

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

ACCORD-LIPID et ACCORD-EYE :

vers un nouveau positionnement du fénofibrate chez le patient diabétique de type 2

A.J. SCHEEN (1), L.F. VAN GAAL (2)

RÉSUMÉ : Le fénofibrate a été testé dans l'étude ACCORD, en association avec une statine, pour prévenir les complications vasculaires chez le patient diabétique de type 2. Dans l'étude ACCORD-Lipid, l'ajout de fénofibrate n'a pas permis de réduire significativement la survenue d'un critère composite cardio-vasculaire primaire (tout comme, d'ailleurs, l'intensification du contrôle strict de la glycémie ou de la pression artérielle dans cette population). Cependant, un effet d'interaction a été mis en évidence en fonction du profil lipidique de départ, orientant vers une protection plus marquée avec le fénofibrate chez les patients caractérisés par une hypertriglycéridémie et un taux de cholestérol HDL abaissé (dyslipidémie dite athérogène). Dans l'étude ACCORD-Eye, l'ajout de fénofibrate à une statine a permis de réduire significativement la progression de la rétinopathie diabétique, de façon comparable à l'intensification du contrôle glycémique (mais avec un bon profil de sécurité et sans risque d'hypoglycémie). Ces observations, confirmant les résultats de l'étude FIELD également avec ce fibrate, ouvrent de nouvelles perspectives pour une utilisation judicieuse du fénofibrate chez les patients diabétiques de type 2.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Dyslipidémie - Fénofibrate - Maladies cardio-vasculaires - Rétinopathie*

ACCORD-LIPID AND ACCORD-EYE :

TOWARDS A NEW POSITIONING OF FENOFIBRATE IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Fenofibrate has been evaluated in the ACCORD trial, in combination with a statin, to prevent vascular complications in patients with type 2 diabetes. In ACCORD-Lipid, the addition of fenofibrate was not able to significantly reduce the incidence of a composite cardiovascular endpoint (no positive effect was also observed with the intensification of blood glucose or blood pressure control in this population). However, an interaction effect was observed according to basal lipid profile, suggesting a better protection by fenofibrate in patients with hypertriglyceridaemia and low HDL cholesterol (so-called atherogenic dyslipidaemia). In ACCORD-Eye, the addition of fenofibrate to a basal statin therapy resulted in a significant reduction of the progression of diabetic retinopathy, in a similar manner as that observed with intensifying blood glucose control (but with a good safety profile and without increasing the risk of hypoglycaemia). These observations, confirming earlier results from FIELD also with this fibrate, open new perspectives for a useful prescription of fenofibrate in patients with type 2 diabetes.

KEYWORDS : *Cardiovascular disease - Dyslipidaemia - Fenofibrate - Retinopathy - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

Le patient diabétique de type 2 (DT2) est confronté à deux grands types de complications: celles en relation avec la microangiopathie, notamment la rétinopathie et la néphropathie, et celles en relation avec la macroangiopathie, plus particulièrement l'insuffisance coronarienne et les pathologies cérébro-vasculaires (1). Il est démontré que la réduction des complications macrovasculaires implique une prise en charge coordonnée et intégrée, visant non seulement à maîtriser au mieux l'hyperglycémie chronique, mais aussi à bien contrôler d'autres facteurs de risque dont l'hypertension artérielle et les dyslipidémies (1-4). Pour ce qui concerne la microangiopathie, caractéristique du diabète sucré, la correction de l'hyperglycémie joue sans doute le rôle le plus important, surtout sur le long terme

(4, 5), mais au risque d'exposer le patient diabétique à un risque accru d'hypoglycémies (1, 6). L'abaissement de la pression artérielle, en particulier via l'inhibition du système rénine-angiotensine, a également démontré sa capacité à réduire la progression de la néphropathie diabétique (7) et, dans une moindre mesure, de la rétinopathie diabétique (8, 9). A ce jour, les nombreuses études ayant testé différentes statines n'ont pas montré d'efficacité évidente en ce qui concerne la rétinopathie diabétique (9), mais bien un certain effet bénéfique vis-à-vis de la néphropathie (10).

