

■ Congrès – AHA novembre 2022

Étude PROMINENT : quelle place pour les fibrates et quelle influence de la diminution des triglycérides en prévention cardiovasculaire ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Contexte et enjeux

1. Le LDL cholestérol et ses traitements en priorité

Au terme de plus de 70 ans d'études épidémiologiques d'observation et de 60 ans d'essais thérapeutiques contrôlés (ETC) ayant évalué la relation entre paramètres lipidiques plasmatiques, leur variation pharmacologique et le pronostic cardiovasculaire (CV) considéré en matière de risque d'événements athéromotiques tels les infarctus du myocarde (IDM) et les AVC, plusieurs conclusions peuvent être formulées :

- le LDL cholestérol (LDL-c), ou tout au moins l'ApoB, sont d'authentiques facteurs de risque CV : plus le LDL-c est bas ou abaissé, plus le risque CV est faible ;
- le HDL cholestérol (HDL-c) ne peut pas être considéré comme un facteur de risque CV à triple titre : il existe une relation en forme de courbe en U entre le risque CV et les taux de HDL-c plasmatique (le risque CV est le plus faible pour des valeurs moyennes de HDL-c mais augmente lorsque les taux de HDL-c sont plus bas ou plus élevés que ces valeurs moyennes), cette relation en U entre valeur du HDL-c et pronostic CV est aussi constatée pour la mortalité non CV et la mortalité par cancer et, enfin,

aucun ETC, sauf un, l'étude VA-HIT, n'a mis en évidence de corrélation entre l'augmentation du HDL-c par un moyen pharmacologique et la diminution du risque CV ;

- le statut des triglycérides n'est pas définissable. Il existe de forts arguments pour en faire un marqueur de risque CV, mais les démonstrations d'un lien entre triglycérides et maladies CV ont des biais et il n'y a aucune preuve qu'une diminution pharmacologique des triglycérides diminue le risque CV.

Ainsi, il a été clairement démontré que le bénéfice CV d'un traitement agissant sur les lipides est corrélé à sa puissance à diminuer le LDL-c et à son absence d'effets indésirables sérieux. L'utilité du traitement dépend du risque CV global du patient, de son niveau initial de LDL-c, de l'importance, de la précocité et de la durée de la diminution du LDL-c. Le choix des traitements agissant sur les paramètres lipidiques est actuellement principalement guidé par leurs niveaux de preuve d'efficacité dépendant souvent de leur chronologie d'évaluation, et par leur prix. Ainsi, si les anti-PCSK9 sont les plus puissants à diminuer le LDL-c avec une grande sécurité d'emploi, leur prix et leur niveau d'évaluation les relèguent à être utilisés après les statines. De même, le niveau modéré d'évaluation et l'effet modéré de baisse du LDL-c permis par l'ézétimibe en fait un traitement de seconde intention après les statines, bien que sa tolérance soit excel-

lente. Les statines restent le traitement de première intention car elles ont une forte puissance de diminution du LDL-c, un coût devenu modique, un fort niveau de preuve, bien qu'elles soient la classe thérapeutique la moins bien tolérée des trois citées ici.

2. Les fibrates

Les fibrates ne sont pas ou peu préconisés dans la prévention du risque CV pour plusieurs raisons.

La première tient à leur faible effet de diminution du LDL-c. Cet effet est très variable, allant d'aucun effet à une diminution allant au mieux jusqu'à 20 % en fonction du fibrate utilisé, du profil lipidique de base et selon que le patient a ou non un syndrome métabolique. Les diminutions relatives du LDL-c dans les ETC conduits contre placebo ont été de 4,88 % dans l'étude HHS, 2,95 % dans l'étude VA-HIT, 3,85 % dans l'étude BIP et 3,07 % dans l'étude FIELD et n'ont pas été significatives par rapport aux variations enregistrées sous placebo. Ainsi, aux États-Unis comme au Canada, les fibrates ne font pas partie des molécules devant être utilisées pour diminuer le LDL-c dans les recommandations les plus récentes.

