans le cadre des lignes directrices actuelles concernant le traitement hypolipémiant, des objectifs rigoureux ont été fixés quant aux taux de cholestérol-LDL (C-LDL), de triglycérides (TG) et de cholestérol-HDL (C-HDL) chez les patients atteints de diabète de type 2. Il est souvent difficile d'atteindre tous les objectifs à l'aide d'une monothérapie hypolipémiante, et un traitement d'association est potentiellement utile pour plusieurs raisons :

- La dyslipidémie associée au diabète ainsi que l'établissement de taux cibles bas de C-LDL impliquent souvent la réduction de plus d'une valeur lipidique.
- Il n'existe aucun agent actuellement qui réduise en même temps les trois variétés de lipide au niveau requis.
- Bien que la monothérapie réduise la mortalité, cette dernière atteint encore un taux élevé. En outre, l'utilisation de deux agents à de plus faibles doses peut réduire le risque d'effets indésirables comparativement à l'utilisation d'un agent à une dose beaucoup plus élevée. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les données à l'appui des effets bénéfiques et des risques associés au traitement d'association d'hypolipémiants dans le diabète de type 2.

### Le défi

La prévalence du diabète sucré est de 5 % dans la population générale en Amérique du Nord. Le diabète sucré, l'intolérance au glucose et l'altération de la glycémie à jeun sont des facteurs associés à l'insulino-résistance, un profil lipidique anormal et un risque accru d'athérosclérose. L'incidence des affections cardiovasculaires est de deux à cinq fois plus élevée chez les patients atteints de diabète que chez les patients non diabétiques. Dans une étude, le risque de premier infarctus du myocarde (IM) était aussi élevé dans une population diabétique sans maladie cardiaque connue que le risque d'IM récidivant dans une population non diabétique qui avait déjà souffert d'un IM<sup>1</sup>. La dyslipidémie et l'intolérance au glucose associées au diabète se manifestent par un taux élevé de TG et un faible taux de C-HDL. Les taux de C-LDL sont généralement similaires à ceux observés chez les patients non diabétiques<sup>2</sup>, mais les LDL existent sous forme de petites molécules denses plus athérogènes. L'hypertriglycéridémie peut représenter un facteur de risque cardiovasculaire indépendant<sup>3</sup>, mais les taux de C-LDL et de C-HDL peuvent être plus significatifs<sup>4</sup>. Enfin, des taux de triglycérides > 10 mmol/L prédisposent le patient à l'apparition de la pancréatite.

En raison des données présentées ci-dessus, les lignes directrices canadiennes récentes concernant les taux lipidiques<sup>5</sup> recommandent un taux cible de C-LDL < 2,5 mmol/L, de TG < 2 mmol/L et un rapport cholestérol : C-HDL < 4. Ces objectifs sont équivalents à ceux fixés pour les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue. Les lignes directrices américaines (NCEP-ATPIII<sup>6</sup>, ADA<sup>7</sup>) fixent des objectifs tout aussi agressifs. Ces objectifs sont souvent difficiles à atteindre en modifiant le style de vie, en maîtrisant la glycémie et en utilisant un agent hypolipémiant. Dans les études NHANES et L-TAP, on a constaté que chez les patients présentant au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire, 55 % à 63 % n'ont pas atteint ces objectifs et chez les patients atteints de coronaropathie connue, 82 % n'ont pu atteindre ces objectifs<sup>8,9</sup>.

La monothérapie ne permet souvent pas d'atteindre ces objectifs chez les patients présentant les profils lipidiques suivants :

- les patients souffrant de dyslipidémie mixte (étant donné que les meilleurs agents hypolipémiants ne ciblent pas toutes les anomalies lipidiques) et
- moins fréquemment, les patients atteints de diabète présentant un taux de C-LDL supérieur au taux cible après une monothérapie.