L'étude ACCORD («Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes») visait à évaluer les effets d'une intensification de la prise en charge de plus de 10.000 patients DT2 à haut risque cardio-vasculaire (CV) sur un critère primaire composite (infarctus non mortels, accidents vasculaires cérébraux non mortels et décès d'origine CV) (11, 12). L'intensification du traitement comportait trois objectifs : un objectif glycémique strict (visant un taux d'hémoglobine glyquée ou HbA_{1c} < 6 %) (13), un objectif

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

(2) Professeur, Université d'Anvers, Département de Diabétologie, Métabolisme et Nutrition clinique, Hôpital Universitaire d'Anvers.

tensionnel rigoureux (pression systolique < 120 mm Hg) (14) et/ou un objectif lipidique innovant (correction de la dyslipidémie athérogène en ajoutant du fénofibrate à une statine) (15). Dans l'ensemble, les résultats ont été assez décevants puisqu'aucune des trois stratégies n'a été capable de modifier de façon favorable et significative le critère CV composite primaire susmentionné (13-15). Si cette étude a soulevé pas mal de controverses et de débats (notamment en ce qui concerne l'effet néfaste d'un contrôle glycémique trop strict chez des patients DT2 à risque cardio-vasculaire), elle n'en a pas moins apporté des observations intéressantes riches d'enseignement pour la pratique clinique (16). Nous avons déjà discuté les implications de l'étude ACCORD-Glucose dans la revue (17).

Le but de cet article est de présenter et de discuter les résultats obtenus avec le fénofibrate dans l'étude ACCORD, en centrant l'analyse, d'une part, sur les effets concernant la morbi-mortalité CV (ACCORD-Lipid) (15), d'autre part, sur la rétinopathie diabétique (ACCORD-Eye) (18), deux études dont les résultats viennent d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine*.

ETUDE ACCORD-LIPID

L'essai clinique ACCORD a été réalisé dans 77 centres d'Amérique du Nord (12). Au total, 10.251 patients DT2 avec une maladie CV établie ou avec au moins deux autres facteurs de risque CV, par ailleurs imparfaitement équilibrés ($HbA_{1c} > 7,5\%$; taux médian : 8,1%) ont été répartis, de façon aléatoire, dans deux groupes : l'un a reçu un traitement standard visant un taux d' HbA_{1c} entre 7,0 et 7,9 %, l'autre un traitement très intensif visant un taux d' HbA_{1c} inférieur à 6,0 % (ACCORD-Glucose). Les caractéristiques principales des sujets étaient les suivantes : 62% de sexe masculin; âge moyen : 62 ans; durée moyenne du diabète : 10 années; indice de masse corporelle : 32,2 kg/m²; tabagisme actif : 14 %; antécédents CV : 35 %. L'essai a été conduit en recourant à un protocole de type «double 2 x 2 factorial design» permettant de tester, outre l'hypothèse «glucose», deux autres hypothèses simultanément, une hypothèse «pression artérielle» (ACCORD-Blood pressure : objectif d'une pression systolique inférieure à 120 mm Hg *versus* 140 mm Hg; n = 4.733) et une hypothèse «lipides» (ACCORD-Lipid) (12).

Au total, 5.518 patients des 10.251 de la cohorte totale d'ACCORD, avec un taux de cholestérol LDL proche de 100 mg/dl à l'inclusion,

ont reçu un traitement par fénofibrate 160 mg - bioéquivalent à 145 mg de Lipanthylano® (nanocristaux) - ou par placebo, en combinaison avec un traitement systématique par statine. Par rapport au placebo, le traitement par fénofibrate en fin d'étude n'a pas modifié le taux de cholestérol LDL (81 *versus* 80 mg/dl; NS), n'a que légèrement augmenté le taux de cholestérol HDL (41,2 *versus* 40,5 mg/dl; P < 0,01), mais a nettement réduit les concentrations de triglycérides (122 *versus* 144 mg/dl; P < 0,001) (15).

