

Les fibrates jouent-ils un rôle dans la réduction des maladies cardiovasculaires chez les diabétiques?

PAR ALICE Y.Y. CHENG, M.D., FRCPC

Les maladies cardiovasculaires (MCV) demeurent la première cause de mortalité parmi les sujets atteints de diabète sucré et par conséquent, les traitements visant à réduire davantage les événements CV continuent de faire l'objet d'un grand intérêt. Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) qui forment une famille de facteurs de transcription activés par des ligands, sont une cible thérapeutique intéressante depuis de nombreuses années en raison de leurs rôles multiples dans le métabolisme du glucose et la biologie vasculaire¹. Il existe des ligands pharmacologiques et endogènes des PPAR et lorsqu'ils se lient à ces récepteurs, ils activent ou répriment l'expression génique qui est leur cible¹. Trois types de PPAR ont été identifiés (alpha, gamma, bêta/delta) dans différents tissus, en quantités diverses et avec des effets différents (tableau 1). Le PPAR le plus connu jusqu'à présent est le PPAR-gamma, qui a fait l'objet d'une grande attention en raison de son rôle dans l'insulinorésistance et le métabolisme du glucose et en tant que principale cible des thiazolidinediones (TZD). Il a également été démontré que le PPAR-alpha a des effets importants sur le métabolisme des lipides et du glucose et sur le développement de l'athérosclérose et il reçoit donc une grande attention sur le plan thérapeutique. Les conséquences éventuelles de l'activation du PPAR-alpha devraient être bénéfiques et réduire le risque de MCV. En fait, les fibrates, qui sont des ligands synthétiques du PPAR-alpha, ont eu des effets CV bénéfiques dans certaines études cliniques et sont connus pour réduire les triglycérides (TG), augmenter légèrement le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et ils peuvent réduire la proportion des petites lipoprotéines de basse densité (LDL) par rapport aux grosses LDL moins athérogènes. Par conséquent, les fibrates sont un traitement idéal pour combattre la dislipidémie typiquement associée au diabète de type 2. Cependant, des données issues d'études cliniques récentes ont suscité des controverses sur le rôle des fibrates et ont mené à un certain nombre de revues sur ce thème^{2,3}. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous nous concentrons sur le PPAR-alpha et examinons ses rôles dans le métabolisme des lipides et du glucose et dans l'athérosclérose, et surtout, nous analysons les données sur l'impact clinique de l'utilisation des fibrates dans le diabète sucré.

Effets du PPAR-alpha Métabolisme lipidique

Les TG et le C-LDL : le PPAR-alpha est exprimé dans des tissus qui ont un métabolisme des graisses élevé, tels que le foie, les muscles squelettiques, le cœur, les graisses brunes, les reins, les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules des muscles lisses⁴. L'activation du PPAR-alpha déclenche une cascade d'événements qui entraîne la diminution du taux de TG et réduit les petites particules de LDL denses et plus athérogènes par rapport aux grosses particules de LDL moins athérogènes. La production d'acide gras intracellulaire et de lipoprotéines de très faible densité (VLDL) par le foie est réduite par la bêta-oxydation des acides gras⁴. La transcription de la lipoprotéine-lipase (LPL) est augmentée, ce qui entraîne une hausse de l'activité de cette enzyme importante pour l'hydrolyse des TG des chylomicrons et des VLDL et le catabolisme des particules riches en TG⁵. De plus, l'expression de l'apo-CIII, un inhibiteur de l'activité de la LPL, est réduite⁶. Par conséquent, le traitement avec des fibrates entraîne une réduction des TG, avec des effets variables sur les LDL. Dans certains cas, le taux de LDL peut baisser mais dans d'autres, il peut paradoxalement augmenter en présence d'une autre anomalie qui empêche l'élimination des particules de LDL en nombre accru, résultant de l'augmentation du catabolisme des particules de VLDL.