La deuxième tient au fait qu'ils n'apportent pas de bénéfice clinique net. Dans la méta-analyse de référence parue en 2010 dans le *Lancet* (DOI:10.1016/

Congrès – AHA novembre 2022

Étude (période d'enrôlement)	Molécule évaluée	Durée du suivi (ans)	Population enrôlée	Critère primaire	Taux absolu d'événements		Risk ratio (IC95 %)	Valeur de p
					Groupe contrôle	Groupe fibraté		
HHS (1982)	Gemfibrozil 1 200 mg	5	4 081 hommes avec un non-HDL-c supérieur à 2 g/L en prévention primaire	IDM fatal ou non et décès coronaires	84/2 030 (4,1 %)	56/2 051 (2,7 %)	0,66 (0,47-0,92)	< 0,02
VA HIT (1991-1993)	Gemfibrozil 1 200 mg	5,1	2 531 hommes en prévention secondaire coronaire avec un HDL inférieur à 0,40 g/L	IDM non fatal ou décès coronaire	275/1 267 (21,7 %)	219/1 264 (17,3 %)	0,78 (0,65-0,95)	0,006
BIP (1990-1992)	Bézafraté 400 mg	6,2	3 090 hommes ou femmes en prévention CV secondaire	IDM fatal ou non ou mort subite	232/1 542 (15,1 %)	211/1 548 (13,6 %)	0,91 (0,76-1,08)	0,26
FIELD (1998-2000)	Fénofibrate 200 mg	5	9 795 hommes et femmes DT2 en prévention CV primaire ou secondaire	IDM non fatals et décès coronaires	288/4 900 (5,9 %)	256/4 895 (5,2 %)	0,89 (0,75-1,05)	0,16
ACCORD (2001-2005)	Fénofibrate 160 mg	4,7	5 518 hommes et femmes DT2 en prévention CV primaire ou secondaire	IDM non fatal, AVC non fatal ou décès CV	310/2 765 (11,2 %)	291/2 753 (10,6 %)	0,92 (0,79-1,08)	0,32

Tableau 1 : Les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué l'effet CV des fibrates contre placebo.

S0140-6736 (10) 60656-3) et ayant colligé les données de 18 ETC, ayant inclus 45 058 patients et enregistré 2 870 événements CV majeurs et 3 880 décès, les fibrates ne réduisent ni la mortalité totale ni la mortalité CV alors qu'ils réduisent de 10 % le risque d'événements CV majeurs (RR: 0,90; IC95 % : 0,78-1,00; $p = 0,048$) et de 13 % les événements coronaires majeurs ($p < 0,0001$), sans effet sur les AVC ($p = 0,69$). Paradoxalement, les fibrates réduisent la progression de l'albuminurie (de 14 % en valeur relative; $p = 0,028$) mais augmentent significativement la créatininémie.

Le troisième tient au fait de leurs risques associés. D'après les méta-analyses, les fibrates augmentent significativement le risque de maladie veineuse thrombo-embolique (OR: 1,58; IC95 % : 1,23-2,02; *Eur Heart J*, 2010; 31: 1248-1256) et le risque de pancréatite (RR: 1,39; IC95 % : 1,00-1,95; $p = 0,053$; *JAMA*, 2012;308:804-811).

Le quatrième tient à l'hétérogénéité des résultats enregistrés dans les ETC les ayant évalués contre placebo (**tableau 1**)

et ce, que les patients reçoivent ou non une statine. Seul le gemfibrozil semble apporter un bénéfice clinique mais celui-ci est modique. Les trois premiers ETC rapportés dans le **tableau 1** ont été conduits chez des patients ne recevant pas de statine, dans l'étude FIELD, à la fin de l'étude, 17 % des patients inclus dans le groupe placebo recevaient une statine et 8 % dans le groupe sous fénofibrate alors que dans l'étude ACCORD, tous les patients recevaient une statine. Dans ce tableau, les résultats de l'étude WHO n'ont pas été rapportés. Elle a été conduite entre 1965 et 1978 et a évalué le clofibrate contre placebo chez 15 000 hommes, avec un protocole peu habituel distinguant les patients avec un cholestérol élevé ou non élevé. Il a fallu attendre une lettre du *Lancet* en 1992 relative aux résultats définitifs de l'essai pour apprendre qu'il y avait une augmentation significative de la mortalité totale sous clofibrate, principalement due à un excès de mortalité non CV.