Après un suivi moyen de 4,7 années, le taux annuel des événements du critère CV composite primaire a été de 2,2 % dans le groupe fénofibrate et de 2,4 % dans le groupe placebo (hasard ratio ou HR : 0,92; P = 0,32). Le taux annuel de décès de toutes causes a été de 1,5 % dans le groupe fénofibrate et de 1,6 % dans le groupe placebo (HR = 0,91; P = 0,33). Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée pour les différents critères secondaires (Tableau I). Ces résultats peuvent, à première vue, être considérés comme décevants, mais ils ne sont pas moins défavorables que ceux observés dans les bras intensifs «glucose» et «pression artérielle» (Tableau I). Par ailleurs, l'analyse pré-spécifiée du bras ACCORD-Lipid par sous-groupes suggère une hétérogénéité dans les effets du traitement en ce qui concerne le sexe et le profil lipidique à l'inclusion. Les hommes semblent bénéficier du traitement, mais pas les femmes (P = 0,01 pour l'interaction). Les patients avec une dyslipidémie athérogène comprenant des concentrations de triglycérides supérieures à 204 mg/dl et des taux de cholestérol HDL inférieurs à 34 mg/dl ont présenté une plus forte réduction des événements du critère primaire que les autres patients (P = 0,057 pour l'interaction). Les patients avec ce type de dyslipidémie athérogène ont présenté un risque de survenue d'accidents CV majeurs accru de 70 % (17 % *versus* 10 %) par rapport aux autres groupes, malgré un taux de cholestérol LDL abaissé à une valeur proche de 80 mg/dl. Dans ce sous-groupe, la réduction du critère CV composite primaire obtenue sous fénofibrate par rapport au placebo atteignait 31 % (*versus* 8 % dans la cohorte globale). Ceci correspond à une réduction du risque absolu d'environ 5 %, de telle sorte qu'il faut traiter seulement 20 patients avec du fénofibrate en plus de la statine pendant 5 ans (NNT : «Number Needed to Treat») pour éviter un événement CV grave (Fig.1). Dans ce sous-groupe, la différence observée en fonction du sexe dans la cohorte globale n'est plus détectée. Enfin, il faut noter que la combinaison statine-

TABLEAU I. PRINCIPAUX RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CARDIO-VASCULAIRE (CV) DANS LES TROIS BRAS DE L'ÉTUDE ACCORD. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS SOUS FORME DE HASARD RATIO (HR) DES ÉVÉNEMENTS ENREGISTRÉS DANS LE GROUPE INTENSIF PAR RAPPORT AUX ÉVÉNEMENTS RÉPERTORIÉS DANS LE GROUPE STANDARD (AVEC L'INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 % ENTRE PARENTHÈSES).

	ACCORD-Glucose (n = 10.251)	ACCORD-Lipides (n = 5.518)	ACCORD-Pression artérielle (n = 4.733)
Référence :	(13)	(15)	(14)
Suivi médian (années)	3,5	4,7	4,7
Composite primaire (*)	0,90 (0,78-1,04) P = 0,16	0,92 (0,79-1,08) P = 0,32 (**)	0,88 (0,73-1,06) P = 0,20
Décès toutes causes	1,22 (1,01-1,46) P = 0,04	0,91 (0,75-1,10) P = 0,33	1,07 (0,85-1,35) P = 0,55
Décès d'origine CV	1,35 (1,04-1,76) P = 0,02	0,86 (0,66-1,12) P = 0,26	1,06 (0,74-1,52) P = 0,74
Infarctus non mortels	0,76 (0,62-0,92) P = 0,004	0,91 (0,74-1,12) P = 0,39	0,87 (0,68-1,10) P = 0,25
AVC non mortels	1,06 (0,75-1,50) P = 0,74	1,17 (0,76-1,78) P = 0,48	0,59 (0,39-0,89) P = 0,01

(*) Critère composite primaire : infarctus non mortels + accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels + décès CV.
(**) Dans le sous-groupe avec triglycérides élevés et HDL bas, le HR pour le critère composite est de 0,69 (P = 0,06 pour l'interaction).