Effets sur le métabolisme des HDL : La voie du transport des HDL permet le mouvement du cholestérol des tissus périphériques vers le foie pour son excrétion par le biais de la bile, jouant ainsi un rôle très important dans le métabolisme des lipides. L'activation du PPAR-alpha a



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

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

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael

6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Tableau 1 : Distribution et actions des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (α , β/δ , γ)		
Sous-type	Distribution	Action physiologique
PPAR α	Foie, reins, cœur, intestin, muscle squelettique, tissu adipeux	Catabolisme et oxydation des lipides Gluconéogenèse
PPAR β/δ	Ubiquiste	Différentiation des adipocytes (mineure) N'est toujours pas totalement élucidée
PPAR γ	Tissu adipeux, gros intestin, cellules hématopoïétiques, reins, foie, muqueuse intestinale	Capture du glucose et des acides gras Gluconéogenèse Lipogenèse Glycogénèse Différentiation des adipocytes Maturation des macrophages Modulation de l'inflammation

plusieurs effets positifs sur le métabolisme des HDL, augmentant potentiellement leur taux et leur activité⁷. L'expression du gène codant pour les principales apolipoprotéines HDL, apo-AI et apo-AII, est accrue^{7,8}. Le taux du transporteur ABC A1 (ABCA1) et la transcription du récepteur SR-BI augmentent également, entraînant un mouvement accru du cholestérol des tissus périphériques vers les HDL dans le cadre du transport inverse du cholestérol (figure 1)⁴.

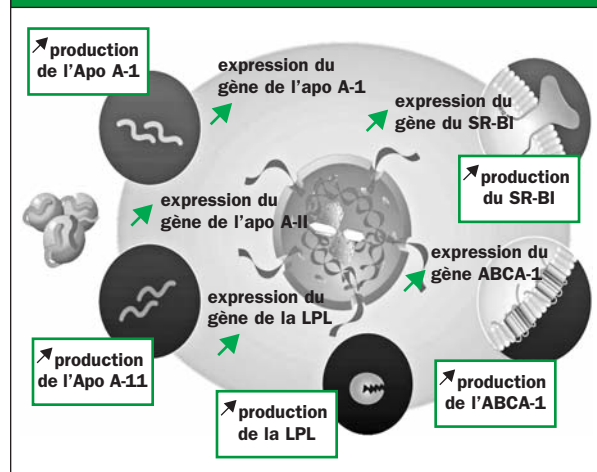
Métabolisme glucosique

Les agonistes du PPAR-alpha diminuent l'insulorésistance et réduisent la glycémie dans des modèles animaux d'insulino-résistance⁹⁻¹¹. Cependant, cela n'a pas été démontré chez les êtres humains. Une autre explication possible de cette observation chez les animaux est que l'activation du PPAR-alpha favorise l'oxydation des acides gras dans les cellules bêta pancréatiques, réduisant ainsi la lipotoxicité pancréatique et améliorant potentiellement la sécrétion d'insuline¹².

Athérosclérose

Les cellules endothéliales, les cellules des muscles lisses et les macrophages expriment également le PPAR-alpha¹. De nombreuses étapes participent à la formation d'une plaque d'athérome. Tout d'abord, les monocytes sont recrutés dans l'intima artérielle par des molécules d'adhésion (p. ex. la molécule d'adhésion des cellules vasculaires [VCAM]-1 et des chimiokines (p. ex. MCP-1). Les monocytes recrutés se différencient ensuite en macrophages qui produisent d'autres substances inflammatoires. Les macrophages internalisent les LDL oxydées et forment des cellules spumeuses. Les cellules des muscles lisses migrent dans cet environnement inflammatoire et prolifèrent, entraînant une hyperplasie intimale. Un plus grand nombre de substances inflammatoires et coagulantes sont libérées. Finalement, la rupture de la surface de la plaque ou la nécrose de son noyau déclenche une cascade de coagulation et un thrombus aigu se développe, entraînant des syndromes cliniques cardio-

Figure 1 : Effets de l'activation du PPAR-alpha sur l'apolipoprotéine, la lipoprotéine lipase (LPL), le SR-BI et la production/l'expression de l'ABCA-1 (adapté de Fruchart⁷)



vasculaires (CV).

Des études *in vitro* et *in vivo* suggèrent que l'activation du PPAR-alpha peut avoir un impact positif sur certaines de ces étapes. L'expression de la VCAM-1 et du MCP-1 est réduite en présence d'inflammation¹³. Il est intéressant de noter que l'expression de ces substances peut en fait être augmentée par l'activation du PPAR-alpha en l'absence d'inflammation, ce qui indique que les effets antiathérogènes peuvent être dépendants de l'inflammation¹⁴. Dans les macrophages, l'expression de l'ABCA1 et du SR-BI est accrue, permettant un efflux plus important de cholestérol des macrophages, ce qui réduit le fardeau des cellules spumeuses¹⁵. Dans les cellules du muscle lisse vasculaire, on note une réduction des substances inflammatoires telles que l'interleukine-1, l'interleukine-6 et les prostaglandines¹⁶. De plus, le tonus vasculaire est amélioré grâce à l'augmentation de l'activité de l'oxyde nitrique synthase et à la réduction de la production et de l'expression de l'endothéline-1^{17,18}.