Au terme de ce bilan, la place des fibrates a été envisagée à l'aune de divers critères ne prenant pas en compte le LDL-c. Ainsi,

le premier est qu'ils réduisent la triglycéridémie de 20 à 30 %. Le deuxième est que plusieurs données indiquent qu'une triglycéridémie élevée, malgré un traitement par statine, apparaît être un marqueur de risque CV, ce d'autant que le HDL-c est bas. Le troisième résulte d'analyses en sous-groupes des ETC et de leur méta-analyse, ayant évalué des fibrates et qui indiquent que chez les patients ayant un HDL-c bas et des triglycérides élevés, les fibrates auraient un effet clinique bénéfique (**fig. 1**). Cette méta-analyse de sous-groupe a cependant comme limite que les valeurs définissant un HDL-c bas ou des triglycérides élevés n'ont pas été les mêmes dans les divers ETC pris en compte, de même que n'ont pas été identiques les critères évalués et leurs définitions.

L'étude PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes*) a été construite afin d'évaluer l'hypothèse générée par les études en sous-groupes indiquant qu'un fibraté doit être cliniquement bénéfique chez des patients ayant une HDL-c bas et des triglycérides élevés et ce d'autant plus qu'ils

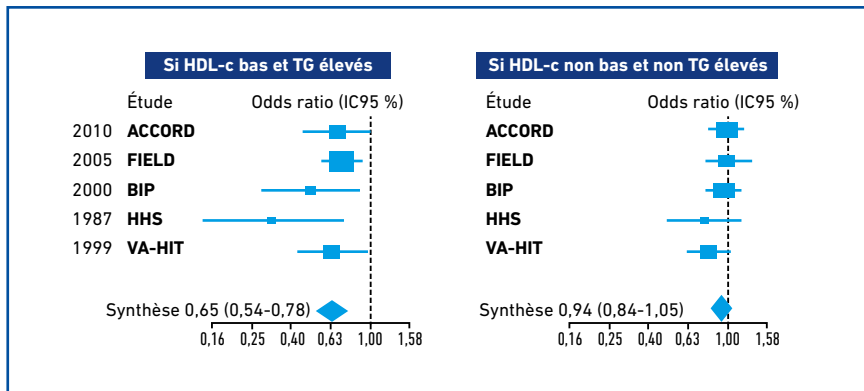


Fig. 1 : Effets des fibrates sur le risque CV.

ont un diabète de type 2 (DT2). Cette étude devait donc relever deux enjeux : démontrer que les fibrates permettent de diminuer le risque CV et démontrer qu'une action sur les triglycérides peut réduire le risque CV de patients ayant un DT2.

Méthode de l'étude PROMINENT

L'étude PROMINENT, a été un essai thérapeutique contrôlé conduit en double aveugle contre placebo.

Pour être inclus, les patients devaient avoir un DT2, un HDL-c inférieur ou égal à 0,40 g/L, des triglycérides compris entre 2 et 4 g/L et un LDL-c non élevé, c'est-à-dire inférieur ou égal à 1 g/L. Ils pouvaient être en prévention CV primaire ou secondaire et devaient recevoir les traitements des paramètres lipidiques recommandés en fonction de leur niveau de risque, mais ne pas recevoir de fibrate. Ce traitement devait être une statine à la dose adaptée associée à un autre traitement pouvant diminuer le LDL-c s'il était supérieur à 0,70 g/L ou s'il était supérieur à 1 g/L en cas d'intolérance aux statines.

Le traitement évalué contre placebo était le pémafibrate à 0,2 mg deux fois par jour. Les patients étaient inclus dans l'essai après une période d'évaluation de 21 jours sous placebo afin d'évaluer leur observance au traitement et leur capacité à suivre l'étude.

Le critère primaire était composé des infarctus du myocarde (IDM), des AVC ischémiques, des revascularisations coronaires et des décès CV.

L'étude devait s'arrêter lorsque 1 304 événements du critère primaire seraient survenus dont au moins 200 événements CV chez les femmes.

Résultats de l'étude PROMINENT

L'essai a été arrêté avant son terme pour futilité, lors d'une analyse intermédiaire alors que 75 % des événements prévus du critère primaire furent survenus. Le suivi médian a été de 3,4 ans.

À l'inclusion et en moyenne, les 10497 patients étaient pour les deux tiers en prévention CV secondaire, et 96 % recevaient une statine (dont 69 % à fortes doses). Leur âge était de 64 ans, leur HbA1c à 7,3 %, le HDL-c était à 0,33 g/L, les triglycérides à 2,71 g/L et le LDL-c à 0,79 g/L.