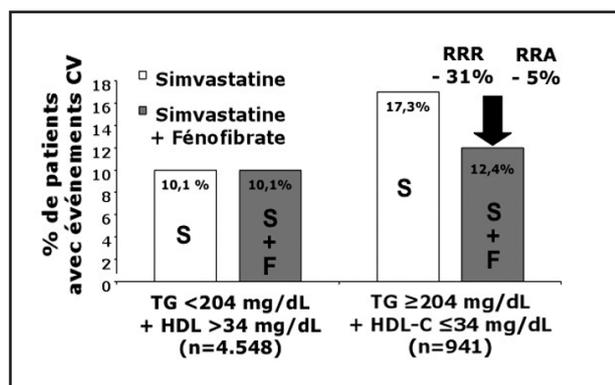


Figure 1. Proportion de patients DT2 avec un événement CV grave (critère primaire) selon la présence ou non d'une dyslipidémie athérogène (définie par les taux de triglycérides – TG – et de cholestérol HDL) et selon le traitement prescrit, une combinaison statine plus fénofibrate (S + F) ou une statine plus placebo (S). RRR : Réduction du Risque Relatif. RRA : Réduction du Risque Absolu.

fénofibrate s'est révélée remarquablement bien tolérée dans cet essai, sans augmentation du risque de toxicité musculaire ni hépatique (15).

Le rôle de la dyslipidémie dans les complications CV du patient DT2 est bien documenté grâce aux remarquables effets protecteurs prodigués par les statines (19), ce qui a conduit à viser des valeurs de plus en plus basses pour le cholestérol total et LDL chez ce type de patient (2,4,20). Les statines sont cependant peu efficaces sur la dyslipidémie caractéristique du syndrome métabolique, comprenant une élévation des concentrations de triglycérides (> 150 mg/dl) et un abaissement du taux de cholestérol HDL (< 40 mg/dl chez l'homme et < 45 mg/dl chez la femme). Pourtant, de nombreuses études

épidémiologiques ont démontré que cette dyslipidémie était hautement athérogène, en particulier chez le patient DT2 (2,21). Les fibrates, notamment le fénofibrate, améliorent davantage ce type de profil lipidique que les statines, et paraissent donc, *a priori*, particulièrement bien indiqués chez les patients avec ce type de profil (22).

L'étude FIELD (« Fenofibrate Intervention and Events Lowering in Diabetes ») avait comparé l'incidence des événements coronariens et CV chez 4.895 patients DT2 traités par fénofibrate (forme micronisée, 200 mg/jour) et chez 4.900 patients traités par placebo (23). Nous avons déjà commenté cette étude dans un article de la revue (24). Après un suivi de 5 années, le groupe fénofibrate ne présente pas moins d'événements coronaires (critère d'évaluation primaire) ni de réduction significative de la mortalité CV ou de la mortalité totale. Par contre, il présente significativement moins d'infarctus myocardiques non mortels, d'événements CV en général et de procédures de revascularisation coronaire ou de tous types (critères d'évaluation secondaire). Le fait que davantage de patients du groupe placebo avaient reçu une statine durant l'étude pourrait avoir masqué une partie de l'effet favorable du fénofibrate sur les complications de macroangiopathie (23). Une analyse post-hoc de FIELD chez les patients DT2 avec un taux de triglycérides > 204 mg/dl et un taux de cholestérol HDL < 42 mg/dl avait, en outre, montré une diminution de 27 % du critère d'évaluation primaire (P = 0,005) dans ce sous-groupe particulier (23). Les

