

# L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

## L'étude FIELD de protection cardio-vasculaire avec le fénofibrate chez le patient diabétique de type 2

R.P. RADERMECKER (1), A.J. SCHEEN (2)

**RÉSUMÉ :** L'étude FIELD («Fenofibrate Intervention and Events Lowering in Diabetes») a comparé l'incidence des événements coronariens et cardio-vasculaires chez 4.895 patients diabétiques de type 2 traités par fénofibrate (forme micronisée, 200 mg/jour) et chez 4.900 patients traités par placebo. Après un suivi de 5 années, le groupe fénofibrate ne présente pas moins d'événements coronariens (critère d'évaluation primaire), ni de réduction significative de la mortalité cardio-vasculaire ou de la mortalité totale. Par contre, il présente significativement moins d'infarctus myocardiques non mortels, d'événements cardio-vasculaires 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 aient reçu une statine durant l'étude pourrait avoir masqué une partie de l'effet favorable du fénofibrate sur les complications de macroangiopathie. Le fénofibrate s'est avéré bien toléré, même en association avec une statine. Enfin, de façon plus étonnante, le fénofibrate a exercé un effet favorable sur les complications microangiopathiques du diabète, avec une réduction significative de la progression de l'albuminurie et du recours à un traitement laser pour une rétinopathie (critères d'évaluation tertiaire).

**MOTS-CLÉS :** Diabète – Dyslipidémie – Fénofibrate – Prévention – Cardio-vasculaire – Coronaropathie – Infarctus du myocarde

FIELD, A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF CARDIOVASCULAR PREVENTION WITH FENOFIBRATE IN TYPE 2 DIABETES

**SUMMARY :** FIELD («Fenofibrate Intervention and Events Lowering in Diabetes») study compared the incidence of coronary and cardiovascular events in 4895 patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate (micronized formulation, 200 mg/day) and in 4900 patients treated with placebo. After a mean 5-year follow-up, the fenofibrate group did not have less coronary events (primary endpoint), neither present a significant reduction in cardiovascular or total mortality as compared to the placebo group. However, it had significantly less non-fatal myocardial infarctions and cardiovascular events in general as well as less coronary and total revascularization procedures (secondary endpoints). The higher rate of starting statin therapy in patients allocated placebo might have masked a larger treatment benefit of fenofibrate on macrovascular complications. The tolerance of fenofibrate was good, even in combination with statins. More surprisingly, fenofibrate exerted a favourable effect on microangiopathy complications, with less albuminuria progression and less retinopathy needing laser treatment (tertiary endpoints).

**KEYWORDS :** Diabetes – Dyslipidaemia – Fenofibrate – Prevention – Cardiovascular – Coronary heart disease – Myocardial infarction

### INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une entité nosologique complexe en raison de sa physiopathologie spécifique et de son association fréquente avec le syndrome métabolique (1). Sa prévalence est en augmentation importante à tel point que le terme d'épidémie est de plus en plus souvent utilisé. La progression de la maladie entraînera inévitablement un accroissement du coût des soins de santé et, en particulier, des dépenses liées aux pathologies cardio-vasculaires (2). En effet, les complications macrovasculaires rendent compte d'environ deux tiers des décès des patients diabétiques de type 2 et le risque coronarien d'un patient diabétique de type 2 est 2 à 4 fois supérieur à celui d'un sujet non diabétique (3). Parmi les différents facteurs de risque associés au diabète de type 2, la dyslipidémie, partie intégrante du syndrome métabolique, pourrait jouer un rôle majeur (4). La dyslipidémie des patients diabétiques de type 2 est caractérisée non pas tant par une augmentation du taux de cholestérol LDL, mais bien par une concentration élevée de triglycérides et une réduction du taux de cholestérol

HDL. Par ailleurs, les particules de LDL-C présentent une altération de leur taille et de leur composition (LDL petites et denses), les rendant plus athérogènes (4). Il est connu que les fibrates exercent un effet favorable sur ce type de dyslipidémie, de façon plus spécifique que les statines (5). Cependant, les études récentes s'intéressant spécifiquement au traitement de la dyslipidémie des patients diabétiques de type 2 pour prévenir les complications cardio-vasculaires ont analysé les effets d'une statine, soit la simvastatine (6), soit l'atorvastatine (7). Les essais thérapeutiques qui ont évalué l'intérêt des fibrates chez les patients diabétiques ne rassemblent qu'à peine plus de 2 000 patients au total, répartis dans différentes études de prévention primaire ou secondaire avec différents fibrates et, qui plus est, analysés dans des sous-groupes définis *a posteriori* (8).

