



F. DIEVART
Clinique Vilette, DUNKERQUE.

L'étude FIELD : un fibraté ou une statine pour la prise en charge de la dyslipidémie des diabétiques de type 2 ?

Le diabétique de type 2 est considéré comme ayant un risque cardiovasculaire absolu multiplié par 2 (pour l'homme) à 4 (pour la femme) par rapport à un patient non diabétique. Les événements cliniques cardiovasculaires sont d'ailleurs la cause de plus des deux tiers des décès chez les diabétiques de type 2.

Le lien étroit entre paramètres lipidiques et risque cardiovasculaire a progressivement conduit à évaluer l'effet des traitements hypolipidémisants sur le risque cardiovasculaire des diabétiques de type 2. L'étude FIELD s'inscrit dans ce cadre. Ses résultats ont été présentés lors des sessions scientifiques de l'AHA par A. Keech, peu avant leur publication dans le *Lancet*.

■ CONTEXTE

1. – La dyslipidémie des diabétiques

La valeur moyenne des paramètres lipidiques des diabétiques de type 2 est différente de celle des patients non diabétiques et de celle de patients ayant un syndrome métabolique :

- la valeur de la triglycéridémie est en moyenne plus élevée,
- la taille des LDL est en moyenne plus faible,
- la valeur de la HDL-cholestérolémie est en moyenne plus faible.

De même, d'après les données de l'étude allemande PROCAM, chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques, les hypercholestérolémies supérieures à 2,5 g/L sont moins fréquentes (24,4 et 32,2 %), les hypertriglycéridémies supérieures à 2,00 g/L plus fréquentes (36,5 et 21,2 %), de même que les HDL-cholestérolémies inférieures à 0,35 g/L (23,6 et 15,8 %). Des LDL-cholestérolémies supérieures à

1,6 g/L se retrouvent dans les mêmes proportions dans les deux populations.

Ces caractéristiques lipidiques associées à la présence d'un diabète de type 2 sont particulièrement athérogènes. Elles ont donc conduit à envisager le fait que les modalités de la prise en charge de la dyslipidémie des diabétiques devraient faire appel à des thérapeutiques plus adaptées, c'est-à-dire dont le mode d'action serait plus apte à augmenter le HDL-cholestérol et à diminuer la triglycéridémie, l'action sur la valeur du LDL-cholestérol étant ici plus accessoire (LDL non fondamentalement différent, tout au moins en valeur moyenne quantifiée dans le plasma). C'est en se basant sur cette hypothèse que l'on a longtemps considéré que les fibrates étaient particulièrement adaptés à la dyslipidémie des diabétiques.

2. – Niveau d'évaluation des traitements hypolipidémisants chez les diabétiques de type 2

Avant l'étude FIELD, un seul essai de grande ampleur avait spécifiquement évalué l'effet d'un traitement hypolipidémiant chez les diabétiques de type 2 : l'étude CARDS effectuée avec une posologie fixe de 10 mg/j d'atorvastatine contre placebo. Cet essai avait montré un bénéfice clinique net et précoce de cette statine chez ces patients.

L'étude HPS a inclus un grand nombre de diabétiques (près de 6000 sur 20000) et une analyse préséparée chez ces patients avait été prévue. Elle a montré que la simvastatine, à une posologie fixe de 40 mg/j, permet d'obtenir un même bénéfice global de réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les diabétiques et les non diabétiques, et cela de façon indépendante des paramètres démographiques, cliniques et lipidiques des patients.

Etude	LDL-cholestérol à l'inclusion	Taux d'événements coronariens		Réduction du risque		Nombre de patients à traiter pour éviter un événement coronarien
		Groupe placebo	Groupe traité	Relative	Absolue	
4S	1,89 g/L	37,5 %	23,5 %	42 %	14,0 %	7
CARE	1,39 g/L	20,4 %	17,7 %	13 % (ns)	2,7 %	37
LIPID	1,50 g/L	22,8 %	19,2 %	19 % (ns)	3,6 %	28
HPS	1,27 g/L	12,6 %	9,4 %	27 %	3,2 %	31
ASCOT	1,31 g/L	17,3 %	14,6 %	16 % (ns)	2,7 %	37
VA HIT	1,11 g/L	29,4 %	21,2 %	31 %	8,2 %	12

Tableau 1 : Résultats de quelques analyses en sous-groupes concernant l'effet de traitements hypolipémiants sur le risque d'infarctus fatals ou non chez des diabétiques inclus dans des essais thérapeutiques.