résultats d'ACCORD ont le mérite de confirmer ces résultats, cette fois dans un sous-groupe pré-spécifié au départ, avec une baisse de 31 % du critère composite principal (contrastant avec la diminution de seulement 8 % dans la cohorte entière) (15). Une méta-analyse récente a confirmé l'efficacité des fibrates comme médicaments protecteurs CV (25). En analysant 18 essais cliniques comportant 45.058 participants (non nécessairement avec un DT2), ce travail de compilation a démontré une réduction de 10 % des événements CV majeurs ($P = 0,048$) et une diminution de 13 % des événements coronariens ($P < 0,0001$), mais pas de protection en ce qui concerne les AVC, la mortalité CV ou la mortalité toutes causes. Sans doute, les fibrates, et plus particulièrement le fénofibrate, mériteraient-ils un essai clinique spécifiquement réalisé dans une population DT2 combinant hypertriglycéridémie et cholestérol HDL bas, le groupe cible par excellence (26).

ETUDE ACCORD-EYE

Dans une sous-étude spécifiquement consacrée à la rétinopathie diabétique (ACCORD-Eye), 2.856 patients DT2 de la cohorte globale ont été évalués par un critère combiné comprenant la progression significative d'une rétinopathie ou le développement d'une rétinopathie nécessitant le recours à la photocoagulation ou à la vitrectomie (18). La progression de la rétinopathie a été évaluée de façon standardisée stricte et quantifiée par une progression de 3 échelons sur une échelle ETDRS («Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Severity Scale») améliorée; l'échelle utilisée comporte 17 échelons de sévérité croissante (au lieu de 6), permettant l'évaluation globale des deux yeux du patient à la place d'un seul oeil.

Après un suivi de 4 années, les taux de progression de la rétinopathie ont été significativement réduits dans le groupe intensif glucose par rapport au groupe standard glucose (7,3 % *versus* 10,4 %, $P = 0,003$) et dans le groupe intensif lipides (simvastatine plus fénofibrate) par rapport au groupe standard lipides (simvastatine plus placebo) (6,5 % *versus* 10,2 %; $P = 0,006$; odds ratio : 0,60; IC 95 % : 0,42-0,87) (Fig. 2). L'effet favorable du fénofibrate s'observe après un an et se maintient tout au long de l'étude. Sous fénofibrate, la réduction du risque relatif est de 40 % et celle du risque absolu atteint 3,7 %, ce qui signifie qu'il faut traiter 27 patients DT2 (NNT) pour éviter une progression importante de la rétinopathie. Dans les deux cas, l'effet de protection a été surtout détecté chez les sujets avec une rétinopathie diabétique pré-existante ($P = 0,03$ pour l'interaction dans ACCORD-Lipid). Par contre, aucune amélioration n'a été observée dans le groupe intensif «pression artérielle», avec même une tendance opposée (10,4 % *versus* 8,8 %; $P = 0,29$) (Tableau II). Il n'y a pas eu d'effet

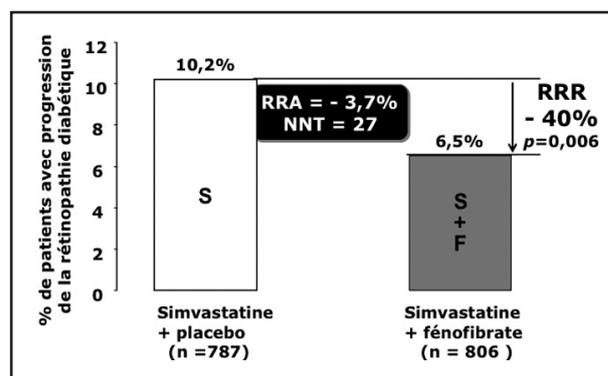


Figure 2. Proportion de patients DT2 présentant une progression importante de la rétinopathie diabétique (critère primaire d'évaluation) chez les sujets traités par statine + placebo (S) ou par statine + fénofibrate (S + F). RRR : Réduction du Risque Relatif. RRA : Réduction du Risque Absolu. NNT : Number Needed to Treat.

