

## Les fibrates comme alternative en cas de diabète de type 2?

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.

Analyse: M. Lemiengre

### RÉSUMÉ

#### Question clinique

Chez des patients présentant un diabète de type 2, quelle est l'efficacité de 200 mg quotidiens de fénofibrate, versus placebo, en termes de prévention de mortalité liée à une ischémie coronarienne ou de survenue d'un infarctus du myocarde?

#### Contexte

A valeur égale de cholestérolémie totale, les patients présentant un diabète sucré de type 2 ont un risque d'ischémie coronarienne plus élevé<sup>1</sup>. Ils ont également, généralement, une HDL-cholestérolémie plus basse et une triglycéridémie par contre plus élevée. Le fénofibrate a montré sa capacité de faire diminuer les taux de LDL-cholestérol et de triglycérides et d'augmenter celui du HDL-cholestérol<sup>2</sup>.

#### Population étudiée

Ont été recrutés, des patients âgés de 50 à 75 ans, présentant un diabète de type 2 (suivant les critères de l'OMS en 1985), une cholestérolémie totale située entre 116 et 251 mg/dl, un ratio cholestérol total/HDL-cholestérol  $\geq 4$  et une triglycéridémie située entre 88 et 442 mg/dl. Les critères d'exclusion sont: insuffisance rénale, hépatopathie chronique, troubles vésiculaires patents, incident cardiovasculaire dans les trois mois précédents et traitement hypolipidémiant en cours. Finalement, après une phase d'inclusion comportant quatre semaines de régime, ensuite six semaines de placebo, puis encore six semaines de fénofibrate, 9 795 patients d'une moyenne d'âge de 62 ans environ (40% >65 ans) sont répartis aléatoirement. Plus de 90% sont de race blanche, 63% de sexe masculin, 9% fument et 51% ont fumé, 56% sont hypertendus, 22% ont encouru une maladie cardiovasculaire et 20% une pathologie microvasculaire. L'IMC moyen est de 29,8 et la pression artérielle systolique moyenne de 141 mm Hg.

#### Protocole d'étude

Cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique (Nouvelle Zélande, Australie, Finlande) répartit ses patients soit dans un groupe recevant 200 mg quotidiens de fénofibrate micronisé (n=4 895), soit dans un groupe contrôle recevant un placebo (n=4 900). Une stratification est prévue pour les facteurs pronostiques principaux tels que l'âge, le sexe, un antécédent d'infarctus, les taux lipidiques et l'albuminurie. Après randomisation, les médecins traitants ont toute possibilité d'adapter, à leur gré, le traitement du diabète ou d'initier un traitement hypolipidémiant. Les patients sont suivis à intervalle de quatre ou six mois durant cinq ans.

#### Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est le décès lié à une ischémie coronarienne ou la survenue d'un infarctus myocardique

non fatal (en cours d'étude). Les critères secondaires sont: tout événement cardiovasculaire majeur (critère primaire plus accident vasculaire cérébral (AVC) plus décès lié à une autre pathologie cardiovasculaire), tout événement cardiovasculaire (événement cardiovasculaire majeur plus processus de revascularisation au niveau coronarien ou carotidien), décès coronarien, décès cardiovasculaire, AVC ischémique ou hémorragique, revascularisation coronarienne ou périphérique, décès lié à une pathologie cardiaque non coronarienne et mortalité totale. Les critères tertiaires sont: amputation en raison d'une pathologie vasculaire ou neuropathique, cancer non fatal, progression d'insuffisance rénale, traitement au laser d'une rétinopathie diabétique, hospitalisation pour angine de poitrine et durée ainsi que nombre d'hospitalisations. L'analyse est faite en intention de traiter.