A ce titre, l'étude FIELD, pour «Fenofibrate Intervention and Events Lowering in Diabetes», doit donc être considérée comme une étude de toute première importance. Il s'agit, en effet, de la plus grande étude jamais réalisée portant sur l'utilisation d'un fibrate administré spécifiquement chez des sujets diabétiques de type 2. Ses résultats viennent d'être présentés au récent congrès de l'American Heart Association et sont disponibles online sur le site du Lancet depuis le 14 novembre 2005 (9). Le présent article résume et analyse les principaux résultats de cette étude.

(1) Résident spécialiste

(2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

## BUT DE L'ÉTUDE

L'objectif de l'étude FIELD était d'évaluer l'effet des modifications des paramètres lipidiques obtenus pendant 5 ans avec le fénofibrate micronisé (dosage de 200 mg par jour), comparé au placebo, sur le risque coronarien et cardio-vasculaire chez des patients diabétiques de type 2. Le critère principal de jugement était centré sur les événements coronariens, incluant les décès par coronaropathie et les infarctus non mortels. Parmi les critères secondaires et tertiaires figuraient notamment la totalité des événements cardio-vasculaires et l'évolution des complications liée à la microangiopathie.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude internationale (Australie, Nouvelle Zélande et Finlande), multicentrique (63 centres), en double aveugle et contrôlée *versus* placebo. Seuls les patients diabétiques de type 2 selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé et âgés entre 50 et 75 ans pouvaient participer à cette étude. Les patients présentaient tous un taux de cholestérol total compris entre 3,0 mmol/L et 6,5 mmol/L (c'est-à-dire 115-250 mg/dl), avec soit un ratio cholestérol total/ HDL cholestérol de 4 ou plus, soit un taux de triglycérides compris entre 1,0 mmol/L et 5,0 mmol/L (c'est-à-dire 90-450 mg/dl). Les critères d'exclusion étaient l'insuffisance rénale caractérisée par une créatinémie supérieure à 130 mmol/L (soit 1,5 mg/dl), des antécédents de pathologie hépatique sévère, de lithiase vésiculaire ou un problème cardio-vasculaire récent, survenu dans les trois mois précédant l'inclusion.

Il s'agissait en majorité de patients sans antécédent cardio-vasculaire (76%), sans indication évidente, ni contre-indication à un traitement hypocholestérolémiant au moment de l'entrée dans l'étude. L'âge moyen des patients était de 62 ans. Près de la moitié des patients (40%) avait au moins 65 ans. La majorité des patients (63%) étaient des hommes. La durée moyenne du diabète était de 5 ans. Le diabète était traité par régime seul dans 26% des cas, par antidiabétiques oraux dans 60% des cas et par insuline dans 14% des cas. Plus de la moitié des patients (56%) étaient hypertendus.

Dans cette population à risque cardio-vasculaire modéré, le critère principal de jugement, strictement coronarien, concernait les décès par coronaropathie et les infarctus non mortels. Les critères secondaires de jugement comprenaient les événements cardio-vasculaires majeurs (combinaison des événements coronariens, des acci-

dents vasculaires cérébraux et de la mortalité cardio-vasculaire d'autres causes), tous les événements cardio-vasculaires (incluant, en plus des précédents, toutes les procédures de revascularisation), la mortalité d'origine coronarienne, la mortalité cardio-vasculaire et la mortalité totale. Enfin, les critères tertiaires d'évaluation incluaient la progression de complications de microangiopathie, notamment la néphropathie (albuminurie) et la rétinopathie (recours au laser).

