

# Quel traitement hypolipémiant chez le diabétique ?

→ F. DIEVART

Clinique Villette, DUNKERQUE.

## Lipides et diabète

### 1. Une dyslipidémie athérogène

Les diabétiques de type 2 ont une répartition des taux plasmatiques des principaux lipides dosables différente de celle de la population non diabétique. Cette répartition est caractérisée par un HDL-cholestérol et un LDL-cholestérol en moyenne plus bas et une triglycémie en moyenne plus élevée. Ces différences sont peu importantes en valeur absolue, mais significatives.

Plus encore, à taux équivalents, il a été montré que les répartitions des sous-fractions du HDL-cholestérol et du LDL-cholestérol sont différentes entre les diabétiques et les non diabétiques. Ainsi, par exemple, le diabétique a un taux plus faible de HDL 2b et plus bas de HDL 3b en électrophorèse.

Ces différences dans les taux plasmatiques des différentes lipoprotéines ont été corrélées dans des études épidémiologiques à un risque plus important d'événements ischémiques chez les diabétiques que chez les non diabétiques.

### 2. Les résultats des essais thérapeutiques

De ce fait, les effets de traitements modifiant les taux plasmatiques des

lipides ont été analysés dans les sous-groupes des essais thérapeutiques contrôlés évaluant des traitements agissant sur les paramètres lipidiques, et des essais de tels agents ont été spécifiquement conduits chez des diabétiques de type 2.

Deux classes thérapeutiques ont été surtout évaluées : les fibrates et les statines. Deux essais thérapeutiques contrôlés, contre placebo, ont été spécifiquement conduits avec ces classes thérapeutiques chez les diabétiques et leurs résultats en sont très différents. Dans l'étude FIELD évaluant le fénofibrate chez 9705 diabétiques, il n'y a pas eu de bénéfice cardiovasculaire de ce traitement au terme de plus de 5 ans de suivi moyen. En revanche, l'étude CARDS, conduite chez 2838 diabétiques, a dû être arrêtée avant son terme prévu du fait d'un bénéfice cardiovasculaire ample et précoce de l'atorvastatine. Des méta-analyses de ces essais et de l'effet des traitements dans les sous-groupes de diabétiques des autres essais ont été effectuées et permettent d'apprécier avec une certaine puissance l'effet respectif de ces classes thérapeutiques chez les diabétiques.

>>> Concernant l'évaluation des fibrates chez les diabétiques, une réduction des événements coronariens n'a été significative que dans le sous-groupe de diabétiques d'une seule étude, l'étude VA-HIT, conduite en prévention secondaire avec le gemfibrozil. Aucun essai n'a montré de

réduction significative des infarctus du myocarde ou des AVC. La méta-analyse de l'évaluation des fibrates contre placebo, dans 8 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 12 249 diabétiques de type 2, a montré une diminution de 16 % des événements coronariens (seul résultat significatif) sans réduction significative des décès coronariens, des infarctus du myocarde et des AVC (**tableau I**).

>>> Concernant les statines, plusieurs méta-analyses ont été effectuées et celle de référence a été publiée en 2008 dans le *Lancet*, et a compris 14 essais et 18 686 diabétiques. Toutes les méta-analyses concernant les statines ont montré que cette classe thérapeutique réduit le risque d'infarctus du myocarde, de décès coronariens et d'AVC de façon proportionnelle à la diminution du LDL qu'elles induisent chez les diabétiques de type 2. La réduction relative du risque de ces événements est équivalente chez les diabétiques et les non diabétiques, et est indépendante des caractéristiques démographiques (sexe et âge), cliniques (prévention primaire ou secondaire) et lipidiques des patients.

Dans la méta-analyse de 2008, pour chaque réduction d'une mmol/L de LDL-cholestérol avec une statine chez un diabétique, il a été mis en évidence une réduction de 9 % de la mortalité totale ( $p = 0,02$ ), de 13 % de la mortalité cardiovasculaire ( $p = 0,008$ ), de 21 % des événements cardiovasculaires majeurs