Ces deux études ont ainsi affirmé la place majeure des statines dans la prise en charge des diabétiques.

Les autres données concernant l'effet des divers traitements hypolipémiants chez les diabétiques proviennent essentiellement d'analyses en sous-groupes, effectuées le plus souvent a posteriori, en particulier dans les essais ayant évalué des statines et des fibrates. Il est important de souligner qu'il y a eu 6 fois plus de diabétiques inclus dans des études effectuées avec des statines que dans des études effectuées avec des fibrates, conférant aux statines un niveau de preuve très élevé de leur effet bénéfique chez les diabétiques.

Lorsque seuls les essais thérapeutiques récents sont pris en compte, l'effet bénéfique des statines s'exprime largement chez les diabétiques, avec un nombre de patients à traiter pour éviter un événement relativement faible, et cela pour des valeurs très diverses des taux de LDL à l'inclusion dans l'étude (**tableau 1**). Les résultats sont concordants dans les études, même s'ils ne sont pas significatifs dans certaines, du fait du manque de puissance inhérent aux analyses en sous-groupes.

3. – L'étude CARDS

L'étude CARDS est un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, conduit en double-aveugle contre placebo. Il a été effectué en Angleterre et en Irlande.

Les principaux critères d'inclusion étaient un diabète de type 2 (selon la définition de l'OMS en 1985), découvert depuis plus de 6 mois chez un patient âgé de 40 à 75 ans, et associé à au moins un des éléments suivants : une hyperten-

sion artérielle, une rétinopathie, une micro- ou une macro-albuminurie ou encore un tabagisme en cours. Les critères lipidiques d'inclusion étaient une cholestérolémie LDL inférieure à 1,60 g/L et une triglycéridémie inférieure à 6 g/L. Les principaux critères d'exclusion étaient représentés par une maladie coronaire, une artérite ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral. Il s'agissait donc d'une étude de prévention primaire. Le traitement évalué était l'atorvastatine, à une posologie fixe de 10 mg/j contre placebo, sans cible lipidique préétablie.

Le critère primaire évalué était un critère composé comprenant la survenue du premier infarctus du myocarde, d'un angor instable, d'un décès coronarien aigu, d'un arrêt cardiaque ressuscité, d'une revascularisation coronaire ou d'un AVC.

Un total de 2838 patients a été inclus dans cette étude interrompue deux ans avant sa fin prévue du fait d'un bénéfice significatif constaté en faveur du groupe ayant reçu l'atorvastatine. Les résultats sont exprimés avec un suivi moyen de 3,9 ans.

Parmi les patients randomisés dans le groupe placebo, 127 ont eu un événement du critère primaire contre 83 dans le groupe atorvastatine, soit une réduction relative du risque de 37 % (IC 95 % : -52 à -17 ; p = 0,001). La réduction relative du risque d'événements coronariens a été de 36 % (IC 95 % : -59 à -9), celle du risque de revascularisation coronaire de 31 % (IC 95 % : -9 à 16), du risque d'AVC de 48 % (IC 95 % : -69 à -11) et du risque de décès toutes causes de 27 % (IC 95 % : -48 à 1 ; p = 0,059). Il n'a pas été constaté d'augmentation significative du nombre d'événements indésirables dans le groupe ayant reçu l'atorvastatine.

4. – Les recommandations 2005 de l'AFSSAPS concernant la place des fibrates

A la lumière des données disponibles, il était légitime que les recommandations françaises de 2005 proposent comme cible thérapeutique de la prise en charge des patients dyslipidémiques le LDL-cholestérol, et comme traitement préférentiel les statines, y compris chez les diabétiques.