Après une période de run-in de 16 semaines comprenant 4 semaines de modifications diététiques, 6 semaines de prise de placebo en simple aveugle et 6 semaines de prise de fénofibrate en simple aveugle, 4.900 patients ont été assignés dans le groupe placebo et 4.895 dans le groupe fénofibrate selon la méthode du double aveugle et suivis pendant 5 années. Le taux d'abandons en cours d'étude a été d'environ 10 % (comparable dans les deux groupes) et les résultats ont été analysés selon la méthode «en intention de traiter».

## RÉSULTATS

Sur le plan métabolique, le fénofibrate fait baisser les taux de triglycérides (- 27%), la cholestérolémie totale (- 11 %) et la concentration de LDL cholestérol (- 12%) et induit une augmentation, significative mais modeste, du HDL cholestérol (+ 3,5%). Il est important de noter que la prescription d'une statine a été deux fois plus fréquente dans le groupe placebo que dans le groupe fénofibrate (17% contre 8%,  $p < 0,0001$ ).

Sur le plan clinique, au terme des 5 années de suivi, la différence en faveur du fénofibrate pour les événements du critère principal n'est pas statistiquement significative (fénofibrate : 5%, placebo : 6%;  $p = 0,16$ , NS) (Tableau I). Alors que le groupe fénofibrate présente significativement moins d'infarctus non mortels (3% contre 4%,  $p = 0,01$ ), il a tendance à présenter un peu plus d'événements coronariens mortels (NS). En ce qui concerne les critères secondaires de jugement, il existe une réduction modeste, mais statistiquement significative, des événements cardio-vasculaires totaux (13% *versus* 14 %,  $p = 0,035$ ), des procédures de revascularisation coronaire (6% *versus* 7%,  $p = 0,003$ ) et des procédures de revascularisation de tous types (coronaire, carotidienne et périphérique) (8% *versus* 10%,  $p = 0,001$ ). Par contre, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité, qu'elle soit coronarienne, cardio-vasculaire ou totale.

Après ajustement pour l'introduction éventuelle d'une autre thérapie hypocholestérolémiante (presque toujours une statine, plus

TABLEAU I : COMPARAISON DES PRINCIPAUX ÉVÉNEMENTS SURVENUS DANS LE GROUPE FÉNOFIBRATE (N = 4.895) ET DANS LE GROUPE PLACEBO (N = 4.900) DANS L'ÉTUDE FIELD. SEULEMENT LE PREMIER ÉVÉNEMENT POUR CHAQUE PATIENT EST PRIS EN CONSIDÉRATION.  
CV = CARDIO-VASCULAIRE. AVC = ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX (ISCHÉMIQUES OU HÉMORRAGIQUES)

<i>Critères d'évaluation</i>	<i>Fénofibrate n (incidence *)</i>	<i>Placebo n (incidence *)</i>	<i>Hasard ratio (IC 95 %)</i>	<i>P</i>
<b>Primaires</b>				
Événements coronaires (**)	256 (10,4)	288 (11,7)	0,89 (0,75-1,05)	0,16
- Mortels	110 (4,4)	93 (3,7)	1,19 (0,90-1,57)	0,22
- Infarctus non mortels	158 (6,4)	207 (8,4)	0,76 (0,62-0,94)	0,010
<b>Secondaires</b>				
Événements CV totaux	612 (25,8)	683 (14,0)	0,89 (0,80-0,99)	0,035
Mortalité CV	140 (5,6)	127 (5,1)	1,11 (0,87-1,41)	0,41
Mortalité totale	356 (14,2)	323 (12,9)	1,11 (0,95-1,29)	0,18
AVC	158 (6,4)	175 (7,1)	0,90 (0,73-1,12)	0,36
Revascularisation coronaire	290 (11,9)	364 (15,0)	0,79 (0,68-0,93)	0,003
Toutes revascularisations	380 (15,8)	471 (19,7)	0,80 (0,70-0,92)	0,001