Essais (année de publication)	Risque relatif (IC 95 %)			
	Événements coronariens	Décès coronariens	Infarctus du myocarde	AVC
Cullen <i>et al.</i> (1974)	0,33 (0,014-8,18)	0,33 (0,014-8,18)	ND	ND
Helsinki (1987)	0,32 (0,007-1,52)	ND	ND	ND
DIS (1991)	1,07 (0,55-2,07)	1,01 (0,06-16,11)	1,07 (0,55-2,07)	ND
SEND CAP (1998)	0,26 (0,03-2,29)	0,34 (0,014-8,38)	0,34 (0,04-3,28)	0 événements
VA-HIT (1999)	0,70 (0,54-0,91)	0,69 (0,40-0,92)	0,79 (0,58-1,08)	0,66 (0,42-1,04)
BIP (2000)	1,06 (0,65-1,73)	1,09 (0,46-2,57)	1,22 (0,69-2,14)	0,99 (0,53-1,88)
DAIS (2001)	0,75 (0,34-1,63)	0,76 (0,17-3,42)	0,74 (0,30-1,84)	1,19 (0,40-3,54)
FIELD (2005)	0,89 (0,75-1,05)	1,18 (0,90-1,56)	ND	0,90 (0,73-1,12)
Effet global	0,84 (0,014-0,96)	0,96 (0,77-1,20)	0,88 (0,69-1,12)	0,87 (0,73-1,05)

**TABEAU 1 :** Méta-analyse de 8 essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des fibrates chez des patients ayant un diabète de type 2 (d'après Current Medical Research and Opinions, 2006 ; 22 : 617-23).

( $p < 0,0001$ ), de 22 % des infarctus du myocarde ou des décès coronariens ( $p < 0,0001$ ), de 25 % des revascularisations coronaires ( $p < 0,0001$ ) et de 21 % des AVC ( $p = 0,0002$ ).

### 3. Les recommandations

Prenant acte de ces résultats, la plupart des recommandations ont proposé de diminuer le LDL-cholestérol des diabétiques de type 2 en utilisant une statine en traitement de première intention.

Les cibles lipidiques divergent légèrement selon les recommandations et dépendent du niveau de risque des patients : la cible sera d'autant plus basse que le risque est élevé. Ainsi, en prévention cardiovasculaire secondaire du diabétique, plusieurs recommandations proposent que le LDL soit abaissé en dessous de 0,7 g/L.

La place des classes thérapeutiques autres que les statines est diversement appréciée :

- elles peuvent être des alternatives en cas d'intolérance avérée aux statines, voire chez des patients ayant cer-

taines caractéristiques lipidiques comme un LDL bas, un HDL bas et/ou des triglycérides élevés,

- elles peuvent être des compléments aux statines, soit lorsque la cible proposée n'est pas atteinte, soit quand le HDL reste bas et/ou les triglycérides élevés sous statine.

Il est à noter qu'aucun essai thérapeutique ne valide ces propositions relatives aux classes thérapeutiques autres que les statines. Ces propositions sont par ailleurs le plus souvent assorties de règles de prudence quant aux effets indésirables, hépatiques et/ou musculaires des associations avec les statines.

L'étude ACCORD-Lipides est la première étude évaluant l'effet d'une association parfois proposée chez les diabétiques de type 2, celle d'une statine et d'un fibrate. Cette étude s'intègre dans un programme de trois études.

### Les études ACCORD

L'étude ACCORD a été menée aux Etats-Unis à l'initiative du NIH (*National Institute of Health*). Son

objectif était de répondre à trois questions concernant les stratégies thérapeutiques à proposer aux patients diabétiques de type 2 afin de diminuer leur risque cardiovasculaire. Une étude principale serait menée et des patients de cette étude seraient, en fonction de certaines de leurs caractéristiques, de nouveau randomisés dans une étude complémentaire évaluant la réponse à une autre question que celle de l'étude principale. Évaluant l'effet de stratégies sur le risque cardiovasculaire, le critère primaire de chacune des parties de l'étude était le même : survenue du premier infarctus du myocarde non fatal, du premier AVC non fatal ou du premier décès cardiovasculaire (CV).

Les principaux critères d'inclusion dans l'étude ACCORD étaient un diabète de type 2 avec une HbA1c > 7,5 %, un âge au moins égal à 40 ans et une maladie cardiovasculaire ou un âge supérieur à 55 ans avec une preuve anatomique d'une atteinte athéromateuse, une albuminurie, une HVG ou bien au moins deux facteurs de risque additionnels (hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, obésité).