La place des fibrates est précisée dans ces recommandations :

- *“Il est recommandé de prescrire des traitements ayant démontré leur efficacité sur des événements cliniques, par rapport à ceux n'ayant démontré qu'une efficacité biologique. Ainsi, hormis la rosuvastatine, disponible récemment, et dont les études de morbidité sont en cours, toutes les statines ont montré un bénéfice sur la morbidité cardiovasculaire avec le plus haut niveau de preuve pour l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine et la simvastatine. D'autres hypolipémiants ont également montré un bénéfice en prévention primaire ou secondaire (gemfibrozil, colestyramine). Les fibrates ne doivent pas être utilisés en première intention dans les hypercholestérolémies primaires”.*

- *“En cas d'élévation du LDL-cholestérol (hypercholestérolémies pures ou mixtes), les statines, hormis la rosuvastatine, sont le traitement de première intention (Grade A). La rosuvastatine est à utiliser en cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante des autres statines. En deuxième intention peuvent être utilisés les résines, les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe), les fibrates ou l'acide nicotinique”.*

- *“L'élévation isolée des concentrations sériques des triglycérides entre 1,5 et 4 g/L (1,7 et 4,6 mmol/L), nécessite avant tout un traitement diététique spécifique (réduction pondérale associée à une activité physique, réduction des glucides simples, réduction de la consommation d'alcool). Cependant, en cas d'hypertriglycéridémie pure (exclusive) réfractaire à la diététique, le recours aux fibrates semble justifié si les concentrations sériques des triglycérides restent au-delà de 4 g/L (4,6 mmol/L) (accord professionnel)”.*

- *“L'hypo-HDLémie est un facteur de risque cardiovasculaire, le plus souvent associé à une hypertriglycéridémie, un diabète de type 2 ou une obésité. Elle justifie et nécessite la correction de l'hypertriglycéridémie, l'équilibre du diabète de type 2, la correction de la surcharge pondérale. En prévention secondaire, en cas d'échec de la diététique, une hypertriglycé-*

ridémie avec un LDL-cholestérol < 1,0 g/L et un HDL-cholestérol < 0,40 g/L, peut justifier la prescription d'un fibrate”.

- *“Certains patients à haut risque peuvent nécessiter en deuxième intention une association d'hypolipémiants. Le choix de l'association dépend de l'anomalie lipidique résiduelle sous monothérapie : pour abaisser le LDL-cholestérol, les associations statine + ézétimibe et statine + résine sont possibles ; pour agir sur les triglycérides et le HDL-cholestérol, l'association statine + acide nicotinique est possible. L'association statine + fénofibrate est classiquement déconseillée ; elle peut se discuter après avis spécialisé. Elle nécessite une surveillance clinique et biologique régulière et rigoureuse”.*

Dans ces recommandations, les fibrates occupent donc au mieux une place de seconde intention, parfois proposée dans des cas particuliers, selon un accord professionnel et donc sans niveau de preuve particulièrement élevé. L'association d'une statine et d'un fibrate est déconseillée.

Les résultats de l'étude FIELD évaluant spécifiquement l'apport d'un fibrate, le fénofibrate, chez des diabétiques de type 2 vont-ils changer ces données ?

II L'ETUDE FIELD

1. – Méthodes de l'étude FIELD

L'étude FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) est un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo dans 63 centres en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Finlande. Son objectif était d'évaluer les effets sur la morbidité et la mortalité coronaires d'un traitement au long cours par le fénofibrate chez des diabétiques de type 2 dont la cholestérolémie totale était inférieure à 2,51 g/L.

Les principaux critères d'inclusion ont été : un âge compris entre 50 à 75 ans, l'existence d'un diabète de type 2 chez des patients ne devant pas recevoir de statine à l'inclusion. Ces patients pouvaient être en prévention primaire ou secondaire de la maladie athérotrombotique, mais ils ne devaient pas avoir eu d'événement cardiovasculaire aigu dans les 3 mois précédant l'inclusion.

Après une période sous diététique seule (4 semaines), puis sous placebo (6 semaines), puis sous fénofibrate en simple aveugle (6 semaines), les patients demeurant éligibles ayant

une cholestérolémie totale comprise entre 3,0 et 6,5 mmol/L (1,16 et 2,51 g/L) et un rapport cholestérol total/HDL-cholestérol au mois égal à 4,0 ou une triglycéridémie comprise entre 1,0 et 5,0 mmol/L (0,89 et 4,45 g/L) ont été randomisés pour recevoir soit du fénofibrate micronisé à 200 mg/j, soit l'équivalent placebo.