#### Résultats

La période de suivi moyenne est de cinq ans et des données ne sont manquantes que pour 0,9% des patients inclus. Au terme de l'étude, 19% des patients du groupe placebo et 20% de ceux sous fénofibrate ont arrêté leur médication. A ce moment, 17% des patients dans le groupe placebo versus 8% de ceux sous fénofibrate prennent un autre hypolipidémiant ( $p < 0,0001$ ), principalement une statine. Une réduction non significative de 11% est observée pour le critère principal dans le groupe fénofibrate versus placebo (*voir tableau*). L'analyse post hoc en sous-groupes montre une efficacité supérieure pour les patients sans maladie cardiovasculaire connue ( $p < 0,001$ ) et chez les patients de moins de 65 ans ( $p < 0,001$ ).

Un risque accru de pancréatite (40 vs 23 cas), de TVP (67 vs 48) et d'embolie pulmonaire (53 vs 32) est observé dans le groupe fénofibrate.

#### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le fénofibrate ne réduit pas le risque de survenue de cas de critère primaire (tout événement coronarien). Le nombre total d'événements cardiovasculaires est cependant diminué, principalement en raison du nombre d'infarctus non fatals et de processus de revascularisation. Le pourcentage élevé de consommateurs de statines dans le groupe placebo pourrait avoir masqué un bénéfice limité d'un traitement par fénofibrate.

#### Financement

Laboratoires Fournier SA Dijon et the National Health and Medical Research Council, Australia.

#### Conflits d'intérêt

Deux représentants du principal sponsor siégeaient (sans droit de vote) dans le comité organisateur. Ce sponsor n'est intervenu ni dans la collecte des données, ni dans leur analyse ni dans la rédaction de la publication. Différents auteurs ont reçu des financements de firmes pharmaceutiques.



Tableau: Critères primaire et secondaires dans le groupe fénofibrate versus groupe placebo (nombres d'événements en% et Rapport de Hasards avec IC à 95% et valeur p sur échelle logarithmique).

	Placebo (n=4 900)	Fénofibrate (n=4 895)	HR (IC à 95%)	Valeur p
<b>Critère primaire</b>				
Événement coronarien	288 (6%)	256 (5%)	0,89 (0,75 à 1,05)	0,16
• Décès par ischémie coronarienne	93 (2%)	110 (2%)	1,19 (0,90 à 1,57)	0,22
• Infarctus du myocarde non fatal	207 (4%)	158 (3%)	0,76 (0,62 à 0,94)	0,010
<b>Critères secondaires</b>				
Tout événement cardiovasculaire	683 (14%)	612 (13%)		0,035
Décès d'origine CV	127 (3%)	140 (3%)		NS
Mortalité totale	323 (7%)	356 (7%)		NS
AVC (total)	175 (4%)	158 (3%)	0,89 (0,80 à 0,99)	NS
Revascularisation coronarienne	364 (7%)	290 (6%)	0,79 (0,68 à 0,93)	0,003
Toute revascularisation	471 (10%)	380 (8%)	0,80 (0,70 à 0,92)	0,001

## DISCUSSION

### Méthodologie robuste

L'étude FIELD est importante, de protocole bien élaboré et exécuté: définition claire des critères d'inclusion et d'exclusion, répartition semblable des risques cardiovasculaires et des interventions dans les groupes placebo et intervention. La stratification pour les facteurs pronostiques principaux est réalisée lors de la randomisation. Les événements évalués sont enregistrés par un comité en insu et seuls 0,9% des patients sont perdus de vue. Le rôle du sponsor est limité et aucune observation quant à la méthodologie n'est de mise.