### Les moyens : le régime alimentaire, l'exercice et les agents hypoglycémiantes

Mise à part la restriction des graisses saturées, du cholestérol, des calories totales et des glucides simples, toute action qui améliore la maîtrise de la glycémie chez les patients atteints de diabète de



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**  
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



### Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)  
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE*  
*CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES*

GILLIAN BOOTH, MD  
PHILIP CONNELLY, PhD  
CHRISTINE DERZKO, MD  
JEANNETTE GOGUEN, MD  
AMIR HANNA, MD  
SOPHIE JAMAL, MD  
DAVID JENKINS, MD, PhD  
ROBERT JOSSE, MD  
TIM MURRAY, MD  
DOMINIC NG, PhD, MD  
ROBERT PATTEN, MD  
LETICIA RAO, PhD  
WILLIAM SINGER, MD  
ROBERT VOLPE, MD  
VLAD VUKSAN, PhD  
QINGHUA WANG, MD, PhD  
TOM WOLEVER, MD, PhD  
MINNA WOO, MD, PhD  
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's  
6121-61, rue Queen  
Toronto (Ontario) M5C 2T2  
Fax : (416) 867-3696

Le contenu rédactionnel de *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par la Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael's, Université de Toronto

Disponible sur Internet  
[www.endocrinologie-conferences.ca](http://www.endocrinologie-conferences.ca)

type 2 est associée à une réduction de l'incidence de l'hypertriglycéridémie<sup>10</sup>. DeFronzo<sup>11</sup> a examiné l'impact de divers agents hypoglycémisants sur les lipides plasmatiques. En général, la metformine et les TZD ont un impact favorable sur les lipides, alors que l'acarbose, les sulphonylurées et les méglinides ont un effet neutre sur les lipides.

### Agents hypolipémiants

Les écrits scientifiques sur les effets thérapeutiques de divers agents hypolipémiants utilisés en monothérapie ont été examinés de façon approfondie<sup>12</sup>. Les statines, les fibrates, l'acide nicotinique, les chélateurs des acides biliaires, l'huile de poisson et, dans un proche avenir, l'ezetimibe sont tous des candidats potentiels à la monothérapie et au traitement d'association. De nombreuses études examinent l'impact de la monothérapie sur les paramètres secondaires (impact sur les divers paramètres lipidiques) chez des sujets atteints de diabète. En général, leur impact chez les patients atteints du diabète est similaire à celui dans la population générale.

### Les données

#### Monothérapie : Analyses de la population générale et du sous-groupe de sujets diabétiques

De nombreuses études importantes randomisées et contrôlées ont examiné, en tant que paramètres primaires, la réduction des événements cardiovasculaires et la mortalité totale chez des sujets à haut risque (prévention primaire et secondaire). Ces études visaient la réduction du C-LDL et/ou l'augmentation du taux de C-HDL au moyen de la simvastatine, de la pravastatine, de la lovastatine, de l'artorvastatine et du gemfibrozil. Dans des analyses a posteriori de sous-groupes de diabétiques, les études sur la prévention primaire ont montré une tendance à la réduction des événements cardiovasculaires dans les sous-groupes de sujets diabétiques. Ces réductions atteignaient le seuil de la signification statistique dans des études sur la prévention secondaire. Les études 4S<sup>13</sup>, LIPID<sup>14</sup>, CARE<sup>15</sup>, HPS<sup>16</sup>, GREACE<sup>17</sup> et VA-HIT<sup>18</sup> ont montré une réduction relative de 19 à 45 % des événements cardiovasculaires chez les sujets diabétiques, mais elles n'avaient pas la puissance nécessaire pour examiner la mortalité globale. Ces études excluaient généralement les patients atteints d'hypertriglycéridémie et étaient des analyses a posteriori, ce qui signifie que l'impact réel des agents hypolipémiants sur la population générale des patients atteints de diabète n'a pas été encore démontré.

#### Traitement d'association : Analyse de la population générale et du sous-groupe de sujets diabétiques

L'étude HATS (*HDL-lowering Atherosclerosis Treatment Study*)<sup>19</sup> a utilisé une association de statine et de niacine. Cent soixante sujets présentant une coronaropathie démontrée par angiographie ont été suivis pendant 3 ans et assignés à l'un des trois groupes de traitement suivants :

- Placebo
- Niacine (2 à 4 g/j) et simvastatine (10 à 20 mg/j)
- Antioxydants plus placebo
- Antioxydants plus simvastatine-niacine

Les taux lipidiques initiaux étaient les suivants : C-HDL < 0,9 mmol/L, C-LDL < 3,7 mmol/L et triglycérides < 4,5 mmol/L. L'association de simvastatine et de niacine a entraîné une diminution de 35 % du taux de C-LDL, une augmentation de 30 % du taux de C-HDL et une baisse de 34 % des TG.