>>> **La principale question** évaluée dans l'étude ACCORD a été : est-ce qu'un traitement hypoglycémiant intensif ayant comme cible une HbA1c inférieure à 6,0 % permet de diminuer le risque cardiovasculaire par rapport à un traitement moins intensif ayant comme cible une HbA1c maintenue entre 7 et 7,9 % ? En d'autres termes, est-ce que les recommandations pour le traitement du diabète de type 2 sont justifiées ? Cette partie de l'essai avait inclus 10 251 patients et avait dû être interrompue avant son terme. En effet, après 3,5 ans de suivi, alors que l'HbA1c dans le groupe sous traitement intensif était abaissée à 6,4 % (vs 7,5 % dans le groupe sous traite-

ment moins intensif), il a été mis en évidence une augmentation significative de la mortalité totale (augmentation relative du risque de 22 % ; IC 95 % : 1 à 46 % ;  $p = 0,04$ ), sans différence significative entre les groupes concernant le critère primaire. Malgré plusieurs hypothèses émises, ce résultat n'a pas encore d'explication valide.

>>> **Une seconde question** évaluée dans l'étude ACCORD était : est-ce qu'un traitement antihypertenseur permettant d'abaisser la pression artérielle systolique en dessous de 120 mmHg est plus efficace pour réduire le risque cardiovasculaire qu'un traitement la maintenant juste en dessous de 140 mmHg ? La réponse à cette seconde question a été apportée lors du congrès de l'ACC 2010 et fait l'objet d'un compte rendu spécifique dans ce numéro de *Réalités Cardiológicas*.

## POINTS FORTS

L'étude ACCORD-Lipides démontre qu'il n'y a aucun intérêt clinique à ajouter un fibraté à une statine chez les diabétiques de type 2, alors que le fibraté augmente le HDL-cholestérol et diminue la triglycéridémie.

Le fénofibrate ne modifie pas le taux de LDL-cholestérol plasmatique chez les diabétiques traités par une statine et ne doit pas être ajouté à une statine lorsqu'une cible arbitraire de LDL-cholestérol n'a pas été atteinte sous statine seule.

Le fénofibrate augmente modérément la créatininémie, sans altérer la fonction rénale.

>>> **Enfin, la troisième question** a été : est-ce que l'ajout d'un fibraté à une statine permet de diminuer le risque cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 ayant des paramètres lipidiques compris dans certaines valeurs ?

## L'étude ACCORD-Lipides

Pour être inclus dans l'étude ACCORD-Lipides, les patients de l'étude ACCORD devaient avoir une cholestérolémie LDL comprise entre 0,60 et 1,80 g/L, une cholestérolémie HDL inférieure à 0,55 g/L pour les femmes et inférieure à 0,50 g/L pour les hommes, et une triglycéridémie inférieure à 7,50 g/L sans traitement hypolipémiant ou inférieure à 4,00 g/L sous traitement hypolipémiant.

Tous les patients recevaient de la simvastatine en ouvert. Le traitement évalué en aveugle contre placebo a été le fénofibrate. Il était initialement prescrit à 160 mg par jour. Lorsqu'il est apparu des altérations de la fonction rénale sous fénofibrate, la posologie a été ajustée au débit de filtration glomérulaire calculé.

Dans cette branche de l'étude, c'est 5 518 patients âgés en moyenne de 62 ans et ayant un diabète connu depuis 9 ans en moyenne qui ont été inclus. Parmi ces patients, 36 % avaient une maladie cardiovasculaire.

Leur cholestérolémie LDL était en moyenne à 1,00 g/L, leur cholestérolémie HDL était en moyenne à 0,38 g/L et leur triglycéridémie était en moyenne à 1,62 g/L. Il s'agissait donc bien d'une cible potentielle d'une association avec une statine telle que proposée : LDL bas, HDL bas, notamment inférieur à 0,40 g/L.

Le suivi moyen a été de 4,7 ans pour les événements CV, 5 ans pour la mor-

talité totale. Au terme de ce suivi, 77 % des patients du groupe recevant le fénofibrate prenaient encore leur traitement. Le taux des patients prenant encore le placebo dans l'autre groupe était de 81 %.

### 1. Tolérance du traitement

Dans le groupe recevant le fénofibrate, il n'y a pas eu significativement plus d'élévation des enzymes musculaires au-delà de 10 fois la valeur supérieure de la normale ou d'élévation des enzymes hépatiques au-delà de 3 fois la valeur supérieure de la normale que dans le groupe recevant la statine seule.