Le critère primaire évalué était la survenue du premier infarctus du myocarde, mortel ou non.

Les critères secondaires étaient représentés par :

- les événements cardiovasculaires majeurs (événements coronariens, tous AVC, et autres décès cardiovasculaires),
- les événements cardiovasculaires totaux (soit les événements cardiovasculaires majeurs et les revascularisations coronaires et carotidiennes),
- les décès coronariens,
- les décès cardiovasculaires totaux,
- les AVC hémorragiques ou non,
- les procédures de revascularisation coronaire et périphérique,
- la mortalité non coronaire par cause,
- la mortalité totale.

Des critères tertiaires étaient également définis : amputations de causes vasculaires ou neurologiques, cancers non fatals, progression d'une insuffisance rénale, nécessité d'un traitement par laser pour une rétinopathie, hospitalisations pour angor instable et nombre et durée de toutes les hospitalisations.

Une analyse du critère associant plusieurs événements cardiovasculaires (décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde, AVC et revascularisation coronaire et carotidienne) a été prévue dans différents sous-groupes présélectionnés. L'analyse était conduite en intention de traitement.

Le critère primaire initial – la survenue d'un infarctus du myocarde mortel – a été modifié en décembre 2002, afin de maintenir la puissance statistique de l'étude, après qu'une revue en aveugle eut pris en compte les taux globaux d'arrêt du traitement évalué, les taux d'initiation d'autres traitements hypolipémiants et les taux globaux de survenue des événements cardiovasculaires. Pour le critère primaire choisi secondairement, il a été décidé que l'étude serait conduite jusqu'à ce que 500 événements surviennent, avec un minimum de 5 ans de suivi, afin de garantir une puissance de 80 % dans la constatation d'une réduction de 22 % des événements du critère primaire en intention de traiter.

Ce réajustement de la puissance a pris en compte un taux de réduction du risque d'événements de 27 % chez les patients recevant le fénofibrate, en assumant un arrêt du traitement à l'étude de 18 % (drop out) et un taux d'initiation de traitement hypolipémiant de 23 % (drop in). Il a été pris comme hypothèse que le taux de drop in serait supérieur dans le groupe placebo (taux estimé en moyenne à 16 % et à la fin de l'étude à 32 %) à celui du groupe sous fénofibrate (taux moyen estimé à 7 % avec à la fin de l'étude un taux estimé de 16 %) avec un taux d'initiation de statine supérieur chez les patients en prévention secondaire. Par ailleurs, il a été estimé que la réduction du risque d'événements coronariens sous statine et fibrate serait de même ampleur relative, c'est-à-dire de 27 %. La valeur de p pour garantir la significativité devait être inférieure à 0,047.

2. – Résultats de l'étude FIELD

Un total de 9795 patients a été inclus dans cette étude : 2131 avaient une pathologie cardiovasculaire préalable et 7664 en étaient indemnes. La phase de randomisation s'est étendue de février 1998 à novembre 2000 ; durant cette période, les résultats de l'étude HPS ont été communiqués en novembre 2002 et publiés en juillet 2003, et ceux de l'étude CARDS en août 2004.

La durée moyenne du suivi a été de 5 ans. Pendant ce suivi, autant de patients dans chaque groupe ont interrompu le traitement qui leur était assigné (10 % dans le groupe placebo et 11 % dans le groupe fénofibrate). Les taux moyens de prescription d'autres traitements hypolipémiants, principalement des statines, ont été différents entre les groupes, soit 17 % chez les patients du groupe placebo et 8 % chez les patients du groupe fénofibrate ($p < 0,0001$).

● Résultats concernant les paramètres lipidiques

L'effet moyen concernant les paramètres lipidiques n'a pas été précisé dans la publication, dans laquelle il est rapporté l'effet à différentes périodes : à 4 mois, à 1 et 2 ans, et à la fin de l'étude (*tableau II*). La différence de LDL entre les groupes comparés a été de 12 % à 4 mois et de 5,8 % à la fin de l'étude, et la variation entre ces deux périodes a été rapportée par les auteurs à l'augmentation progressive de la prescription de statines dans le groupe placebo. La différence de HDL entre les groupes comparés a été de 4,5 % à 4 mois et de 1,2 % à la fin de l'étude, et la variation entre ces deux périodes n'a pas été retenue par les auteurs comme étant en rapport avec la prescription d'une statine dans le groupe placebo.