Sous pémafibrate et par rapport au placebo, à quatre mois de suivi, on a constaté une diminution significative et de 26,2 % des triglycérides et une diminution significative et de 25,8 % des VLDL. Il n'y a pas eu de diminution significative du cholestérol total (+ 0,8 %) mais une augmentation significative du HDL-c (+ 5,1 %) et aussi du LDL-c (+ 12,3 %) et de l'ApoB (+ 4,8 %).

À l'arrêt de l'étude, 572 événements du critère primaire étaient survenus dans le groupe sous pémafibrate et 560 dans le groupe sous placebo (HR : 1,03 ; IC95 % : 0,91-1,15 ; $p = 0,67$; **fig. 2**) sans hétérogénéité du résultat, quel que soit le sous-groupe préspecifié analysé.

Il n'y a eu aucune différence entre les groupes quel que soit l'événement CV pris en compte ou la combinaison de divers événements CV prise en compte et notamment en matière de mortalité toutes causes (813 décès ; HR : 1,04 ; IC95 % : 0,91-1,20 ; **tableau II**).

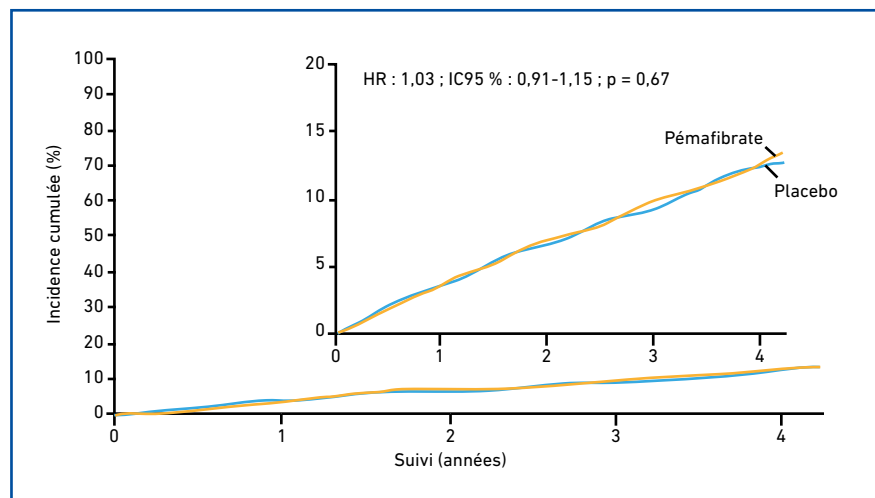


Fig. 2 : Résultats de l'étude PROMINENT sur le critère primaire.

Congrès – AHA novembre 2022

Critère évalué	Placebo	Pemafibrate	HR	IC95 %	Valeur de p
Critère primaire composé	560	572	1,03	0,91-1,15	0,67
– Infarctus du myocarde (IDM) non fatal	178	205	1,16	0,95-1,42	-
– AVC ischémique non fatal	104	95	0,92	0,69-1,21	-
– Toutes revascularisations coronaires	344	334	0,98	0,84-1,13	-
– Décès CV	133	133	1,00	0,79-1,28	-
Critères cardiovasculaires secondaires					
– IDM/AVC ischémique/revascularisation urgente/décès CV	417	432	1,04	0,91-1,19	-
– IDM/AVC ischémique/décès CV	376	381	1,02	0,88-1,18	-
– Critère primaire + hospitalisation pour IC	635	650	1,03	0,92-1,15	-
– Critère primaire + décès toutes causes	790	806	1,02	0,93-1,13	-
– Nouvelle ou aggravation d'artérite	158	136	0,87	0,69-1,09	-
Mortalité toutes causes	399	414	1,04	0,91-1,20	-

Tableau II : Résultats principaux de l'étude PROMINENT.