Étant donné tous les effets exercés sur les médiateurs du métabolisme lipidique et glucosique et de l'athérosclérose indiqués ci-dessus, on s'attendrait à ce qu'avec l'activation du PPAR-alpha par les fibrates, son ligand synthétique ait des effets bénéfiques sur les événements CV. Dans la section suivante, nous examinons les différences entre les fibrates et les données sur l'impact clinique des fibrates, afin de déterminer si cette hypothèse est vraie.

Différences entre les fibrates

Tous les fibrates sont des ligands du PPAR-alpha. Cependant, il existe certaines différences cliniquement pertinentes parmi les fibrates commercialisés qui peuvent ou non être responsables de certaines des différences dans l'impact clinique de ces médicaments.

Une étude qui comparait les effets du gemfibrozil à ceux du bézafibrate a démontré que le gemfibrozil a réduit les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) dans une plus grande mesure que le bézafibrate. Cependant, le bézafibrate a augmenté le taux d'apo-A1 et a diminué l'activité de transfert des esters de cholestérol dans une plus grande mesure que le gemfibrozil¹⁹. Le gemfibrozil a également augmenté le taux du fibrinogène, alors que le bézafibrate a

diminué son taux¹⁹. Le gemfibrozil est également associé à un taux plus élevé d'interactions médicamenteuses que le fénofibrate ou le bézafibrate. On notera que la concentration des statines est 2 à 6 fois plus élevée lorsqu'elles sont combinées au gemfibrozil – une augmentation que l'on n'observe pas avec le fénofibrate²⁰. Le taux de LDL est également réduit dans une moindre mesure avec le gemfibrozil qu'avec les autres fibrates²¹. Cependant, l'utilisation du fénofibrate et du bézafibrate est associée à une augmentation de 20 à 40 % du taux d'homocystéine et de créatinine, alors que ce n'est pas le cas avec le gemfibrozil^{21,22}. Le bézafibrate est également différent par le fait que non seulement il agit sur le PPAR-alpha, mais également sur les autres PPAR (gamma et delta)²³. Par conséquent, bien que tous les fibrates soient connus pour avoir des effets similaires sur les TG et les HDL, il existe des différences distinctes parmi eux qui peuvent ou non expliquer certaines des différences observées dans les études d'impact clinique.

Impact clinique – Prévention primaire

Helsinki Heart Study (HHS²⁴) était une étude de prévention primaire qui examinait les effets du gemfibrozil sur les paramètres CV. Cette étude finlandaise était une étude randomisée, à double insu, contrôlée avec placebo de 5 ans menée auprès de 4081 hommes asymptomatiques atteints de dyslipidémie (taux élevé de C-LDL ou de TG ou les deux), âgés de 40 à 55 ans. Ils ont été assignés au hasard au gemfibrozil (n = 2046) ou à un placebo (n = 2035). Le paramètre primaire incluait l'infarctus du myocarde (IM) mortel et non mortel et la mort cardiaque qui après 5 ans, était réduite de 34 % (IC à 95 %, 8,2-52,6 %, p < 0,02). Comparativement à la période initiale, le groupe traité avec le gemfibrozil présentait des taux moins élevés de cholestérol total, de TG, de cholestérol non HDL et de LDL et des taux plus élevés de HDL. Une analyse plus approfondie démontre que les effets bénéfiques les plus importants ont été observés dans le sous-groupe ayant un taux élevé de TG (> 2,3 mmol/L) et un faible taux de HDL (< 1,10 mmol/L) ou un rapport LDL/HDL élevé (> 5,0 mmol/L)²⁵. Parmi le petit nombre de patients atteints de diabète sucré (n = 135), on a noté une réduction statistiquement non significative de 68 % du risque de maladie CV dans le groupe recevant le gemfibrozil²⁶. On présume que l'absence de signification statistique était due au petit nombre de sujets atteints de diabète sucré. HHS, qui est l'une des études d'impact antérieures importantes sur les lipides, joue un rôle important dans l'établissement du lien entre l'utilisation de fibrates et la baisse du taux lipidique et une réduction des maladies CV.