Cette étude comportait deux paramètres primaires : la modification angiographique moyenne de la sténose en pourcentage et un paramètre clinique primaire composé des événements cardiovasculaires. On a observé une régression de la plaque de 4 % dans le groupe recevant la niacine/la simvastatine/aucun antioxydant, comparativement à une progression dans les autres groupes de l'étude. Les événements cliniques étaient relativement réduits de 87 % dans le même groupe comparativement au groupe placebo. Seuls 10 % des sujets étaient atteints du diabète. Les résultats pour ce sous-groupe n'ont pas été publiés.

### Traitement d'association dans le diabète sucré

L'étude ACCORD, actuellement en cours, est une étude en cours de grande envergure financée par le NIH qui comporte des paramètres cliniques primaires. Tous les patients dans la sous-étude sur les taux lipidiques ont reçu une statine et en outre, ils ont été répartis au hasard pour recevoir un fibrate ou un placebo. L'objectif est d'étudier l'effet bénéfique additionnel de l'augmentation du taux de C-HDL et de la réduction des TG chez les sujets qui ont des taux de C-LDL appropriés et une bonne maîtrise de la glycémie.

Jusqu'à présent, toutes les études utilisant un traitement d'association dans les cas de diabète étaient de petite envergure et ont évalué les paramètres secondaires (réduction des taux lipidiques). La plupart ont associé les statines à des fibrates ou à la niacine, étant donné que les statines sont les agents les plus efficaces pour réduire le taux de C-LDL, alors que les fibrates sont les agents les plus efficaces pour réduire les TG et la niacine est la plus efficace pour augmenter les taux de C-HDL. D'autres études chez des sujets non diabétiques ont évalué les autres associations suivantes : statines + chélateurs des acides biliaires, statines + ezetimibe, statines + huile de poisson + stanol/stérols estérifiés, statines + statines, acide nicotinique + chélateurs des acides biliaires, et fibrates + acide nicotinique.

### Ciblage de la dyslipidémie mixte dans le diabète sucré

#### Association d'une statine et de la niacine : effets bénéfiques sur les lipides

Les 5 études utilisant cette association n'étaient pas randomisées et contrôlées et la taille des échantillons était généralement réduite (tableau 1). Dans la majorité des cas, ces études étaient ouvertes, non randomisées, non contrôlées avec placebo et utilisaient un traitement séquentiel. Différents types de niacine ont été utilisés comprenant : la niacine, l'acipimox (un analogue de la niacine) et le niaspan (une forme à libération prolongée). Deux des 5 études ont examiné la niacine en association avec la pravastatine.

Tsalamandris et ses collaborateurs<sup>20</sup> ont inclus un sous-groupe de 11 sujets atteints de diabète. L'association de la pravastatine à 40 mg/j et de la niacine à 1,5 g/j a entraîné une réduction plus prononcée des taux de triglycérides et une augmentation du taux de C-HDL, comparativement avec la pravastatine seule. Les taux de C-LDL et de triglycérides ont été réduits davantage qu'avec la niacine seule. Le taux d'HbA<sub>1c</sub> a augmenté de 7,3 à 7,9 chez les sujets qui ont reçu la niacine, avec ou sans pravastatine (valeur non statistiquement significative). Vingt-et-un pour cent des patients recevant la niacine se sont retirés de l'étude en raison de nausées et de bouffées vasomotrices.

La deuxième étude<sup>21</sup> n'a duré que 4 semaines et comprenait 16 sujets. Elle a démontré une amélioration du taux de C-LDL

**Tableau 1 : Traitement d'association : statines et niacine/acipimox/niaspan dans le diabète**

Les valeurs indiquées correspondent aux modifications en pourcentage des taux lipidiques dans chaque groupe par rapport aux valeurs initiales. Note : Aucune étude n'a utilisé un placebo.