### Espoirs intenses

Des analyses post hoc de l'étude Helsinki Heart Study (avec du gemfibrosil en prévention primaire) et de l'étude VA-HIT (avec du gemfibrosil en prévention secondaire) suggéraient une efficacité supérieure de ce médicament pour les critères primaires chez les patients diabétiques versus population totale<sup>3,4</sup>. L'observation des décès dans l'étude Helsinki Heart Study montre aussi un bénéfice pour les patients ayant des valeurs élevées de triglycérides et d'IMC (syndrome métabolique) traités par gemfibrosil après leur inclusion dans l'étude<sup>5</sup>. Chez les patients présentant un syndrome métabolique, un traitement par bésafibrate permet de réduire le nombre d'infarctus du myocarde fatals ou non de manière significative<sup>6</sup>. L'étude SENDCAP (avec du bésafibrate)<sup>7</sup>, n'enregistre aucune efficacité sur la progression des plaques artérielles athéromateuses et, dans l'étude DAIS (avec du fénofibrate)<sup>8</sup>, le bénéfice se limite aux critères secondaires. Ces études soutenaient, à ce jour, l'hypothèse d'un effet favorable des fibrates en matière de prévention cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 en raison d'une augmentation du HDL-cholestérol et de la diminution des triglycérides. Le but de l'étude FIELD était de confirmer définitivement cette hypothèse. En n'atteignant pas le seuil de la signification statistique pour le critère primaire, elle ne nous apporte pas d'argument définitif pour confirmer l'hypothèse. Au contraire, malgré un résultat significatif pour le critère secondaire, l'hypothèse reste telle quelle et nous n'avons pas progressé d'un pas vers une réponse à la question.

Le calcul de la puissance de l'étude reposait sur une diminution de 27% du risque d'événements coronariens. En

corrigeant les données en fonction des «drop out» (arrêts de traitement du médicament évalué) et des «drop in» (initiation d'une statine), la diminution de risque obtenue est de 15 à 19%. Il faut également souligner que l'efficacité la plus importante du fénofibrate est observée dans le groupe de patients sans maladie cardiovasculaire à l'anamnèse et dans le groupe des sujets de moins de 65 ans, personnes à risque cardiovasculaire beaucoup moins élevé. Paradoxalement, aucune efficacité n'est observée dans le groupe à haut risque (plus de 65 ans, anamnèse de maladie cardiovasculaire).

### Pour la pratique

Les preuves d'une efficacité des statines dans la réduction du risque cardiovasculaire des patients diabétiques restent plus fortes. Sur base de l'étude HPS, pour chaque diminution d'une mmol de LDL-cholestérol, une diminution du risque de décès par ischémie coronarienne de 25% est calculée<sup>9</sup>. La plus importante méta-analyse des différentes études évaluant les statines montre un résultat semblable avec une diminution de risque de 23% par mmol de LDL-cholestérol en moins, sans différence entre diabétiques ou non diabétiques. L'étude CARDS fut la première étude d'intervention avec une statine (10 mg d'atorvastatine) ciblant des patients atteints de diabète de type 2<sup>10,11</sup>, incluant une majorité de patients sans anamnèse de pathologie cardiovasculaire (80%) mais avec un autre facteur de risque cardiovasculaire. Elle montre, sur une période de quatre ans, une diminution de 33% d'un critère primaire (relativement large). En comparant le risque cardiaque à l'inclusion dans l'étude, certaines similitudes apparaissent entre les études CARDS et FIELD (20% d'anamnèse de pathologie cardiovasculaire, cholestérol et triglycérides élevés). Au vu d'une efficacité supérieure et stable des statines chez les patients diabétiques, nous n'avons pas d'argument pour modifier les recommandations actuelles. Pour affirmer qu'une association d'un fibrate avec une statine est efficace et bien tolérée, il nous faut attendre les résultats de l'étude ACCORD (en 2010). Dans cette perspective, un rapport des données de sécurité chez les patients ayant pris l'association statine-fénofibrate aurait été très bienvenu, surtout en raison d'une augmentation de 19% de la mortalité par ischémie coronarienne dans le groupe fénofibrate.

## CONCLUSION



L'étude FIELD ne montre pas d'efficacité préventive du fénofibrate sur le nombre total d'événements coronariens chez des diabétiques avec un risque cardiovasculaire augmenté. De précédentes études avec d'autres fibrates apportaient des résultats contradictoires. L'efficacité des statines chez de tels patients est par contre bien démontrée<sup>12</sup>.