Impact clinique – Prévention secondaire

The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) était une étude de prévention secondaire examinant les effets du gemfibrozil chez les hommes ayant un taux généralement faible de HDL ($\leq 1,0$ mmol/L) et un taux de LDL < 3,60 mmol/L²⁷. Dans une étude à double insu, 2531 hommes atteints de coronaropathie ont été assignés au hasard au gemfibrozil (1200 mg par jour) ou à un placebo. Le paramètre primaire était l'IM non mortel ou la mort par MCV. Après une période médiane de 5,1 ans, on a noté une réduction de 22 % du risque relatif de survenue du paramètre primaire (IC à 95 %, 7-35; p = 0,006). Les patients du groupe recevant le gemfibrozil avaient un taux de HDL qui était approximativement 6 % plus élevé que celui du groupe

placebo. Une étude de spectrographie par résonance magnétique nucléaire de la population de l'étude VA-HIT a démontré que le nombre et la taille des particules de LDL et de HDL étaient des prédicteurs indépendants de nouveaux événements coronariens²⁸. Le gemfibrozil a modifié favorablement ces paramètres en réduisant le nombre et en augmentant la taille des particules de LDL. De plus, un plus grand nombre de particules de HDL étaient plus petites²⁸. Dans une analyse ultérieure, la population a été divisée en l'un des groupes suivants : diabète sucré connu (n = 627), diabète sucré non diagnostiqué (n = 142), altération de la glycémie (n = 323) et glycémie à jeun normale (n = 1425)²⁹. Parmi les 769 sujets atteints de diabète sucré, le gemfibrozil a réduit de 32 % (p = 0,004) le paramètre composé incluant la mort par MCV, l'AVC ou l'IM et la réduction de la mort par MCV était de 41 % (probabilité 0,52, IC à 95 %, 0,39-0,91; p = 0,02).

Bezafibrate infarctus prevention (BIP) : Dans l'étude BIP, 3090 sujets ayant subi un IM ou souffrant d'angine stable ont été assignés au hasard pour recevoir le bézafibrate 400 mg par jour (n = 1548) ou un placebo (n = 1546) pendant une période moyenne de 6,2 ans³⁰. Tous les sujets avaient un taux de HDL $\leq 1,16$ mmol/L, un taux de TG $\leq 3,4$ mmol/L et un taux de cholestérol total se situant entre 4,5 et 6,7 mmol/L. Contrairement aux études HHS ou VA-HIT, les femmes étaient incluses dans cette étude, bien qu'elles n'aient représenté qu'une petite proportion de la population globale (8,8 %). Le traitement par le bézafibrate a entraîné une augmentation de 18 % des HDL, une baisse de 21 % des TG et une réduction de 6 % des LDL. Cependant, le paramètre primaire incluant l'IM mortel et non mortel et la mort cardiaque n'était pas statistiquement différent entre les groupes recevant le bézafibrate et le placebo (13,6 % vs 15 %). Dans une analyse ultérieure des données en fonction des taux initiaux de HDL et de TG, on a observé un bénéfice statistiquement significatif parmi les sujets dont le taux initial de TG était $\geq 2,3$ mmol/L (RRR 39,5 %, p = 0,02). Une autre analyse indique que le bézafibrate était particulièrement bénéfique parmi les sujets atteints du syndrome métabolique³¹, démontrant une réduction du risque relatif de 29 % (IC à 95 %, 5-46) pour tout IM et de 33 % (IC à 95 %, 9-51) pour l'IM non mortel. Lorsque l'on compare les études VA-HIT et BIP, les sujets de l'étude VA-HIT étaient plus âgés, ils étaient plus nombreux à souffrir de diabète sucré et avaient un taux plus bas de HDL, un taux plus bas de LDL et un taux initial plus élevé de TG que les sujets de l'étude BIP. On a suggéré que ces différences expliquent potentiellement les résultats différents obtenus dans les deux études.

Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) : Dans les études précédentes, les analyses des sous-groupes diabétiques indiquaient que l'utilisation de fibrates dans cette population était associée à un bénéfice CV. DAIS³² était l'une des premières études sur les fibrates à recruter exclusivement des sujets atteints de diabète sucré. Dans l'étude DAIS, 418 sujets atteints de diabète de type 2 et présentant des signes angiographiques d'athérosclérose ont été assignés au hasard au fénofibrate micronisé 200 mg par jour (n = 207) ou à un placebo (n = 211) pendant au moins 3 ans. Le paramètre primaire initial de l'étude était le diamètre moyen d'un segment. On n'a noté aucune différence entre les groupes. Cependant, il y avait des différences dans le pourcentage de sténose en diamètre et dans le diamètre minimal de la

lumière, celles-ci étant en faveur du fénofibrate. Il a été établi qu'en théorie, le bénéfice résultait de l'augmentation de la taille des particules de LDL produite par l'utilisation du fénofibrate³³. En ce qui concerne l'impact clinique, l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour démontrer une différence. Cependant, 50 participants dans le groupe placebo ont présenté un événement CV comparativement à seulement 38 participants dans le groupe recevant le fénofibrate.

Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) : Avant la fin de l'étude FIELD, les analyses de sous-groupes de sujets diabétiques et des données angiographiques issues de l'étude DAIS appuyaient l'utilisation des fibrates chez les patients atteints de diabète sucré pour réduire les maladies CV. L'étude FIELD était la première étude d'impact clinique sur les fibrates à recruter exclusivement des sujets diabétiques. FIELD, une étude randomisée et contrôlée menée auprès de 9795 patients atteints de diabète de type 2, a comparé les effets du fénofibrate et du placebo sur le paramètre primaire, à savoir la survenue pour la première fois d'événements coronariens (mort par MCV ou IM non mortel). Parmi les 9795 sujets, 7664 n'avaient pas d'antécédents cliniques de MCV. Leur taux initial de cholestérol total lors de leur admission dans l'étude était < 6,5 mmol/L et leur taux moyen de C-LDL était de 3,1 mmol/L. Aucun des sujets ne prenait des statines lors du recrutement. Pendant la période de l'étude, le traitement hypolipidémiant pouvait être modifié au gré du médecin de premier recours des participants. Par conséquent, à la fin de l'étude, 17 % des sujets dans le groupe placebo et 8 % dans le groupe fénofibrate recevaient également un autre traitement hypolipidémiant et dans 93 % des cas, il s'agissait de statines. Après un suivi moyen de 5 ans, on n'a noté aucune différence significative dans le paramètre primaire. Bien que l'IM non mortel ait été réduit significativement de 24 % (probabilité = 0,76; IC à 95 %, 0,62-0,94; p = 0,01), la mortalité due à une MCV avait augmenté d'un taux non significatif de 19 % (probabilité 1,19; IC à 95 %, 0,90-1,57; p = 0,22) (figure 2). D'autres paramètres secondaires qui avaient atteint le seuil de signification statistique incluaient les

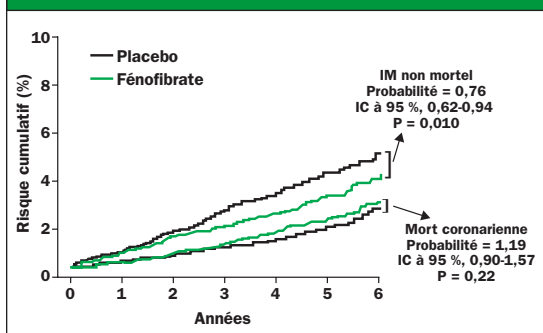
événements CV totaux (événements coronariens, AVC, mort CV, revascularisation coronarienne et carotidienne) (probabilité = 0,89; IC à 95 %, 0,80-0,99; p = 0,035). Il n'y avait aucune différence dans la mortalité totale. Dans une analyse de sous-groupe présélectionnée, une différence statistiquement significative a été observée dans le paramètre primaire chez les patients n'ayant pas souffert antérieurement d'une maladie CV (i.e. prévention primaire), mais non chez ceux qui souffraient d'une maladie CV préexistante (i.e. prévention secondaire). Il est intéressant de noter que certains effets positifs sur le paramètre tertiaire étaient associés aux fibrates incluant la réduction de la progression de l'albuminurie (p = 0,002) et de la rétinopathie nécessitant un traitement au laser (p = 0,0003). Le taux des événements indésirables était faible dans l'ensemble, mais on a noté un plus grand nombre de cas de pancréatite et d'embolie pulmonaire dans le groupe recevant le fénofibrate, bien que le nombre de cas ait été assez réduit. De plus, le taux plasmatique d'homocystéine était en moyenne de 3,7 µmol/L plus élevé dans le groupe recevant le fénofibrate que dans le groupe recevant le placebo. Le taux de créatinine était également légèrement plus élevé (10-12 µmol/L) dans le groupe recevant le fénofibrate que dans le groupe placebo (p < 0,001).