Dans le groupe recevant le fénofibrate, il y a eu plus d'augmentation de la créatininémie. Cette élévation a été en moyenne de 0,93 à 1,10 mg/dL et a été significative par rapport au groupe sous placebo. Dans le groupe recevant le fénofibrate, le traitement a dû être arrêté chez 2,4 % des patients pour altération du taux de filtration glomérulaire. Le taux d'arrêt pour ce même effet dans le groupe placebo a été de 1,1 %. L'effet rénal a conduit à une diminution de la posologie du traitement chez 15 % des patients.

### 2. Effets lipidiques

Au terme de l'étude, la cholestérolémie LDL n'était pas significativement différente entre les groupes, soit une augmentation de 1,4 % dans le groupe sous fénofibrate par rapport au groupe sous placebo, la cholestérolémie HDL était significativement supérieure de 1,7 % dans le groupe sous fénofibrate, la triglycéridémie était significativement plus basse de 13,5 % dans le groupe sous fénofibrate.

### 3. Effets cliniques

Il n'y a pas eu d'effet significatif du traitement sur le critère primaire (601 évé-

nements; incidence annuelle dans le groupe placebo: 2,41 %; RR: 0,92; IC 95 %: 0,79-1,08;  $p = 0,32$ ). Il n'y a eu aucun effet significatif du traitement sur chacun des événements cardiovasculaires majeurs pris séparément (tous événements coronariens: RR: 0,92, IC 95 %: 0,79-1,05; tous AVC: RR: 1,05; IC 95 %: 0,71-1,56; décès CV: RR: 0,86; IC 95 %: 0,66-1,12).

#### 4. Analyses en sous-groupes

Les analyses en sous-groupe n'ont mis en évidence qu'une seule hétérogénéité significative: le traitement a semblé délétère chez les femmes et bénéfique chez les hommes ( $p = 0,01$  pour l'interaction). Aucune autre interaction significative n'a été mise en évidence. Cependant, l'auteur de la présentation (*Henry C. Ginsberg, College of Physicians & Surgeons, Columbia University, New York*) a indiqué que le traitement était bénéfique dans le sous-groupe de patients ayant un HDL très bas (inférieur à 0,34 g/L) et des triglycérides élevés (supérieurs à 2,04 g/L) bien que le test d'interaction n'indique pas d'hétérogénéité d'effet avec les autres sous-groupes ( $p = 0,06$ ).

#### 5. Commentaires

##### ● **Un problème de puissance ?**

Lorsqu'il n'est pas mis en évidence de bénéfice des fibrates seuls contre placebo au terme d'une évaluation dans 8 essais ayant inclus plus de 12 000 diabétiques, il est possible de se poser la question de la pertinence d'une étude comme ACCORD-Lipides: ne manquait-elle pas de puissance avec ses 5 518 patients, tous sous statine, pour fournir un résultat qui serait fiable ?

De fait, l'étude a permis d'enregistrer 601 événements du critère primaire et ne montre pas de différence significative entre les groupes concernant ces

événements. Le nombre d'événements a été conforme à celui prévu pour l'analyse statistique devant conférer une puissance de 80 % à un résultat montrant une diminution de 20 % des événements avec un test alpha bilatéral à 0,05.

Pour mémoire l'étude CARDS, avec une statine, n'avait enregistré que 200 événements du critère primaire et montrait rapidement une différence ample et significative entre les groupes (diminution de 37 % des événements, IC 95 %: 17 à 52 %).

##### ● **Un problème de LDL ?**

Dans l'étude CARDS, la différence de LDL entre les groupes avait été en moyenne de 40 %. Rappelons que dans l'étude FIELD, la différence de LDL entre les groupes fénofibrate et placebo était de 12 % en début d'étude et de 6 % en fin d'étude. Dans l'étude ACCORD, il n'y a aucune différence dans les taux de LDL entre les groupes fénofibrate et placebo. De ce fait, un premier enseignement majeur de l'étude ACCORD est qu'il ne faut pas ajouter de fénofibrate à une statine lorsque la cible (arbitraire) de LDL n'est pas atteinte avec la statine seule. Il est préférable d'augmenter la posologie de la statine jusqu'au maximum recommandé ou jusqu'au maximum toléré.