(\*) Incidence : nombre d'événements pour 1000 années.patients à risque  
(\*\*) Critère de jugement principal combinant les décès par coronaropathie et les infarctus du myocarde non mortels

fréquemment ajoutée dans le groupe placebo que dans le groupe fénofibrate), une analyse de régression de type Cox en fonction du temps (analyse pré-spécifiée) montre que le fénofibrate réduit le risque de survenue des événements coronariens de 19 % (p = 0,01) et des événements cardio-vasculaires de 15 % (p = 0,004). La combinaison statine-fénofibrate confère une réduction du risque de 49 % (p = 0,001) pour les événements coronariens et de 26 % (p = 0,001) pour les événements cardio-vasculaires. Par ailleurs, certaines catégories de patients semblent tirer un bénéfice plus marqué du fénofibrate : les patients en situation de prévention primaire (25% de réduction des événements coronariens), les patients de moins de 65 ans et les patients dont le HDL cholestérol était particulièrement bas à l'inclusion (< 40 mg/dl).

De façon plus inattendue, le fénofibrate exerce également un effet favorable sur la microangiopathie, marquée par une diminution de la progression de l'albuminurie (-14%, p = 0,002) et un moindre recours au traitement par laser pour une rétinopathie (3,6 % *versus* 5,2 %, p = 0,00013). Ces différences ne peuvent s'expliquer par des différences en termes de qualité de contrôle glycémique (hémoglobine glyquée ou HbA1c comparable dans les deux groupes, soit 6,9 % en moyenne) ou de traitements associés. Une légère différence de pression artérielle, de 2 mm Hg pour la systolique et de 1 mm Hg pour la diastolique, a été observée en faveur du groupe fénofibrate par comparaison au groupe placebo.

En ce qui concerne la tolérance du fénofibrate, elle peut être décrite comme excellente avec un taux d'arrêt de traitement pour effets

indésirables très faible et identique dans les deux groupes. Des taux de CPK de 5 à 10 fois supérieurs à la valeur physiologique ont été trouvés dans 0,1% des cas dans le groupe placebo et dans 0,2% des cas dans le groupe fénofibrate, sans augmentation significative chez les sujets traités conjointement par statine et fénofibrate. Une légère augmentation de l'incidence de pancréatite et d'embolie pulmonaire a été rapportée dans le groupe fénofibrate, sans qu'une relation puisse être établie avec la prise du médicament.

## DISCUSSION

L'étude FIELD apporte, il convient de le reconnaître, des résultats mitigés (9). En effet, alors que le critère d'évaluation principal, à savoir l'incidence des événements coronaires mortels et des infarctus non mortels, n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes, plusieurs critères secondaires et tertiaires sont en faveur du fénofibrate. C'est le cas pour certains critères évaluant la macroangiopathie et, de façon plus surprenante, pour des critères s'intéressant à la progression de la microangiopathie.

La dyslipidémie le plus souvent rencontrée chez le patient diabétique de type 2, en particulier l'hypertriglycéridémie associée avec un taux de cholestérol HDL abaissé, représente une excellente cible pour les fibrates (5). De plus, par leur action agoniste sur les récepteurs nucléaires PPAR- $\gamma$ , les fibrates exercent des effets pléiotropiques et, notamment, une action anti-inflammatoire sur la paroi artérielle (10). Pourtant, avant FIELD (9), il n'existait pas d'études analysant spécifiquement l'impact d'un