Sous pémafibrate par rapport au placebo, il y a eu significativement plus d'événements rénaux indésirables (+ 12 %, dont une augmentation de 50 % des insuffisances rénales aiguës : 106 sous placebo et 160 sous pémafibrate) et plus d'événements veineux thrombo-emboliques (phlébites et embolies pulmonaires multipliés par plus de 2 avec 40 embolies pulmonaires sous pémafibrate et 19 sous placebo), sans différence significative dans l'incidence des pancréatites aiguës entre les groupes comparés (26 sous pémafibrate et 28 sous placebo). Il a été enregistré un moindre nombre de stéatoses hépatiques telles que rapportées par les médecins investigateurs chez les patients traités par le pémafibrate (HR : 0,78 ; IC95 % : 0,63-0,96).

Discussion

Les deux enjeux que devaient relever l'étude PROMINENT sont donc deux échecs car elle montre que chez des patients ayant un DT2, un HDL-c bas et des triglycérides moyennement élevés, un fibrate ne permet pas de réduire le risque CV, de même que ne le permet pas la diminution des triglycérides.

Et pourtant cette population est à risque CV élevé, puisque le taux des événements du critère primaire est de 3,51 % par an dans le groupe placebo et celui des IDM non fatals est de 1,08 % par an, soit des taux de plus de 10 % à 10 ans.

De plus, un potentiel bénéfice n'apparaît dans aucun sous-groupe.

Quelles peuvent-être les raisons de cet échec alors que le traitement réduit les triglycérides, réduit les remnants de cholestérol et augmente le HDL-c dans une population de patients considérée comme la cible privilégiée d'un fibrate ?

1. La molécule est-elle en cause ?

Il est raisonnable de considérer qu'un éventuel bénéfice CV clinique n'est pas "annulé" par un effet non CV délétère. Malgré certains effets indésirables parfois majeurs, la molécule n'apparaît pas délétère en elle-même au-delà de ce qui peut être attendu avec un fibrate : la mortalité totale n'est pas modifiée de même que ne l'est pas la mortalité CV (*tableau II*). De fait, il n'y a aucun effet particulier, bénéfique ou délétère, sur un quelconque événement CV : le traitement ou la baisse des triglycérides ne produisent donc pas plus d'effets CV qu'un placebo. La molécule est un fibrate avec des effets concordants avec ceux enregistrés avec d'autres fibrates, que ce soit des effets sur des critères intermédiaires, comme l'augmentation du HDL-c et la diminution des triglycérides, ou sur des critères cliniques comme l'augmentation du risque veineux thrombo-embolique et l'altération de la fonction rénale.

L'échec est donc celui du raisonnement faisant des fibrates un traitement poten-

tiellement bénéfique par leurs effets lipidiques dans une population dont certains critères sont corrélés au risque CV, y compris sous statine, y compris avec un LDL-c peu élevé.

L'échec est donc celui du raisonnement faisant de la diminution des triglycérides un enjeu thérapeutique chez les patients ayant un DT2 et une forme particulière de dyslipidémie athérogène caractérisée par un HDL-c bas et une élévation des triglycérides. Dans cette population, la meilleure garantie de diminuer plus encore le risque CV reste d'obtenir la baisse la plus importante possible du LDL-c et donc l'emploi préférentiel des statines.

2. L'effet lipidique est-il en cause ?

L'effet bénéfique potentiel de la diminution des triglycérides a-t-il été annulé par l'augmentation du LDL-c (+ 12,3 %) et de l'ApoB (+ 4,8 %) ? Cela paraît peu probable car la variation du risque CV est liée à la variation absolue et non à la variation relative du LDL-c et à la durée de cette variation. Or, dans PROMINENT, l'augmentation du LDL-c est modérée mais surtout très faible en valeur absolue. Ainsi, en tenant compte du fait que le LDL-c moyen à l'inclusion était de 0,79 g/L, il est peu probable qu'une variation absolue de 0,09 g/L de LDL-c pendant 3,4 ans ait pu conduire à des effets CV majeurs. Ou alors, si un effet potentiellement délétère d'une telle

variation du LDL-c est effectif, c'est qu'en contrepartie éventuelle, le bénéfice de la baisse des triglycérides ou de l'emploi d'un fibraté est excessivement modique.

Dans l'éditorial accompagnant la publication des résultats de l'étude PROMINENT dans le *New England Journal of Medicine*, Sami Virani (de Houston) prend en compte l'hypothèse lipidique et le fait que les patients aient été traités par des statines pour expliquer l'absence de bénéfice de la stratégie évaluée. Ainsi, pour lui, l'absence de diminution de l'Apo-B par le fibraté est due au fait que les patients reçoivent une statine. De fait, ce raisonnement indique donc que le bénéfice attendu n'est pas celui de la diminution des triglycérides, mais celui d'une diminution encore plus importante de l'apoB.