Variation du LDL	-12 % (à 4 mois)
	-5,8 % (à la fin de l'étude)
Variation du cholestérol total	-11,4 % (à 4 mois)
	-6,9 % (à la fin de l'étude)
Variation des triglycérides	-28,6 % (à 4 mois)
	-21,9 % (à la fin de l'étude)
Variation du HDL	+4,5 % (à 4 mois)
	+1,2 % (à la fin de l'étude)

Tableau II: Variations par rapport au groupe placebo des principaux paramètres lipidiques dans l'étude FIELD.

● Résultats concernant les critères évalués

Les taux d'infarctus du myocarde fatals ou non (critère principal évalué) ont été de 5,9 % (n = 288) dans le groupe placebo et de 5,2 % dans le groupe fénofibrate (n = 256), sans différence significative entre les groupes (risque relatif : 0,89 ; IC 95 % : 0,75 à 1,05 ; p = 0,16).

Concernant les critères secondaires, les résultats sont les suivants (**tableau III**) :

– l'effet sur les événements cardiovasculaires majeurs (événements coronariens, tous AVC, et autres décès cardiovasculaires) n'a pas été rapporté,

- diminution significative de 11 % des événements cardiovasculaires totaux (soit les événements cardiovasculaires majeurs et les revascularisations coronaires et carotidiennes),
- augmentation non significative de 19 % des décès coronariens,
- augmentation non significative de 11 % des décès cardiovasculaires totaux,
- diminution non significative de 10 des AVC, hémorragiques ou non,
- diminution significative de 20 % des procédures de revascularisation coronaire et périphérique,
- augmentation non significative de 11 % de la mortalité totale.

Concernant les effets sur les critères tertiaires, il est constaté une diminution significative de la progression des insuffisances rénales et de la nécessité d'un traitement par laser pour une rétinopathie.

L'effet sur les cancers non fatals, critère tertiaire préétabli, a été rapporté parmi les données de tolérance et il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes et au chapitre tolérance. Il est rapporté par ailleurs :

- une augmentation significative du risque de pancréatite (soit 0,5 % sous placebo et 0,8 % sous fénofibrate ; p = 0,0031),
- une augmentation significative du risque d'embolie pulmonaire (soit 0,7 % sous placebo et 1,1 % sous fénofibrate ; p = 0,022).

Critères évalués	Groupe placebo (n = 4900)		Groupe fénofibrate (n = 4895)		Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p
	Nombre (%)	Taux pour 1000 patients par an	Nombre (%)	Taux pour 1000 patients par an			
Événements coronariens	288 (6 %)	11,7	256 (5 %)	10,4	0,89	0,75 à 1,05	0,16
Décès coronariens	93 (2 %)	3,7	110 (2 %)	4,4	1,19	0,90 à 1,57	0,22
IDM non fatals	207 (4 %)	8,4	158 (3 %)	6,4	0,76	0,62 à 0,94	0,010
Tous événements cardiovasculaires	683 (14 %)	29,0	612 (13 %)	25,8	0,89	0,80 à 0,99	0,035
Mortalité cardiovasculaire	127 (3 %)	5,1	140 (3 %)	5,6	1,11	0,87 à 1,41	0,41
Mortalité totale	323 (7 %)	12,9	356 (7 %)	14,2	1,11	0,95 à 1,29	0,18
Tous AVC	175 (4 %)	7,1	158 (3 %)	6,4	0,90	0,73 à 1,12	0,36
AVC non hémorragiques	158 (3 %)	6,4	144 (3 %)	5,8	0,91	0,73 à 1,14	0,43
Revascularisations coronaires	364 (7 %)	15,0	190 (6 %)	11,9	0,79	0,68 à 0,93	0,003
Toutes revascularisations	471 (10 %)	19,7	380 (8 %)	15,8	0,80	0,70 à 0,92	0,001

Tableau III: Résultats de l'étude FIELD sur les critères primaires et secondaires évalués.