Médicaments	Nombre de sujets, taux lipidiques de base	Durée du traitement	ChoIT	LDL	HDL	HTG	Préoccupations
Pravastatine 40 mg/j OU Niacine 1,5 g/j PUIS Pravastatine 40 mg/j + niacine 1 g/j (Tsalamandris <sup>20</sup> )	N=11	12 semaines pour chaque période	↓25 % ↓10 % ↓23 %	↓32 % ↓17 % ↓27-36 %	↑16 % ↑31 % ↑34 %	↓28 % ↓32 % ↓39 %	21 % se sont retirés en raison d'une intolérance à la niacine • ↑du taux d'HbA <sub>1c</sub> de 7,3 à 7,9 % pour la niacine seule et en association • Un patient recevant une statine s'est retiré en raison de nausées
Pravastatine 20 mg/j PUIS, au besoin : Pravastatine 20 mg/j + niacine 1,5 g/j (Gardner <sup>21</sup> )	N=16 TG < 5,7 LDL > 4	4 semaines pour chaque période	↓21 % ↓27 %	↓23 % ↓33 %	NS ↑14 %	↓13 % ↓22 %	Le taux de C-LDL était l'unique changement significatif avec le traitement d'association comparativement avec la statine seule • 3 patients se sont retirés en raison de la niacine
Lovastatine 40 mg/j PUIS Lovastatine 40 mg/j + acipimox 750 mg/j (Ko <sup>22</sup> )	N=33 ↑TG > 2,8 Tchol > 6,2	12 semaines pour chaque période	↓21 %	↓5.5 %	↑11,6 % ↑to 25 %	↓32 %	Bien toléré
Simvastatine 20 mg/j + gemfibrozil 1,2 g/j + acipimox 0,5-1,5 g/j (ajoutés séquentiellement) (Kanters <sup>23</sup> ) OU Atorvastatine 80 mg/j OU niaspan 3 g/j OU les deux (Van <sup>24</sup> )	N=95 LDL 3,6 Type 1 : Type 2 : N=53	30 semaines  6 semaines	 ↓24 % ↓30 %	 ↓34 % ↓35 % ↓50 % ↓20 % ↓69 %	 ↑14-24 % NS NS ↑42 % ↑42 %	 ↓42 % ↓50 % ↓31 % ↓47 % ↓55 %	• Ont essayé d'atteindre les valeurs lipidiques cibles en ajoutant des agents jusqu'à la dose maximale tolérée ou les valeurs cibles atteintes • 30 % se sont retirés

ChoIT = cholestérol total, LDL = cholestérol-LDL, HDL = cholestérol-HDL, TG = triglycérides, PBO = placebo, CV = cardiovasculaire, ERC = étude randomisée et contrôlée

lorsque l'on ajoute de la niacine à une faible dose de pravastatine (20 mg/j). On a noté une tendance à un taux de TG moins élevé et à un taux de C-HDL plus élevé. Trois sujets se sont retirés de l'étude en raison d'une intolérance à la niacine. On n'a noté aucun changement dans la maîtrise de la glycémie mesurée par le taux plasmatique de fructosamine et de glucose à jeun.

Les trois autres études ont utilisé l'acipimox ou le niaspan. Cependant, aucun des deux médicaments n'est commercialisé au Canada. Lorsque l'on a ajouté l'acipimox à la lovastatine chez des patients atteints de dyslipidémie mixte<sup>22</sup>, tous les profils lipidiques ont été modifiés favorablement, mais le seul paramètre statistiquement significatif était l'augmentation du taux de C-HDL. L'association a été bien tolérée sans myopathie ni modification de la maîtrise de la glycémie.

Kanter et ses collaborateurs<sup>23</sup> ont étudié la faisabilité d'une stratégie consistant à réduire intensivement les taux lipidiques pour atteindre les valeurs cibles fixées. Les patients ont été traités avec la simvastatine ou le gemfibrozil et ensuite, au besoin, les deux médicaments ont été utilisés en association. Enfin, on a ajouté l'acipimox et on l'a administré à une dose maximale de 1,5 g/j, au besoin, pour atteindre les valeurs lipidiques cibles. Parmi les 95 sujets, 49 ont atteint les valeurs cibles avec un fibraté, une statine ou les deux. Quatorze autres sujets ont atteint les valeurs cibles lorsqu'on a ajouté l'acipimox. Dix patients

n'ont pas atteint les valeurs cibles, bien qu'ils aient reçu les trois médicaments et 15 sujets qui prenaient les trois médicaments ont abandonné l'étude. Le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> n'a pas été modifié pendant toute la durée de l'étude. Un patient s'est retiré de l'étude en raison d'un taux plasmatique de glucose instable.