TABLEAU II. PRINCIPAUX RÉSULTATS D'EFFICACITÉ DANS LES TROIS BRAS DE L'ÉTUDE ACCORD-EYE. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS SOUS FORME DE HASARD RATIO (HR) DES ÉVÉNEMENTS ENREGISTRÉS DANS LE GROUPE INTENSIF PAR RAPPORT AUX ÉVÉNEMENTS RÉPERTORIÉS DANS LE GROUPE STANDARD (AVEC L'INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 % ENTRE PARENTHÈSES) (18).

	ACCORD-Glucose (n = 2.856)	ACCORD-Lipides (n = 1.593)	ACCORD-Pression (n = 1.263)
Progression de la rétinopathie (*)	0,67 (0,51-0,87) P = 0,003	0,60 (0,42-0,87) P = 0,006	1,23 (0,84-1,79) P = 0,29
Perte modérée de vision (**)	0,95 (0,80-1,13) P = 0,56	1,04 (0,83-1,32) P = 0,73	1,27 (0,99-1,62) P = 0,06

(*) Définie comme une progression de 3 échelons sur l'échelle ETDRS ou le développement d'une rétinopathie nécessitant le recours à la photocoagulation ou à la vitrectomie
(**) Définie comme une diminution de l'acuité visuelle d'au moins 3 lignes à un oeil

significatif observé pour ce qui concerne la perte de vision modérée (définie comme une diminution de l'acuité visuelle d'au moins 3 lignes à un œil) dans aucun des 3 bras d'intervention (Tableau II) (18).

Les résultats dans le bras glucose étaient attendus et confirment des résultats antérieurs, en particulier ceux de l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), vérifiés lors d'un suivi prolongé 10 années plus tard (5) et de l'étude ADVANCE (17), deux essais déjà discutés dans cette revue. L'absence d'effet sur la perte de vision est un peu décevant, mais s'explique sans doute par la courte durée du suivi (4 années) et par un manque de puissance statistique dans cet échantillon plus limité de ACCORD-Eye (18). En effet, dans l'ensemble de la cohorte d'ACCORD, il a été rapporté que la perte de vision était légèrement mais significativement plus faible dans le groupe ayant bénéficié d'un traitement glycémique plus intensif (19,1 % *versus* 20,7 %; $p = 0,047$) (6). Les résultats positifs de l'intensification du contrôle glycémique sur les lésions de microangiopathie (rétinopathie, mais aussi néphropathie et neuropathie) doivent cependant être mis en balance par rapport au risque accru d'hypoglycémies et des complications CV qu'une hypoglycémie grave peut entraîner, comme discuté récemment dans une analyse détaillée d'ACCORD (6).

Les résultats du bras lipides sont particulièrement intéressants. Ils confirment, en fait, les observations originales de l'étude FIELD. En effet, dans cet essai, il avait été rapporté que les patients DT2 traités par fénofibrate présentaient une réduction significative de la nécessité de recourir à un traitement par laser soit pour un œdème maculaire, soit pour une rétinopathie proliférante (3,4 % *versus* 4,9 % dans le groupe placebo, IC 95% = 0,56-0,84; $P = 0,0002$) (23, 27). Dans la sous-étude ophtalmologique de FIELD, le critère d'évaluation primaire équivalent à une progression de 2 échelons sur l'échelle ETDRS n'était pas significativement différent entre les deux groupes fénofibrate et placebo en général (9,6% *versus* 12,3%; $P = 0,19$) ni dans le sous-groupe indemne de rétinopathie à l'inclusion (11,4% *versus* 11,7%; $P = 0,87$) (27). Par contre, chez les patients DT2 avec une rétinopathie diabétique pré-existante, significativement moins de sujets ont présenté une progression de deux échelons de cette dernière sous fénofibrate que sous placebo (3,1% *versus* 14,6%; $P = 0,004$). Un critère composite exploratoire combinant une progression de 2 échelons, un œdème maculaire ou un traitement par laser s'est également révélé favorablement influencé