● Résultats des analyses en sous-groupe présélectionnées

L'analyse en sous-groupe a porté sur un critère associant plusieurs événements cardiovasculaires (décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde, AVC et revascularisation coronaire et carotidienne) et sur 24 sous-groupes différents. Elle a indiqué la possibilité d'un effet favorable, sans toutefois qu'il n'y ait d'interaction significative entre les groupes (sauf pour les patients de moins de 65 ans par rapport à ceux de 65 ans et plus) dans les groupes suivants :

- en prévention primaire,
- chez les patients de moins de 65 ans,
- chez ceux ayant un HDL-cholestérol bas (< 1,03 mmol/L chez les hommes et < 1,29 mmol/L chez les femmes),
- chez ceux ayant une cholestérolémie totale basse (< 4,5 mmol/L),
- chez ceux ayant une cholestérolémie LDL basse (< 3,0 mmol/L).

■ COMMENTAIRES

Comme la plupart des commentaires concernant cette étude l'ont déjà précisé, de même que l'éditorial accompagnant sa publication dans le *Lancet*, les résultats de l'étude FIELD sont très mitigés, associant des aspects négatifs et quelques points positifs.

1. – Aspects négatifs de l'étude FIELD

Les résultats d'un essai clinique permettant de connaître l'effet exact d'un traitement par le fénofibrate sont enfin disponibles, soit plus de 30 ans après la commercialisation de cette molécule pour laquelle il est inscrit dans le Vidal que son effet clinique à long terme n'est pas connu.

Grâce à l'étude FIELD, cette molécule a été évaluée dans un essai puissant (près de 10 000 patients, plus de 500 événements coronaires majeurs), adapté à ce qu'il est convenu d'appeler sa cible thérapeutique, les diabétiques de type 2, et ayant pris en compte dans ses modalités statistiques les possibilités d'un taux élevé de prescription de statines dans le groupe placebo. Malgré tous ces éléments, l'étude FIELD ne montre pas de bénéfice en termes de diminution des événements coronariens d'un traitement par fénofibrate chez les diabétiques de type 2.

Plus encore, les résultats de l'étude FIELD soulèvent trois questions essentielles :

- celle de l'innocuité de la molécule, puisqu'il est enregistré, même si ces résultats ne sont pas significatifs, une augmentation de la mortalité totale de 11 % (dans un essai ayant totalisé 679 décès) et de la mortalité coronaire de 19 % (dans un essai ayant totalisé 203 décès coronariens),
- celle de l'impact de la molécule sur les paramètres lipidiques au long cours. Si on admet avec les auteurs que la différence du taux de LDL rapportée en fin d'étude à moins de 6 % a été, pour partie, liée à la prescription de statines dans le groupe placebo, la diminution initiale du LDL apparaît relativement faible (12 %) et l'augmentation du HDL s'atténue au fil du temps pour ne plus être que de 1,2 % à la fin de l'étude, sans que cette atténuation de l'effet puisse être pour les auteurs de l'étude attribuée à la prescription de statines dans le groupe placebo,
- enfin celle de la cible, notamment lipidique, de cette thérapeutique. Si l'analyse en sous-groupe indique un bénéfice possible chez les patients ayant un HDL bas, cet effet n'est pas significativement différent de celui observé chez les patients ayant un HDL plus élevé chez lesquels l'effet est neutre. Par ailleurs, l'effet du traitement semble identique qu'il y ait ou non une hypertriglycéridémie, une augmentation du tour de taille, un syndrome métabolique, une hypertension artérielle, une cholestérolémie totale ou LDL élevée.

Enfin, deux éléments sont difficiles à analyser à la lecture de la publication :

- **En premier lieu**, il n'est pas possible de préciser quels sont les éléments retenus dans le critère prenant en compte l'ensemble des événements cardiovasculaires, critère sur lequel le résultat est significatif. En effet, il semble que ce soient les événements qui aient été pris en compte et non les patients et, de ce fait, il ne peut être exclu que les patients chez lesquels un bénéfice a été constaté aient compté double. Explication : s'il y a plus d'infarctus non fatals dans le groupe placebo, intuitivement, il y aura plus de revascularisations coronaires dans ce groupe, et la publication ne permet pas de savoir si un patient ayant cumulé un infarctus non mortel et une procédure de revascularisation coronaire a été pris en compte deux fois (deux événements) ou une fois (un seul patient). Dans l'hypothèse où il aurait été pris en compte deux fois, le résultat indiqué sur le critère "ensemble des événements cardiovasculaires majeurs, incluant les revascularisations" se trouve amplifié en faveur du traitement évalué.