Une autre étude<sup>24</sup> a comparé l'atorvastatine à 80 mg/j, le niaspan à 3 g/j et une association des deux médicaments. Tous les paramètres lipidiques se sont améliorés pour les trois groupes, à l'exception du taux de C-HDL, qui n'a pas changé avec l'atorvastatine seule. L'association de l'atorvastatine et du niaspan a entraîné une amélioration du taux de C-LDL comparativement à l'administration du niaspan seul, et une amélioration des taux de C-HDL et de TG comparativement à ceux obtenus avec l'atorvastatine seule. Les effets indésirables et le nombre d'abandons n'ont pas été rapportés.

**Effets indésirables** : Dans les études ci-dessus, aucun patient n'a présenté une élévation des enzymes hépatiques ou une myopathie. Dans trois études, le taux d'abandons était élevé (20 à 30 %) en raison des bouffées vasomotrices manifestées par les patients recevant la niacine. Une étude a signalé une augmentation du taux d'HbA<sub>1c</sub> de 7,3 % à 7,9 % avec la niacine, alors que les autres n'ont rapporté aucun changement du taux d'HbA<sub>1c</sub>. On notera, que la taille des échantillons était réduite et que de nombreuses études étaient de courte durée.

**Tableau 2 : Statines plus fibrates dans le diabète sucré**

Les valeurs indiquées correspondent à la modification en pourcentage des taux lipidiques dans chaque groupe par rapport aux taux lipidiques initiaux avant le traitement. Note : Seulement les études ayant utilisé un placebo sont indiquées comme PBO.

Médicaments	Nombre de sujets, taux lipidiques de base	Durée du traitement	CholT	LDL	HDL	TG	Préoccupations
ERC : Atorvastatine 20 mg/j OU Fénofibrate micronisé 200 mg/j OU les deux (Athyros <sup>25</sup> )	N = 120	24 semaines	↓31 % ↓16 % ↓37 %	↓40 % ↓15 % ↓46 %	↑9 % ↑16 % ↑22 %	↓30 % ↓41 % ↓50 %	
Bézafibrate SR 400 mg/j OU Simvastatine 20 mg/j PUIS les deux (Gavish <sup>26</sup> )	N = 148 Taux lipidiques moyens : TG 4,4 LDL 4,5 HDL 0,9	6 mois puis 12 mois	↓22 % ↓4 % ↓23 %	↓32 % ↓4 % ↓29 %	NS ↑25 % ↑25 %	NS ↓39 % ↓42 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ événements CV : de 9,5 % à &lt; 2 %</li> <li>• 3 patients souffraient de myopathie (2 recevaient un traitement d'association)</li> </ul>
ERC: PBO vs gemfibrozil 1.2 g/j OU PUIS gemfibrozil vs Gemfibrozil + lovastatine 40 mg/j (Garg <sup>27</sup> )	N = 10 avec TG > 5,6  N = 6 avec TG 2,8-5,6	28 jours chaque partie	Partie 1 : ↓17 % Partie 2 : ↓37 %	↑42 % NS	↑23 % ↑27 %	↓52 % ↓56 %	
Simvastatine 20 mg/j + gemfibrozil 1,2 g/j + acipimox 0,5-1,5 g/j (ajoutés séquentiellement) (Kanters <sup>23</sup> )	N = 95 LDL 3,6	30 semaines					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ont essayé d'atteindre les valeurs lipidiques cibles en ajoutant des agents jusqu'à la dose maximale tolérée ou les valeurs cibles atteintes</li> <li>• 30 % se sont retirés de l'étude</li> </ul>
	Type 1 :		↓24 %	↓34 %	↑14-24 %	↓42 %	
	Type 2 :		↓30 %	↓35 %	NS	↓50 %	

**Résumé :** Bien que les études ci-dessus ne soient pas idéales pour les raisons indiquées ci-dessus, l'association d'une statine et de la niacine a apparemment des effets bénéfiques supplémentaires sur les lipides comparativement à la monothérapie et améliore les trois paramètres lipidiques comparativement aux valeurs initiales avant le traitement. En outre, elle est raisonnablement bien tolérée. La glycémie doit être étroitement surveillée, étant donné que les patients peuvent nécessiter un traitement hypoglycémiant.