##### ● **Un problème de HDL ?**

En début d'année 2009 était parue dans le *British Medical Journal*, une méta-analyse qui ne montrait aucun bénéfice cardiovasculaire à augmenter pharmacologiquement le HDL-cholestérol. L'étude ACCORD renforce les conclusions de cette méta-analyse puisqu'elle ne montre pas non plus de bénéfice cardiovasculaire alors que le LDL n'a pas été différent entre les groupes, et que le HDL-cholestérol a été significativement

plus élevé sous fénofibrate que sous placebo. On notera aussi qu'il y a eu une diminution significative des triglycérides et pas de bénéfice cardiovasculaire non plus.

##### ● **Et les patients à HDL bas et triglycérides élevés ?**

Une surprise de la présentation de l'étude a été d'entendre son auteur défendre un bénéfice qui n'existe pas dans un sous-groupe, et passer sous silence un effet délétère significatif dans un autre sous-groupe. En effet, l'auteur a fait l'éloge du bénéfice du traitement dans le sous-groupe avec HDL bas et triglycérides élevés, car selon ses dires, l'effet était à la limite de la significativité et concordant avec ce que l'on attendait.

A la question posée de l'effet délétère significatif constaté chez les femmes, l'auteur de l'étude, malgré une significativité avérée, a indiqué qu'il ne fallait pas en tenir compte car, dans l'étude FIELD, il y avait un effet positif chez les femmes et donc l'effet constaté dans ACCORD était un effet hasard et n'était pas concordant avec ce qui était envisagé. Si l'on résume le message qu'a voulu faire passer l'auteur: les analyses en sous-groupes ne sont à utiliser que lorsqu'elles servent une théorie.

Plus encore, pour renforcer le message d'un effet bénéfique dans ce sous-groupe, l'auteur a proposé une comparaison de l'effet des fibrates dans les sous-groupes avec HDL bas et triglycérides élevés de trois autres essais (études Helsinki, BIP et FIELD). Cette analyse a montré que dans chacun de ces essais, l'effet de réduction des événements du critère primaire était plus ample chez ce type de patients que dans l'ensemble de l'étude. L'auteur a par ailleurs indiqué qu'une méta-analyse concernant ces sous-groupes était en cours.

On retiendra de la comparaison proposée plusieurs éléments :

- en premier, pourquoi ne prendre en compte que 3 essais parmi les 8 disponibles ayant évalué l'effet d'un fibrate ?
- en second, si les sous-groupes isolés sont bien caractérisés par un HDL bas et des triglycérides (TG) élevés, les limites de ces paramètres étaient différentes dans les différents sous-groupes de ces études : TG supérieurs à 2,00 g/L dans les études Helsinki et BIP, supérieurs à 2,04 g/L dans FIELD et ACCORD, pas de précision sur le HDL dans l'étude Helsinki (le critère retenu était un rapport LDL/HDL supérieur à 5,0), aucune précision sur le HDL dans BIP, HDL inférieur à 0,42 g/L dans FIELD (soit supérieur à la valeur moyenne des patients de l'étude ACCORD) et inférieur à 0,34 g/L dans ACCORD,
- enfin, dans l'étude HHS, la réduction du risque des événements du critère primaire atteint une telle ampleur (-71 %) que si ce résultat avait un réel fondement, il aurait été rapidement reproduit dans de nombreux autres essais.

Dans l'étude ACCORD-Lipides, la valeur moyenne du HDL-cholestérol à l'inclusion était de 0,38 g/L et il n'y a pas eu de bénéfice du traitement, comme il n'y a pas eu de bénéfice significatif chez les patients dont le HDL était inférieur à 0,34 g/L (et les triglycérides supérieurs à 2,04 g/L). Peut-on raisonnablement envisager qu'un bénéfice sera mis en évidence dans un essai incluant spécifiquement des patients avec un HDL encore plus bas ?

Que faire alors en cas de HDL bas ? La réponse a été apportée par deux études. La première est l'étude AFCaps/TexCaps, qui a montré un bénéfice précoce et ample d'une statine chez ce type de patient. Il est donc logique d'envisager qu'une statine est un traitement de première intention en cas de HDL bas. Si la sta-

tine est mal tolérée, l'étude VA-HIT a elle aussi montré un bénéfice, moins ample et hétérogène selon le type d'événement, lorsque le gemfibrozil est utilisé. Le gemfibrozil est donc l'alternative à la statine.

### ● *L'effet du fénofibrate sur la créatininémie*

L'étude ACCORD a, pour certains, révélé, et pour d'autres, rappelé un fait : le fénofibrate augmente la créatininémie.