- **En second lieu**, pourquoi un bénéfice se serait-il exprimé chez les patients en prévention primaire et non en prévention secondaire ? D'une part ce résultat va à l'encontre des résultats de l'étude VA HIT, effectuée avec le gemfibrozil et servant de

support à la promotion des fibrates non apparentés, suggérant une absence d'effet classe des fibrates ; il convient ici de noter que la population incluse dans VA HIT était de 2531 patients, nombre très proche de celui des patients en prévention secondaire dans FIELD (2131) ; d'autre part, comme en témoigne l'étude, il est paradoxal que les patients les plus à risque, c'est-à-dire ceux en prévention secondaire chez lesquels le taux d'événements cardiovasculaires est de 25 % en 5 ans, ne tirent pas de bénéfice du traitement, alors que ceux en prévention primaire, à risque moins élevé avec un taux de 10 % d'événements cardiovasculaires majeurs, en tirent un bénéfice.

2. – Aspects positifs de l'étude FIELD

L'étude FIELD est un essai essentiel et pertinent puisqu'il évalue, avec une forte puissance, une hypothèse depuis longtemps soulevée, celle de la possibilité de réduire le risque coronarien des diabétiques de type 2 par la prescription d'un fibrate, et cet effort justifie d'être souligné.

Par ailleurs, l'étude FIELD n'exclut pas la possibilité d'un bénéfice dans certains sous-groupes de patients, notamment en prévention primaire et chez les patients de moins de 65 ans. Surtout, et bien que cela soit des critères tertiaires de l'étude, elle indique qu'un fibrate, c'est-à-dire un PPAR agoniste, pourrait réduire l'incidence des complications microvasculaires des diabétiques. Ces effets demanderont à être confirmés par des études spécifiques, mais ils sont importants à garder en mémoire.

Enfin, l'étude FIELD indique que la tolérance d'une association statine + fénofibrate est satisfaisante et laisse la voie ouverte vers l'évaluation d'une stratégie associant fénofibrate et statine dans la prise en charge des dyslipidémies. Cette évaluation est en cours, aux Etats-Unis, dans l'étude ACCORD dont les résultats sont prévus pour 2010.

■ SYNTHÈSE

Les résultats relativement mitigés de l'étude FIELD ne permettent pas d'affirmer le bénéfice du fénofibrate dans la prise

en charge de la dyslipidémie des diabétiques, et les données des analyses, tant par événement individualisé que par sous-groupe, ne doivent être considérées que comme indicatives et non démonstratives d'un effet.

Quel que soit le type de dyslipidémie constaté en clinique, le lien entre valeur du LDL plasmatique et risque cardiovasculaire est tellement fort et puissant que la priorité d'une action reste l'abaissement du LDL. Et à ce niveau, les statines doivent rester encore aujourd'hui le traitement de première intention en prévention primaire comme en prévention secondaire, chez les non diabétiques comme chez la majorité des diabétiques de type 2.

La place des fibrates et notamment du fénofibrate telle que proposée dans les recommandations françaises de 2005 n'est pas modifiée. Elle tient compte d'un accord professionnel et non d'un niveau de preuve élevé. ■

Bibliographie

Protocole de l'étude FIELD

The FIELD Study Investigators. The need for a large-scale trial of fibrate therapy in diabetes: the rationale and design of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Cardiovasc Diabetol*, 2004; 3: 9.

The FIELD Study Investigators. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study, a randomized, placebo controlled trial: baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate. *Cardiovasc Diabetol*, 2005; 4: 13.

Editorial accompagnant la publication de l'étude

COLHOUN HM After FIELD: should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes? *Lancet*, 2005; 366: 1829-30.

Les résultats de l'étude FIELD

The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1849-61.

L'étude HPS chez les diabétiques

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 2005-16.

L'étude CARDS

COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, DURRINGTON PN *et al*. 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: 685-9.