par le fénofibrate par comparaison au placebo (HR = 0,66, IC 95% = 0,47-0,94; $P = 0,022$) (27). Les effets du fénofibrate sur la rétinopathie diabétique ont été observés indépendamment de la glycémie. Le protocole de l'étude ACCORD ne permet pas de décider si l'effet positif revient au fénofibrate seul ou à la combinaison fénofibrate-simvastatine utilisée systématiquement dans cet essai (28). Il faut cependant noter que dans FIELD, un effet positif a été observé avec le fénofibrate indépendamment d'un traitement par statine (27). Dans une mise au point récente consacrée au traitement de la rétinopathie diabétique, la place du fénofibrate avait déjà été discutée au vu des résultats prometteurs de FIELD (9). Gageons que la confirmation apportée par ACCORD-Eye, un essai encore plus spécifiquement consacré à cette problématique, renforcera la place potentielle du fénofibrate dans le traitement médical de la rétinopathie diabétique (28). Les mécanismes d'action invoqués pour expliquer l'effet favorable du fénofibrate, un agoniste des récepteurs PPAR- α , sont multiples et *a priori* non entièrement connus (9). A ce stade, seules des hypothèses peuvent être formulées et il n'est pas exclu que l'effet bénéfique observé soit au moins partiellement indépendant des effets propres du fénofibrate sur le profil lipidique (9).

Enfin, les résultats du bras pression artérielle de l'étude ACCORD sont décevants (malgré une différence de 14,2/6,1 mm Hg entre les deux groupes) et ne confirment pas les observations faites antérieurement dans l'étude UKPDS où une intensification du contrôle de la pression artérielle (avec du captopril ou de l'aténolol) avait permis de réduire significativement l'apparition et la progression de la rétinopathie diabétique (29). Ceci peut s'expliquer par un suivi moins long (4 *versus* 7,5 années) et, sans doute surtout, par les objectifs fixés (pression systolique < 150 mm Hg dans le groupe intensif de l'UKPDS *versus* < 120 mm Hg dans celui de ACCORD) et les niveaux de pression artérielle finalement atteints très différents dans les groupes dits intensifs des deux études (144/82 mm Hg dans l'UKPDS *versus* 119,3 /64,4 mm Hg dans ACCORD). Le rôle de la pression artérielle sur l'évolution de la rétinopathie diabétique paraît donc moins évident qu'escompté classiquement et pourrait être modulé par d'autres facteurs. Il est à noter que, dans l'étude ADVANCE réalisée avec la combinaison perindopril-indapamide, une différence de 5,6 mm Hg entre les deux groupes intensif et standard n'avait pas permis de mettre en évidence un effet significatif sur l'évolution de la rétinopathie diabétique, contrairement aux effets positifs observés sur la néphropathie et, en par-

ticulier, la microalbuminurie (30). Enfin, dans l'étude DIRECT, les résultats protecteurs observés avec le candésartan en ce qui concerne la progression de la rétinopathie chez des patients DT2 n'étaient pas atténués après ajustement pour les différences de pression artérielle enregistrées sous antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine ou sous placebo (8).

CONCLUSION

L'étude ACCORD-Lipid et la sous-étude ACCORD-Eye ont donné des résultats contrastés en ce qui concerne l'efficacité du fénofibrate sur la prévention des complications vasculaires du patient DT2. Alors que les résultats les plus favorables étaient attendus sur la protection CV, il est apparu que l'ajout du fénofibrate à une statine n'améliorait pas significativement le pronostic dans l'ensemble de la population étudiée (tout comme, d'ailleurs, l'intensification du contrôle glycémique ou l'abaissement marqué de la pression artérielle). Néanmoins, un effet favorable a pu être objectivé dans un sous-groupe pré-spécifié de patients DT2 caractérisés par une hypertriglycéridémie (> 204 mg/dl) combinée avec un taux de cholestérol HDL bas (< 34 mg/dl). Ce profil correspond à la dyslipidémie dite athérogène présente dans une proportion non négligeable de patients DT2 et associée à un risque CV (notamment coronarien) accru.