Interprétation

Avant l'étude FIELD, des analyses post hoc faites chez des sous-groupes de diabétiques et les données angiographiques issues de l'étude DAIS indiquaient que l'usage de fibrates avait des effets bénéfiques chez les patients atteints de diabète sucré. Cependant, l'étude FIELD – la première étude à grande échelle sur les fibrates dont les critères cliniques servaient exclusivement à évaluer des sujets diabétiques – a produit des résultats discutables qui remettent en question le rôle des fibrates dans la réduction des maladies CV dans le diabète sucré. On a beaucoup débattu des résultats de l'étude FIELD et diverses hypothèses ont été élaborées dans le but d'expliquer ces résultats discutables^{34,35}.

Tout d'abord, un grand nombre de patients ont utilisé des statines dans le groupe placebo. À la fin de l'étude, 34 % des sujets dans le groupe placebo et 18 % dans le groupe recevant le fénofibrate utilisaient des statines. Le rôle des statines dans la réduction du risque CV en prévention primaire³⁶, en prévention secondaire³⁷ et exclusivement chez les patients diabétiques³⁸, est certainement bien établi³⁹⁻⁴¹. Par conséquent, l'utilisation différentielle des statines dans les deux groupes de traitement aurait pu être significative. En revanche, l'étude était conçue de telle façon que l'on s'attendait à un taux de 23 % d'interruption du traitement par des statines. De plus, une analyse présélectionnée des données, avec ajustement pour tenir compte du nouveau traitement hypolipidémiant, démontrait que l'usage du fénofibrate avait des effets bénéfiques, avec une réduction de 19 % du risque d'événements coronariens (p = 0,01) et une réduction de 15 % du risque d'événements CV totaux (p = 0,04)³⁴. Par conséquent, cela n'explique possiblement pas totalement ces résultats discutables.

Figure 2 : Courbes du risque cumulé d'IM non mortel et de mort coronarienne en fonction du temps dans l'étude Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)³⁴



En dehors de la question des statines, on a émis une autre hypothèse, à savoir que la différence dans le taux de HDL entre les 2 groupes de l'étude FIELD n'était pas aussi importante que celle observée dans les autres études sur les fibrates. De plus, les effets bénéfiques de la hausse du taux de HDL produits par le fénofibrate s'étaient atténués durant la période de l'étude, baissant de 5 % après 4 mois à 2 % à la fin de l'étude. Les raisons de cette atténuation n'ont pas été élucidées. De plus, une augmentation du taux de l'homocystéine a été observée dans le groupe recevant le fénofibrate et la signification clinique de cette augmentation n'a pas été élucidée. Bien que des études épidémiologiques aient montré une corrélation positive entre le taux d'homocystéine et le risque de maladie CV⁴², aucune étude randomisée et contrôlée n'a encore démontré une réduction du risque de maladie CV associée à la baisse du taux d'homocystéine et par conséquent, l'hypothèse que l'homocystéine est liée causalement au risque CV n'a pas été prouvée.

On pourrait également expliquer l'écart dans les résultats des études sur les fibrates par le fait que les fibrates n'ont peut-être pas tous les mêmes effets CV bénéfiques. Par exemple, comme nous l'avons mentionné ci-dessus, le gemfibrozil, le médicament associé à une amélioration des résultats dans les études HHS et VA-HIT, est connu pour augmenter le taux d'homocystéine dans une moindre mesure⁴³ et il est connu que les interactions médicamenteuses sont moins fréquentes avec le fénofibrate qu'avec le gemfibrozil. Par conséquent, les différences entre les fibrates peuvent peut-être expliquer les différences observées dans les études d'impact sur les fibrates.