fibrate chez des patients diabétiques. Seules, des analyses *a posteriori* de sous-groupes de patients diabétiques étaient disponibles (8). De plus, les deux études les plus importantes, la Helsinki Heart Study (11) en prévention primaire et l'étude VA-HIT (12) en prévention secondaire, concernaient le gemfibrozil, un fibrate qui n'est plus commercialisé en Belgique. Enfin, les résultats de ces sous-analyses donnaient des résultats divergents, permettant difficilement de conclure. En effet, en prévention secondaire, l'étude VA-HIT (12) dont le sous groupe comptait 672 patients diabétiques montrait un bénéfice cardio-vasculaire significatif (réduction du risque relatif ou RRR = 0,24;  $p = 0,05$ ) avec le gemfibrozil tandis que l'étude DAIS (13), réalisée chez 418 patients diabétiques, montrait une réduction d'amplitude comparable, mais non significative sur le plan statistique (RRR = 0,23;  $p = 0,18$ ), avec le fénofibrate par comparaison à un placebo. Dans le cadre d'une prévention primaire, le sous-groupe des patients diabétiques ( $n=164$ ) de l'étude SENDCAP (14) montrait une protection cardio-vasculaire significative (RRR = 0,67;  $p = 0,01$ ) avec le bésafibrate, en accord avec les résultats d'une sous-analyse récente de l'étude BIP (15) également avec le bésafibrate montrant, en prévention secondaire cette fois, un effet protecteur chez les sujets avec un syndrome métabolique, dont certains avaient un diabète de type 2. Par contre, semblable bénéfice n'était pas retrouvé dans l'étude d'Helsinki (11) avec le gemfibrozil ( $n= 211$ ; RRR = 0,68;  $p = 0,10$ ). Il faut cependant noter que les critères principaux de jugement n'étaient pas les mêmes dans ces différents essais cliniques. De plus, le petit nombre de patients diabétiques inclus dans ces différentes études n'est pas en mesure de garantir une puissance statistique suffisante pour conclure de façon définitive. De ce point de vue, la population étudiée dans l'étude FIELD est considérable et sans commune mesure avec les échantillons de patients diabétiques évalués précédemment dans les essais avec les fibrates. Cette étude aurait donc dû permettre d'apporter une réponse définitive à la question posée. Force est de constater que ce n'est pas le cas au vu de la discordance entre un résultat non significatif concernant le critère primaire et certains résultats positifs concernant quelques critères secondaires importants dont, notamment, une réduction significative de l'ensemble des événements cardio-vasculaires. Enfin, la mortalité, qu'elle soit coronarienne, cardio-vasculaire ou totale, n'était pas significativement différente entre le groupe fénofibrate et le groupe placebo.

Comment expliquer ces résultats en demi-teinte ? Il faut d'abord noter que, dans FIELD, l'élévation du taux de cholestérol HDL était relativement modeste avec la forme micronisée de 200 mg de fénofibrate (+ 5 % après 4 mois et seulement + 2 % après 5 ans), et moins ample que celle généralement observée dans les autres études menées avec des fibrates (4). La spécialité de fénofibrate micronisé commercialisée en Belgique est un peu plus fortement dosée, soit 267 mg au lieu de 200 mg (Lipanthyl®). Rappelons que l'effet positif du gemfibrozil dans VA-HIT était attribué à une augmentation du HDL cholestérol, dans une population précisément sélectionnée sur la base d'un taux de cholestérol HDL bas (12) et que l'effet protecteur dans la Helsinki Heart Study (11) et dans l'étude BIP (15) était surtout observée chez les personnes avec un taux de HDL abaissé (associé avec une hypertriglycéridémie plus marquée). Par ailleurs, la faible incidence des événements cardio-vasculaires dans l'étude FIELD - moins de la moitié de celle rapportée chez les patients diabétiques dans l'étude Heart Protection Study (HPS, 6) et VA-HIT (12) - suggère que le profil de risque des patients inclus et la prise en charge générale étaient différents. Enfin, et surtout selon les auteurs, le fait que plus du double de patients aient bénéficié d'une statine dans le groupe placebo par comparaison au groupe fénofibrate pourrait avoir contribué, de façon substantielle, à sous-estimer l'impact de protection réelle du fénofibrate. Il a été montré, en effet, que la simvastatine dans l'étude HPS (6) et l'atorvastatine dans l'étude CARDS (7) améliorent significativement le pronostic coronarien et cardio-vasculaire des patients diabétiques et ce, même chez les personnes ayant un taux de cholestérol total et LDL dans les limites considérées comme acceptables. Les résultats de l'étude FIELD ne permettent donc pas de considérer que le premier choix d'une statine doit être remis en question pour privilégier un fibrate chez un patient diabétique de type 2, ainsi que souligné sans ambiguïté dans l'éditorial accompagnant l'article original (16). Par contre, les résultats positifs sur plusieurs critères d'évaluation, combiné à la bonne tolérance du produit même en association avec une statine, et les résultats particulièrement impressionnants dans le sous-groupe traité simultanément par une statine et le fénofibrate ouvrent des perspectives intéressantes pour une prise en charge combinée chez les sujets diabétiques de type 2 à haut risque présentant une dyslipidémie mixte (17). L'étude HPS a, en effet, montré qu'il persiste un risque cardio-vasculaire résiduel important chez