### Association d'une statine et d'un fibrate : effets bénéfiques sur les lipides

Quatre études ont étudié l'association d'une statine et d'un fibrate chez des sujets atteints du diabète (tableau 2).

Athyros et ses collaborateurs<sup>25</sup> ont examiné 120 sujets atteints de dyslipidémie modérée (cholestérol total 6,5 mmol/L, TG 3,1 mmol/L, C-LDL 4,2 mmol/L et C-HDL 0,9 mmol/L). Les sujets ont été assignés au hasard à l'atorvastatine à 20 mg/j, au fénofibrate micronisé à 200 mg/j ou aux deux médicaments pendant 24 semaines. Comme prévu, l'association des médicaments a eu un impact maximum sur les lipides : le taux de C-LDL a baissé de 46 %, le taux de C-HDL a augmenté de 22 % et le taux de TG a baissé de 50 %. Quatre-vingt-dix sept pour cent des sujets ont atteint les

valeurs lipidiques cibles fixées par l'*American Diabetes Association* et aucun patient ne s'est retiré de l'étude.

Dans une étude séquentielle non randomisée de plus longue durée, Gavish et ses collaborateurs<sup>26</sup> ont administré une monothérapie avec la simvastatine à 20 mg/j ou le bézafibrate SR à 400 mg/j à 148 sujets pendant 6 mois, puis un traitement d'association pendant un an. Les réponses ont également été favorables en ce qui concerne les taux de C-LDL, de C-HDL et de TG. Trois patients (2 dans le groupe recevant l'association et 1 dans le groupe recevant la simvastatine seule) souffraient de myopathie (aucune définition de la maladie n'a été rapportée). Le taux d'événements cardiovasculaires a été réduit d'une valeur de 9,5 % (avec la monothérapie) à < 2 % avec le traitement d'association.

Garg et ses collaborateurs<sup>27</sup> ont étudié 10 sujets présentant un taux élevé de TG (> 5,6 mmol/L). L'hypertriglycéridémie a répondu au gemfibrozil, mais les taux de C-LDL ont augmenté et ont été réduits à leur valeur initiale avec l'addition de la lovastatine à 40 mg/j.

La stratégie de Kanters<sup>23</sup> consistant à réduire intensivement les taux lipidiques (en utilisant 3 médicaments au besoin) est décrite ci-dessus. Parmi les 49 sujets qui ont atteint les valeurs cibles avec un fibrate, une statine ou les deux :

- 14 recevaient une statine seule
- 33 recevaient un traitement d'association
- seulement 2 recevaient un fibraté seul
- 3 patients se sont retirés de l'étude en raison d'une myalgie (2 recevaient des fibrates, 1 recevait un traitement d'association et tous les patients avaient des taux de créatine-kinase normaux).

**Effets indésirables** : Shek et ses collaborateurs ont examiné 36 études publiées et 29 rapports de cas en évaluant les risques associés à un traitement avec une statine et un fibraté dans la population générale. Il ont constaté un risque accru de myopathie ( $\geq 0,12$  %) chez les sujets recevant le traitement d'association. Cette étude, qui examinait le risque observé dans les études, peut avoir sous-estimé le risque dans la pratique clinique. Il faut prendre des précautions avec les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique et chez ceux qui reçoivent des médicaments qui peuvent réduire la clairance de certaines statines. Dans les études signalées ci-dessus, seulement une a rapporté la myopathie (chez 3 sujets sur 148). Ces études menées auprès de patients atteints du diabète n'utilisaient que des doses modérées de statines.

**Résumé** : L'association d'une statine et d'un fibraté a un impact favorable sur les profils lipidiques (TG, C-HDL et C-LDL) chez les sujets atteints du diabète et de dyslipidémie mixte. Le risque précis de myopathie est inconnu, mais il ne semble pas être excessif si les patients sont sélectionnés avec soin en fonction des contre-indications et surveillés en ce qui concerne les symptômes.