Sami Virani envisage aussi une autre explication lipidique : en stimulant l'activité de la lipoprotéine lipase, le pémafibrate pourrait avoir conduit à une conversion de lipoprotéine remnante en LDL-c. Ainsi, les remnants de cholestérol auraient diminué, mais au prix d'une augmentation des concentrations plasmatiques du LDL-c et d'apoB, sans modification du non-HDL cholestérol. Comme l'effet athérogène des triglycérides est médié par les remnants de cholestérol, il serait nécessaire pour qu'un traitement agissant sur les triglycérides soit efficace, qu'il ne contribue pas à diminuer les remnants (ce qui est souhaité) en les convertissant en LDL-c. Cette hypothèse rend compte que les fibrates ne seraient donc pas un traitement adapté à la prise en charge d'un risque athérogène induit par les triglycérides.

Le problème est qu'il n'y a pas encore de preuve qu'une diminution des triglycérides soit bénéfique. Ainsi, dans l'étude ORIGIN publiée en 2012, un oméga-3 évalué contre placebo chez 12 536 patients ayant un DT2 ou à risque élevé de DT2 et suivis en moyenne 6,2 ans, a eu comme seul effet lipidique significatif de diminuer les

triglycérides de 14 % en moyenne, sans aucun effet sur le LDL-c et le HDL-c, mais n'a pas modifié le risque de survenue d'un quelconque événement CV majeur (critère primaire et critères secondaires de l'étude).

Et Sami Virani de conclure que les statines sont maintenant le traitement de référence des dyslipidémies et qu'elles ont nettement élevé le niveau permettant de démontrer qu'une diminution des triglycérides est bénéfique. L'auteur principal de l'étude PROMINENT a conclu sa présentation en indiquant : *"Ces données soulignent la complexité des médiateurs lipidiques du risque résiduel chez les patients ayant une résistance à l'insuline et traités par statines"*. Il semble avoir oublié que dans l'étude BIP, il n'y a eu aucun bénéfice clinique alors que les patients inclus n'étaient pas traités par des statines. Pas plus que dans l'étude FIELD alors que la prescription initiale de statine était quasiment nulle et que les patients étaient tous diabétiques.

D'autres voies thérapeutiques permettant de diminuer les triglycérides sont dorénavant disponibles et en cours d'évaluation dans des ETC de forte puissance, tels les inhibiteurs de l'ApoCIII, qui peuvent diminuer les triglycérides de 80 %, et ceux de l'*angiopoietin-like protein 3* (ANGPTL3) comme l'évinacumab qui peuvent aussi diminuer les triglycérides de 80 %. Nous saurons donc, dans les années à venir, si les triglycérides peuvent être une cible thérapeutique, mais en utilisant un autre traitement que les fibrates.

POINT FORT

- L'étude PROMINENT ne montre pas de bénéfice en matière de prévention CV d'un traitement par un fibraté, diminuant significativement les triglycérides chez des patients ayant un diabète de type 2, et un HDL cholestérol bas avec des triglycérides élevés.

3. Et la prévention du risque de stéatose hépatique ?

Le seul effet potentiellement favorable du pémafibrate dans la population évaluée pourrait être une prévention des stéatoses hépatiques. Toutefois, à la lecture du protocole de l'étude, le critère "stéatose hépatique" rapporté dans les résultats de l'étude ne faisait partie ni du critère primaire, ni des critères secondaires ou tertiaires. De plus, l'effet constaté est celui rapporté par les médecins investigateurs posant la question du dépistage systématique ou non et de la définition retenue pour qualifier la stéatose.

Ainsi, l'effet sur ce critère ne doit pas être pris en considération dans un raisonnement clinique, il est purement générateur d'hypothèses et justifie d'être évalué par un ETC spécifique, ce qui est d'ailleurs le cas dans plusieurs pays d'Asie. S'il y avait un effet de prévention de la stéatose hépatique, il serait alors utile d'évaluer s'il permet d'obtenir un bénéfice clinique net, notamment en regard des risques veineux thrombo-emboliques et rénaux du traitement.