Mais l'effet le plus surprenant observé avec le fénofibrate l'a été dans la sous-étude ACCORD-Eye, avec la mise en évidence d'une prévention de la progression de la rétinopathie diabétique. L'effet, déjà observé après un an, est du même ordre de grandeur que la protection objectivée avec l'intensification du contrôle glycémique, mais avec un meilleur profil de sécurité en raison de la parfaite tolérance de la combinaison statine-fénofibrate et de l'absence d'hypoglycémies. Ces résultats ont donc confirmé et renforcé les premiers résultats enregistrés avec le fénofibrate sur la rétinopathie diabétique dans l'étude FIELD. Ces observations ouvrent de nouvelles perspectives quant à l'utilisation du fénofibrate dans la prise en charge des patients DT2, avec comme objectifs la prévention des complications macro- et micro-angiopathiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Numéro special.— Le diabète sucré dans tous ses états. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 269-631.
2. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
3. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al.— Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007, **28**, 88-136.
4. American Diabetes Association.— Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care*, 2010, **33** (Suppl 1), S11-S61.
5. Scheen AJ, Paquot N, Lefèbvre PJ.— United Kingdom Prospective Diabetes Study : 10 ans plus tard *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 624-629.
6. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al; ACCORD trial group.— Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, 2010, **376**, 419-430.
7. Halimi JM, Asmar R, Ribstein J.— Optimal nephroprotection: use, misuse and misconceptions about blockade of the renin-angiotensin system. Lessons from the ONTARGET and other recent trials. *Diabetes Metab*, 2009, **35**, 425-430.
8. Sjølie AK, Klein R, Porta M, et al, DIRECT Programme Study Group.— Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, **372**, 1385-1393.
9. Simó R, Hernández C.— Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 1556-1562.
10. Campese VM, Park J.— HMG-CoA reductase inhibitors and the kidney. *Kidney Int*, 2007, **71**, 1215-1222.
11. Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN, et al.— Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus : current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD trial). *Am J Cardiol*, 2007, **99**, 4i-20i.
12. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al.— Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial : design and methods. *Am J Cardiol*, 2007, **99** (Suppl 12A), 21i-33i.
13. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.— Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2545-2559.
14. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.— Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010, **362**, 1575-1585.
15. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.— Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010, **362**, 1563-1574.
16. Scheen AJ, Paquot N.— Approche multirisque du patient diabétique de type 2 : désaccord sur les valeurs cibles suite à l'étude ACCORD. *Rev Med Suisse*, 2010, **6**, 1582-1587.
17. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al.— Contrôle glycémique et morbi-mortalité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 511-518.

18. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al.— Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 233-244.
19. Scheen AJ, Radermecker R, De Flines J, Ducobu J.— Actualités thérapeutiques en lipidologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 324-328.
20. Tomkin GH.— Targets for intervention in dyslipidemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2008, **31** (Suppl 2), S241-S248.
21. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al.— The Residual Risk Reduction Initiative : a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 2008, **102** (10 Suppl), 1K-34K et *Diab Vasc Dis Res*, 2008, **5**, 319-335.
22. Ducobu J, Scheen AJ, Legat P, et al.— Place des fibrates dans le traitement de patients avec une dyslipidémie athérogène. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 512-518.
23. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al; 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**, 1849-1861.
24. Radermecker RP, Scheen AJ.— L'étude FIELD de protection cardio-vasculaire avec le fénofibrate chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 957-961.
25. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, et al.— Effects of fibrates on cardiovascular outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010, **375**, 1875-1884.
26. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP.— Implications of the ACCORD Lipid study : perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R(3)i). *Curr Med Res Opin*, 2010, **26**, 1793-1797.
27. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al; FIELD study investigators.— Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **370**, 1687-1697.
28. Klein BE.— Reduction in risk of progression of diabetic retinopathy. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 287-288.
29. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group.— Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ*, 1998, **317**, 703-713.
30. Scheen AJ, Krzesinski JM.— ADVANCE : amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe perindopril-indapamide chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 639-643.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.