### Objectif : la réduction du taux de C-LDL

Bien que les associations mentionnées ci-dessus entraînent une réduction du taux de C-LDL, on obtient une réduction optimale en utilisant les deux associations suivantes.

#### Statine + chélateur des acides biliaires

En monothérapie, le chélateur des acides biliaires la cholestéramine (16 g/j) a réduit le taux de C-LDL de 28 % et a augmenté le taux de TG de 13 % chez des sujets atteints du diabète<sup>29</sup>. Cet effet de réduction du taux de C-LDL est additif lorsque le médicament est utilisé avec des statines dans la population générale. Les principaux effets indésirables associés aux chélateurs des acides biliaires sont le ballonnement, les crampes et la constipation. Également, ces agents peuvent entraver l'absorption d'autres médicaments. L'augmentation des taux de TG souvent observée avec les chélateurs des acides biliaires peut également limiter leur utilisation.

#### Statine + ezetimibe

L'ezetimibe, à des doses de 5 à 10 mg une fois par jour, inhibe l'absorption intestinale du cholestérol de sources alimentaire et endogène. Il réduit le taux de C-LDL de 17 %, augmente légèrement le taux de C-HDL (3 %) et réduit de 11 % le taux de TG<sup>30</sup>. Lorsque l'on utilise l'ezetimibe avec une statine, la réduction du taux de C-LDL s'ajoute à celle produite par la statine<sup>31</sup>. Il n'existe pas d'interactions pharmacocinétiques entre l'ezetimibe et la lovastatine, la simvastatine, la fluvastatine ou le fénofibrate. Aucun effet

indésirable n'a été documenté dans ces études. Aucune étude jusqu'à présent n'a utilisé l'ezetimibe spécifiquement chez des patients atteints du diabète sucré, mais des analyses de sous-groupes démontrent un effet similaire sur la réduction du taux de C-LDL chez des patients diabétiques.

### Conclusion

Les patients atteints de diabète présentent un risque considérablement accru de maladies cardiovasculaires. Il est probable que plusieurs valeurs lipidiques cibles doivent être atteintes et souvent, on ne peut pas les atteindre avec une monothérapie seule. Dans les études randomisées et contrôlées de grande envergure, les sous-groupes diabétiques montrent une réduction des événements cardiovasculaires chez les sujets recevant des statines ou des fibrates, selon les anomalies lipidiques initiales. La meilleure preuve à l'appui du traitement d'association est l'étude HATS qui a démontré une régression des lésions coronariennes et une réduction des événements cardiovasculaires chez les sujets recevant la simvastatine et la niacine. Cependant, les données sur le sous-groupe diabétique n'ont pas été publiées. L'étude ACCORD fournira des informations utiles sur les paramètres primaires pour l'association d'une statine et d'un fibraté comparativement à une statine seule chez des sujets atteints du diabète. Par conséquent, les données à l'appui du traitement d'association dans le diabète proviennent d'études non randomisées qui comportent des paramètres secondaires (modification des taux lipidiques). Les études actuellement disponibles ont examiné deux associations : statine + niacine et statine + fibraté. Les deux associations améliorent apparemment le taux de C-LDL, de TG et de C-HDL par rapport aux valeurs avant le traitement (lacune : pas de placebo). Elles améliorent apparemment également au moins une valeur lipidique cible comparativement à la monothérapie et les risques sont raisonnables. Chez les patients recevant la niacine, on doit surveiller étroitement la maîtrise de la glycémie. Chez les patients recevant l'association d'une statine et d'un fibraté, on doit rechercher des symptômes de myopathie. Lorsqu'il est nécessaire de réduire davantage les taux de C-LDL chez les patients qui reçoivent des statines, on peut envisager l'ajout de chélateurs des acides biliaires (ou l'ezetimibe à l'avenir).

---

*Jeannette M. Goguen, M.D., FRCPC* est endocrinologue à l'hôpital St. Michael et professeur adjoint, Département de médecine, Université de Toronto.

---

#### Bibliographie

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
2. Assman G, Schulte H. Identification of individuals at high risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1994;110(Suppl):S11-S21.
3. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11 year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;32:300-304.
4. Turner RC, Millns H, Neil HAW et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) *BMJ* 1998;316:823-828.

5. Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JG, Jr, McPherson PR, for the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemia. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia: Report of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemia. *CMAJ* 2000;162:1441-1447.
6. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
7. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(Suppl 1):S58-S61.
8. National Center for Health Statistics: *National Health and Nutritional Examination Survey* (III), 1994.
9. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160(4):459-67.
10. Stern MP, Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP. Does glycemic control of type 2 diabetes suffice to control diabetic dyslipidemia? *Diabetes Care* 1992;15:638-644.
11. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.
12. Goguen JM, Leiter LA. Lipids and diabetes mellitus: a review of therapeutic options. *Curr Med Res Opin* 2002;18 Suppl 1:S58-74.
13. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-2667.
14. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary disease and a broad range of initial cholesterol events. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
15. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
16. Heart Protection Study Collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
17. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Education Program goal versus 'usual' care in secondary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-8.
18. 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.
19. Brown BG, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
20. Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Sinha A, Cooper ME, Jerums G. Complementary effects of pravastatin and nicotinic acid in the treatment of combined hyperlipidemia in diabetic and non-diabetic patients. *J Cardiovascular Risk* 1994;1:231-239.
21. Gardner SF, Marx MA, White LM, Granberry MC, Skelton DR, Fonseca VA. Combination of low-dose niacin and pravastatin improves the lipid profile in diabetic patients without compromising glycemic control. *Ann Pharmacother* 1997;31:677-82.
22. Ko GT, Mak TW, Yeung VT et al. Short-term efficacy and tolerability of combination therapy with lovastatin and acipimox in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and mixed dyslipidemia. *J Clin Pharmacol* 1998;38(10):912-7.
23. Kanters SDJM, Algra A, de Bruin TWA, Erkelens DW, Banga J-D. Intensive lipid-lowering strategy in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:500-8.
24. Van JT, Pan J, Wasty T, Chan E, Wu X, Charles MA. Comparison of extended-release niacin and atorvastatin monotherapies and combination treatment of the atherogenic lipid profile in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;89:1306-8.
25. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Dimitriadis DS, Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002;25:1198-1202.
26. Gavish D, Leibovitz E, Shapira I, Rubinstein A. Bezafibrate and simvastatin combination therapy for diabetic dyslipidemia: efficacy and safety. *J Intern Med* 2000;247:563-69.
27. Garg A, Grundy SM. Gemfibrozil alone and in combination with lovastatin for treatment of hyperlipidemia in NIDDM. *Diabetes* 1989;38:364-72.
28. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:908-17.
29. Garg A, Grundy SM. Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a short-term, double blind, crossover trial. *Ann Intern Med* 1994;121:416-422.
30. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1092-7.
31. Gagne C, Bays HE, Weiss SR et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1084-91.

## Réunions scientifiques à venir

10 au 12 janvier 2003

**American Diabetes Association**

**50<sup>e</sup> cours avancé post-universitaire annuel**

New York, New York

Renseignements :

[www.diabetes.org](http://www.diabetes.org)

Tél. : 703 549-1500,

(poste 2453)

Courriel : [meetings@diabetes.org](mailto:meetings@diabetes.org)

30 mars au 2 avril 2003

**52<sup>e</sup> réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology**

Chicago, Illinois

Renseignements :

[www.acc.org/2003ann\\_meeting/home/home.htm](http://www.acc.org/2003ann_meeting/home/home.htm)

Tél. : 800 253-4636 ou 301 897-2697

14 au 17 juin 2003

**63<sup>e</sup> réunion scientifique de l'American Diabetes Association**

Nouvelle-Orléans, Louisiane

Renseignements :

Tél. : 703 549-1500 (poste 3553)

Courriel : [meetings@diabetes.org](mailto:meetings@diabetes.org)

19 au 22 juin 2003

**45<sup>e</sup> réunion annuelle de l'Endocrine Society**

Philadelphie, PA

Renseignements :

Tél. : 301 941-0200

Courriel : [endostuff@endo-society.org](mailto:endostuff@endo-society.org)

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

*La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.*

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

# Aventis Pharma

© 2002 La Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'endocrinologie et du métabolisme. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement décrit ou mentionné dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.

**SNELL**

118-013F