Il n'en reste pas moins que la stéatose hépatique est une maladie fréquente, de mauvais pronostic et disposant de nouveaux outils diagnostiques performants. Elle est éminemment liée au mode de vie et méconnue des cardiologues. Il paraît donc utile de rapporter la synthèse d'un communiqué de presse récemment émis par l'Académie de médecine (**encadré 1**).

Congrès – AHA novembre 2022

L'Académie nationale de médecine, prenant en compte la forte prévalence croissante et la gravité potentielle du foie stéatosique non alcoolique, qui font de cette affection un défi de santé publique, formule les recommandations suivantes :

- sensibiliser le corps médical, les autorités de santé et le grand public sur l'existence, la fréquence et la gravité de ce syndrome, susceptible d'évoluer vers la cirrhose et le cancer du foie ;
- insister sur l'importance majeure de la prévention, par la mise en œuvre d'une politique de lutte résolue contre la surnutrition glucidique et lipidique ainsi que contre la sédentarité auprès tant du public (dès l'âge scolaire) que des professionnels et des étudiants en santé ;
- informer de la démarche diagnostique désormais non invasive ; cette information doit particulièrement porter sur l'intérêt des examens simples que sont, d'une part, le test biologique sanguin FIB-4, d'autre part, l'élastométrie par FibroScan ;
- sensibiliser l'Assurance Maladie quant à l'importance que soient facilités l'accès à ces explorations et le remboursement des tests non invasifs dans cette indication ;
- encourager la poursuite de la recherche pour finaliser, aussi rapidement que possible, la mise au point de médicaments actuellement très prometteurs.

Encadré 1 : Recommandations de l'Académie nationale de médecine dans son communiqué de presse "Stéatose hépatique non alcoolique : maladie fréquente, diagnostic devenu facile, prévention indispensable" du 16 décembre 2022.

■ En pratique

L'étude PROMINENT avaient deux enjeux : évaluer en prévention CV, d'une part, la place actuelle des fibrates et d'autre part l'utilité de diminuer les triglycérides.

1. Ne pas utiliser les fibrates en prévention CV

Pour les fibrates c'est un échec. Et sans grand espoir de disposer de données favorables à l'avenir. Ainsi, au terme de six grands essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des fibrates contre placebo (voir **tableau I** + l'étude PROMINENT), les conclusions suivantes peuvent être formulées :

- en dehors éventuellement du gemfibrozil et ce, chez des patients ne recevant par ailleurs pas de statine, les fibrates ne doivent pas être utilisés dans

un objectif de diminution du risque CV, y compris chez les patients ayant un diabète de type 2, y compris en cas de HDL-c bas et de triglycérides élevés. Ceci rejoint plusieurs recommandations récentes de prise en charge des paramètres lipidiques ;

- les fibrates ne procurent aucun bénéfice clinique net et augmentent significativement le risque de maladie veineuse thrombo-embolique et d'altération de la fonction rénale ;
- s'ils ne doivent pas être débutés, de plus et du fait de leurs effets indésirables, il semble justifié de les interrompre chez les patients en recevant.

2. L'utilité CV de la diminution des triglycérides n'est pas établie

Les résultats de l'étude PROMINENT s'ajoutent à ceux de divers autres essais thérapeutiques contrôlés, notamment

ceux de l'étude ORIGIN et à la plupart des études conduites avec des oméga-3, n'ayant pas permis de démontrer qu'il existe un bénéfice CV à diminuer les triglycérides. L'apport de l'étude PROMINENT est de montrer que cette conclusion s'applique aussi aux patients ayant un diabète de type 2, un HDL-c bas et des triglycérides modérément élevés.

Des essais thérapeutiques sont en cours, évaluant d'autres voies thérapeutiques que celles des fibrates et des oméga-3, afin de savoir si la diminution des triglycérides peut diminuer le risque CV. Dans l'attente de ces résultats, la diminution des triglycérides ne doit pas être un objectif thérapeutique.

Les modalités de prise en charge des patients ayant une triglycéridémie élevée, c'est-à-dire supérieure à 5 g/L, ne sont pas définies, notamment en matière de prévention du risque de pancréatite et du risque CV, et ce, faute d'essais thérapeutiques conduits dans ces situations. Ces modalités de prise en charge sont donc du domaine de l'avis d'experts.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.