les patients diabétiques de type 2 recevant le traitement par simvastatine par rapport aux sujets non diabétiques et que l'effet protecteur de la statine est moins important chez les sujets présentant une hypertriglycéridémie et un taux de cholestérol HDL abaissé (6). Enfin, le fénofibrate apparaît avoir des effets favorables sur certaines complications spécifiques du diabète, comme la progression de la néphropathie, estimée par la mesure de la microalbuminurie et de la protéinurie, confirmant ainsi certaines données déjà observées dans DAIS (13), et de la rétinopathie grave nécessitant un traitement par laser. Les raisons de cette protection microvasculaire du fénofibrate n'apparaissent pas clairement. Le fénofibrate pourrait donc trouver une place chez les patients diabétiques pour lesquels une protection à la fois contre les événements cardio-vasculaires et les complications microangiopathiques est recherchée (9).

## CONCLUSION

L'étude FIELD est la première étude à grande échelle qui permette d'évaluer, enfin, l'intérêt d'un fibrate, le fénofibrate, contre un placebo pour la prévention cardio-vasculaire chez les patients diabétiques de type 2. Après un suivi de 5 ans, le traitement par fénofibrate permet de diminuer la survenue des infarctus du myocarde non mortels, mais pas des décès, ainsi que la survenue d'événements cardio-vasculaires et des procédures de revascularisation. Il est possible que l'utilisation plus fréquente d'une statine dans le groupe placebo ait réduit l'amplitude du bénéfice du fénofibrate. En tenant éventuellement compte de ce biais, la réduction du risque relatif du critère principal aurait été significative, estimée à 19%. En outre, le fénofibrate diminue l'incidence de la microalbuminurie et retarde le recours au laser pour traiter une rétinopathie diabétique évolutive. Ces résultats, même s'ils sont moins spectaculaires qu'escomptés initialement par les promoteurs de l'étude, devraient aider le clinicien à positionner le fénofibrate dans la prise en charge globale de prévention cardio-vasculaire des patients diabétiques de type 2.

## RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au cœur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
2. Wallemacq C, Van Gaal LF, ScheenAJ.— Le coût du diabète de type 2 : résumé de l'enquête européenne CODE-2 et analyse de la situation en Belgique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 278-284.

3. Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-27.
4. Ducobu J.— Dyslipidémie et diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 578-585.
5. Steiner G.— Fibrates in the metabolic syndrome and in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2004, **33**, 545-555.
6. Collins R, Armitage J, Parish S, et al.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, **361**, 2005-2016.
7. 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**, 685-696.
8. Gotto AM.— Lipid management in diabetic patients : lessons from prevention trials. *Am J Med*, 2002, **112** (Suppl 8A), 19S-26S.
9. 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, published online November 14, 2005.
10. Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JC, Staels B.— Pleiotropic effects of fibrates. *Curr Atheroscler Rep*, 2005, **7**, 396-401.
11. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, et al.— Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care*, 1992, **15**, 820-825.
12. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al.— Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*, 2002, **162**, 2597-2604.
13. The DAIS Group.— Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*, 2001, **357**, 905-910.
14. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et al.— Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SEND CAP). *Diabetes Care*, 1998, **21**, 641-648.
15. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al.— Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med*, 2005, **165**, 1154-1160.
16. Colhoun H.— After FIELD : should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes ? *Lancet*, 2005, published online November 14, 2005.
17. Scheen AJ.— Traitement de l'hyperlipidémie combinée : fibrate ou/et statine ? *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 583-587.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. R.P. Radermecker, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1  
Email : Regis.Radermecker@ulg.ac.be