Cet effet est connu depuis quelques années et avait déjà été mis en évidence dans l'étude FIELD. Son mécanisme n'est pas connu parfaitement, mais les médecins ayant travaillé sur le sujet s'accordent sur les éléments suivants :

- il est constaté une élévation de la créatininémie avec certains fibrates mais pas avec tous,
- l'élévation de la créatininémie est en moyenne de 6 à 18 % avec le fénofibrate et le ciprofibrate et de 8 à 40 % avec le bézafibrate,
- l'élévation de la créatininémie est réversible à l'arrêt du traitement,
- si le fénofibrate augmente la créatininémie, il n'altère pas le débit de filtration glomérulaire chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée lorsqu'elle est mesurée directement, mais elle diminue lorsqu'elle est calculée à partir des formules reposant sur la valeur de la créatininémie,
- il n'y a pas d'élévation de la créatininémie avec le gemfibrozil,
- des cas, rares, d'insuffisance rénale ont pu être imputés à certains fibrates, dont le fénofibrate,
- l'importance de l'allongement de la demi-vie du fénofibrate chez l'insuffisant rénal justifie une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère et modérée et contre-indique son emploi en cas d'insuffisance rénale sévère.

Ainsi, si cet effet peu connu ne semble pas avoir de conséquence clinique, il peut être gênant dans la pratique, lorsqu'il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction rénale des diabétiques de type 2.

### ● *Une réglementation à adapter*

Dans le contexte du résultat de l'étude ACCORD, il semble utile ou prudent :

- de conduire un essai thérapeutique contrôlé spécifique afin de valider l'hypothèse selon laquelle la cible d'un traitement par un fibrate, comme cela est régulièrement rappelé depuis deux décennies au moins, est constituée par les patients ayant un HDL bas et des triglycérides élevés. Cette hypothèse n'est pas validée et ne peut servir de support à une prescription,

- dans l'attente d'un tel essai, de ne pas entériner des autorisations de mise sur le marché d'associations fixes d'une statine et d'un fibrate telles que celles proposées à la FDA aux Etats-Unis,
- de modifier certaines recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de la dyslipidémie des diabétiques. En effet, si la proposition d'une association statine et fibrate était maintenue, il sera nécessaire de rappeler qu'elle ne repose sur aucune preuve clinique et que, dans l'état actuel du résultat de l'étude ACCORD, une telle association ne doit pas être proposée aux femmes, chez lesquelles elle pourrait être délétère selon la seule analyse en sous-groupe significative de l'étude ACCORD.

### **Pour la pratique**

L'étude ACCORD ne remet pas en cause ce qui était acquis : le traitement le plus efficace à diminuer le risque cardiovasculaire des diabétiques est une statine et le bénéfice obtenu est proportionnel à la diminution du LDL



entraînée par la statine, indépendamment du niveau initial du LDL, du HDL et des triglycérides.

Les cibles de LDL proposées ne sont pas validées par des essais thérapeutiques, ces essais ayant en fait validé le bénéfice associé à un abaissement relatif du LDL avec une statine. L'étude ACCORD invalide la proposition qui faisait des fibrates un complément des statines pour diminuer plus encore le LDL lorsque la cible n'était pas atteinte sous statine seule. Elle invalide aussi la proposition qui faisait des fibrates un complément des

statines pour diminuer plus encore le risque cardiovasculaire (dit résiduel) chez les patients dont le HDL reste bas sous statine.

Il n'y a donc aujourd'hui aucune preuve puissante du bénéfice des fibrates chez les diabétiques, seuls ou en association avec les statines. Le seul fibrate ayant montré un bénéfice, et avec une puissance limitée, est le gemfibrozil, en l'absence de traitement par statine. Il devrait être le seul fibrate à proposer en alternative aux statines, lorsqu'elles sont mal tolérées.

Par ailleurs, en prenant en compte le risque cardiovasculaire élevé du diabétique, l'absence de réduction du risque cardiovasculaire démontré avec les hypoglycémifiants et le bénéfice démontré sur cet objectif avec les statines, la question du recours systématique à une statine chez le diabétique, indépendamment de la valeur de ses paramètres lipidiques peut être posée.

---

Conflits d'intérêts de l'auteur: honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires: Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ipsen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, sanofi-aventis France, Servier, Takeda.