Références: voir site web

## Sédatifs chez les personnes âgées insomniaques

Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.

Analyse: H. Habraken et T. Declercq

### RÉSUMÉ

#### Question clinique

Quels sont l'efficacité et les risques d'un traitement court par hypnotiques chez des personnes âgées insomniaques?

#### Contexte

L'insomnie est un problème fréquent chez les personnes âgées. Parmi les personnes âgées vivant aux E.-U. ou au R.-U., 3 à 33% de celles-ci se voient prescrire des benzodiazépines ou de nouveaux hypnotiques (zolpidem, zopiclone et zalcéplone, dits «Z-drugs») pour des problèmes de sommeil. Les effets indésirables de ces médicaments (perte d'équilibre, chutes, troubles mnésiques) sont pourtant de survenue plus fréquente chez les personnes âgées. Le rapport coût/efficacité des hypnotiques chez les personnes âgées n'est pas connu.

#### Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse.

#### Sources consultées

Les auteurs ont consulté Medline, Embase, la Cochrane clinical trials database, PubMed et Psychlit (de 1966 à 2003) ainsi que les références de synthèses et méta-analyses; ils ont également recherché, auprès de firmes, les études non publiées.

#### Études sélectionnées

Les auteurs ont inclus les études randomisées, en double aveugle, contrôlées, comparant l'efficacité (sur une période d'au moins cinq nuits consécutives) de tout hypnotique (barbituriques et hydrate de chloral exceptés) versus placebo ou autre traitement, chez des personnes âgées d'au moins 60 ans se plaignant d'insomnie (définie par des critères préétablis). Ont été exclues, les études concernant des patients souffrant d'une affection psychiatrique ou psychique, consommant d'autres médicaments actifs sur le système nerveux central ou présentant un déficit cognitif fonctionnel. Parmi les 120 études identifiées, 24 ont été finalement sélectionnées, incluant un total de

2 417 patients. Vingt-et-une de celles-ci évaluent l'efficacité des benzodiazépines, neuf celle d'une Z-drug, deux celle du chlorméthiazole et une celle d'un antihistaminique. La durée moyenne d'étude atteint seize jours; six études se prolongent au-delà de deux semaines (maximum de neuf semaines).

#### Population étudiée

L'âge moyen des participants dans les différentes études varie de 65 à 81 ans. Dans moins de la moitié des cas, ce sont des personnes non institutionnalisées qui sont concernées.

#### Mesure des résultats

L'efficacité sur le sommeil est mesurée à l'aide de critères subjectifs (suivant l'évaluation du patient): qualité du sommeil (profondeur du sommeil), durée totale de sommeil, délai ou facilité d'endormissement, nombre de réveils. Les effets indésirables sont regroupés en effets cognitifs (perte de mémoire, confusion, désorientation), effets psychomoteurs (vertiges, perte d'équilibre, chutes), déséquilibre, effet résiduel («gueule de bois» matinale) et état fonctionnel matinal (sédation). Les effets ont été sommés pour l'ensemble des hypnotiques et, séparément, pour les benzodiazépines.

#### Résultats

##### Qualité du sommeil

Quatre études (n=1 072) ont évalué «l'amélioration de la qualité du sommeil» versus «pas d'amélioration» ou «détérioration»: NST 13 (IC à 95% de 6,7 à 62,9). Pour améliorer le sommeil chez un patient en plus, treize doivent prendre un hypnotique. La différence d'ampleur d'effet moyenne sur une échelle de qualité du sommeil est significativement plus importante pour l'ensemble des hypnotiques, et pour les benzodiazépines en particulier, versus placebo. Aucune différence n'est observée entre benzodiazépines et Z-drugs (zolpidem, zopiclone, zalcéplone) (voir tableau).