Il est intéressant de noter que certaines complications microvasculaires du diabète sucré ont été réduites par le traitement avec le fénofibrate. En effet, des données chez l'animal et des données limitées chez l'être humain suggèrent que l'amélioration du profil lipidique peut être associée à une réduction des complications microvasculaires du diabète sucré⁴⁴. Cette observation doit être étudiée plus en détail avant que l'on puisse en tirer des conclusions fermes, mais il est certain que ces effets bénéfiques potentiels sont intéressants.

Lorsque l'on rassemble toutes ces informations, en tenant compte de toutes les raisons potentielles pour lesquelles des résultats discutables ont été obtenus dans l'étude FIELD, on pourrait conclure que les fibrates utilisés en monothérapie ne permettent pas de réduire les maladies CV dans le diabète sucré. Bien que ces médicaments jouent un rôle dans le traitement de l'hypertriglycéridémie marquée pour prévenir les complications qu'elle entraîne, leur rôle lorsqu'ils sont administrés en monothérapie pour réduire le risque CV dans le diabète n'a pas été démontré. Comme cela est souligné dans de nombreuses lignes directrices à l'échelle mondiale³⁹⁻⁴¹, ce rôle appartient généralement aux statines. Cependant, l'étude FIELD indique que l'association d'une statine et d'un fibrate est relativement sûre, étant donné que 2720 patients ont reçu ce traitement combiné et l'on n'a apparemment pas observé une augmentation des effets toxiques. Par conséquent, il est possible que le rôle prédominant des fibrates chez les patients atteints de diabète sucré sera

d'être combinés aux statines. L'étude ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) en cours subventionnée par les National Institutes of Health (NIH)⁴⁵, qui inclut une comparaison des effets de la monothérapie par la simvastatine *vs* la simvastatine combinée au fénofibrate sur les événements CV chez environ 5800 sujets atteints de diabète de type 2, répondra à cette question importante.

Conclusion

Le PPAR-alpha joue un rôle important dans le métabolisme lipidique et glucosique et dans la pathophysiologie de l'athérosclérose. Par conséquent, il semblerait approprié d'utiliser les fibrates pour cibler le PPAR-alpha, afin de réduire les maladies CV, en particulier chez les patients atteints de diabète sucré qui souffrent de la dyslipidémie typique du diabète de type 2 ciblée par les fibrates. En fait, la Helsinki Heart Study a démontré les effets bénéfiques des fibrates dans la prévention primaire, alors que l'étude VA-HIT (et dans une certaine mesure, l'étude BIP) ont démontré les effets bénéfiques des fibrates dans la prévention secondaire. Toutes ces études incluaient des petits sous-groupes de sujets atteints de diabète sucré. L'étude DAIS a fourni des données angiographiques indiquant que le traitement par le fénofibrate peut réduire certains marqueurs de la progression de l'athérosclérose chez les patients atteints de diabète sucré. Cependant, les études d'impact clinique peuvent parfois démontrer des résultats imprévus ou discutables qui remettent en question l'efficacité de certains traitements. Cela était le cas de l'étude FIELD qui a étudié l'utilisation des fibrates en monothérapie pour réduire les maladies CV dans le diabète sucré. FIELD était la première étude d'impact de grande échelle à étudier exclusivement des patients atteints de diabète sucré et les résultats ont été décevants et discutables. Par conséquent, dans le traitement de la dyslipidémie associée au diabète de type 2, les fibrates jouent toujours un rôle dans le traitement de l'hypertriglycéridémie marquée, mais ne devraient plus être utilisés en monothérapie pour réduire le risque CV. Les statines demeurent le traitement de première ligne pour réduire le risque CV, mais les études en cours répondront à la question de savoir si les fibrates pourraient jouer un rôle lorsqu'ils sont combinés à des statines pour réduire le risque CV.

Références

1. Touyz RM, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology – molecular mechanisms and clinical implications. *Vasc Pharm* 2006;45:19-28.
2. Cheng AYY, Leiter LA. PPAR-alpha: therapeutic role in diabetes-related cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; Epub ahead of print (PMID 17593234).
3. Libby P, Plutzky J. Inflammation in diabetes mellitus: role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *Am J Cardiol* 2007;99:27B-40B).
4. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest* 2006; 116:571-580.
5. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, et al. PPAR alpha and PPAR gamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J* 1996;15:5336-5348.
6. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh VA, et al. Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. *J Clin Invest* 1995;95:705-12.

7. Fruchart JC. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation and high-density lipoprotein metabolism. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl):24N-29N.
8. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferators-activated receptor. *J Clin Invest* 1995;96:741-50.
9. Chou CJ, Haluzik M, Gregory C, et al. WY14,643, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) agonist, improves hepatic and muscle steatosis and reverses insulin resistance in lipotrophic A-ZIP/F-1 mice. *J Biol Chem* 2002;277:24484-24489.
10. Kim H, Haluzik M, Asghar Z, et al. Peroxisome proliferators-activated receptor-alpha agonist treatment in a transgenic model of type 2 diabetes reverses the lipotoxic state and improves glucose homeostasis. *Diabetes* 2003;52:1770-8.
11. Ye JM, Doyle PJ, Iglesias MA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha activation lowers muscle lipids and improves insulin sensitivity in high fat-fed rats: comparison with PPAR-gamma activation. *Diabetes* 2001;50:411-7.
12. Ravnskjaer K, Boergesen M, Rubi B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) potentiates, whereas PPARgamma attenuates, glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 2005;146:3266-76.
13. Marx N, Sukhova GK, Collins T, et al. PPAR alpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 1999;99:3125-31.
14. Lee H, Shi W, Tontonoz P, et al. Role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 by endothelial cells. *Circ Res* 2000;87:516-21.
15. Eriksson M, Carlson LA, Miittinen TA, Angelin B. Stimulation of fecal steroid excretion after infusion of recombinant proapolipoprotein A-I. Potential reverse cholesterol transport in humans. *Circulation* 1999;100:594-598.
16. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, et al. Activation of proliferator-activated receptors and induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem* 1998;273:25573-80.
17. Goya K, Sumitani S, Xu X, Kitamura T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists increase nitric oxide synthase expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 659-63.
18. Irukayama-Tomobe Y, Miyauchi T, Kasuya Y, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha decreases endothelin-1-induced p38 mitogen-activated protein kinase activation in cardiomyocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:S358-61.
19. Durrington PN, Mackness MI, Bhatnagar K, et al. Effects of two different fibric acid derivatives on lipoproteins, cholesteryl ester transfer, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and paraoxonase activity in type IIb hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1998;138:217-25.
20. Davidson MH. Statin/fibrate combination in patients with metabolic syndrome or diabetes: evaluating the risks of pharmacokinetic drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:145-56.
21. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002;18:269-76.
22. Dierkes J, Westphal S, Luley C. The effect of fibrates and other lipid-lowering drugs on plasma homocysteine levels. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3:101-11.
23. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferators-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. *Cardiovasc Diab* 2005;4:14-19.
24. 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;317:1237-45.
25. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentration on coronary heart disease: Risk in the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1992;85:37-45.
26. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820-25.
27. 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;341:410-8.
28. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006;113:1556-63.
29. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2002;162:2597-2604.
30. 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.
31. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1154-60.
32. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet* 2001;357:905-10.
33. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Daibetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733-7.
34. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
35. Verges B. Fenofibrate therapy and cardiovascular protection in diabetes: recommendations after FIELD. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:653-658.
36. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:16115-22.
37. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
38. Coulhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. for the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
39. McPherson R, Frohlich J, Fodor G, Genest J. Canadian Cardiovascular Society position statement – recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006;22:913-27.
40. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circ* 2002;106:3121-43.
41. Grundy SM, Cleeman JJ, Bariey Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
42. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-222.
43. Syvanne M, Whittall RA, Truelsen U, et al. Serum homocysteine concentrations, gemfibrozil treatment, and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004;172:267-72.
44. Leiter LA. The prevention of diabetic microvascular complications of diabetes: is there a role of lipid lowering? *Diab Res Clin Prac* 2005;68S2: S3-14.
45. ACCORD trial. <http://www.accordtrial.org>

Réunions scientifiques à venir

3 au 7 novembre 2007

American Heart Association 2007

Orlando, Floride

Orange County Convention Centre

Renseignements : <http://aha.orlandomeetinginfo.com>

1 au 3 février 2008

55^e Cours annuel postdoctoral avancé

American Diabetes Association

San Francisco, Californie

Renseignements : http://professional.diabetes.org/Congress_Display.aspx?TYP=9&CID=57416

La Dr Cheng déclare qu'elle n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *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. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

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

sanofi-aventis