

LES PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE DE TYPE 2 ET LES VALEURS FIXÉES POUR LE CHOLESTÉROL DES LDL

Revue et commentaires tirés de la littérature

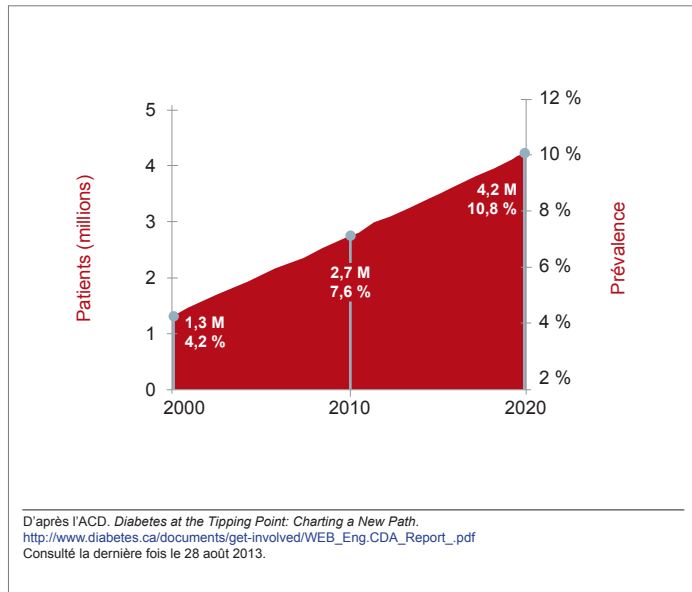
Robert A. Hegele, M.D., FRCPC, FACP, FAHA, FCAHS
Chaire de recherche Martha G. Blackburn sur les maladies
cardiovasculaires et chaire de recherche du Canada
Institut de recherche Robarts
Université Western Ontario
London (Ontario)

Comme le réitère l'Association canadienne du diabète (ACD) dans ses lignes directrices de 2013, la concentration visée pour le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2) est de 2,0 mmol/L, pas plus¹. En effet, les valeurs strictement préconisées chez les patients très vulnérables, quoique indemnes de DT2, y compris ceux ayant déjà subi un accident cardiovasculaire, s'appliquent également aux patients atteints de DT2, même si la plupart du temps ce paramètre est peu majoré chez ces derniers^{2,3}. Le traitement généralement utilisé en première intention pour abaisser la concentration de cholestérol des LDL jusqu'à la valeur cible chez ces patients, est un inhibiteur de la HMG CoA réductase (statine). Les agents employés en deuxième intention — comme adjuvants ou en remplacement des statines pour cause d'intolérance — sont énumérés par ordre alphabétique dans les lignes directrices de l'ACD. Ce sont les chélateurs des acides biliaires, les fibrates, les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol et les préparations à base de niacine. Tous ces agents comportent des avantages et des inconvénients qui leur sont propres. Les agents hypolipémiants employés en deuxième intention peuvent aider les patients atteints de DT2 à atteindre la valeur qui leur a été fixée pour le cholestérol des LDL, dans la mesure où leur utilisation est personnalisée en fonction des bienfaits escomptés au vu de leurs propriétés thérapeutiques.

Contexte

Dans la plupart des pays industrialisés, dont le Canada, l'incidence et la prévalence du diabète (de type 2, surtout) ont grimpé en flèche en raison, notamment, du taux croissant d'obésité jumelé au vieillissement de la population (Figure 1)⁴. Comparativement aux personnes indemnes de DT2, les patients aux prises avec cette maladie risquent deux fois plus de subir un accident cardiovasculaire majeur, tel que l'infarctus du myocarde (IM) ou l'accident vasculaire cérébral (AVC)⁵. Étant donné que les maladies cardiovasculaires (MCV) sont de loin la principale cause de décès chez les patients atteints de DT2⁶ et que les prévisions sur l'incidence de cette maladie ne cessent de s'assombrir, il est impératif d'intervenir énergiquement sur les facteurs de risque de MCV de cette population.

FIGURE 1 | Le diabète au Canada : de 2000 à 2020



Les réductions marquées du risque de MCV obtenues chez les patients atteints de DT2 qui réussissent à atteindre les concentrations de cholestérol des LDL cibles se comparent à celles observées dans d'autres populations très vulnérables. À preuve, une méta-analyse des données colligées chez plus de 170 000 participants à 26 essais à répartition aléatoire ayant porté sur des traitements hypolipémiants a révélé que chaque diminution de 1,0 mmol/L du taux de cholestérol des LDL était associée à une baisse de 21 % environ des incidents cardiovasculaires, indépendamment du niveau de risque et du taux de cholestérol des LDL enregistrés au début de l'essai⁷. Or chez les patients atteints de DT2, la réduction du taux de cholestérol des LDL pourrait permettre d'abaisser encore plus le risque de MCV. Par exemple, lors de l'essai CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), le premier essai ayant expressément

porté sur l'utilisation de statines chez des patients aux prises avec le DT2, l'atorvastatine à 10 mg a permis de faire baisser le taux de cholestérol des LDL de 3,1 mmol/L (valeur moyenne au début de l'étude) à 2,0 mmol/L, et de réduire le nombre d'incidents cardiovasculaires de 37 %⁸.

En outre, l'analyse des sous-groupes effectuée après stratification des sujets en fonction du taux de cholestérol des LDL enregistré au début de l'étude a systématiquement permis de faire un rapprochement entre les réductions relatives du risque de MCV et les baisses de ce paramètre, peu importe la valeur enregistrée au début de l'étude⁹. La Société canadienne de cardiologie (SCC) et l'Association canadienne du diabète (ACD) sont donc sur la même longueur d'onde pour ce qui est du taux de cholestérol des LDL qu'elles préconisent chez les patients atteints de DT2 (2,0 mmol/L ou moins; lorsque cette donnée n'est pas rapportée ou inaccessible, les valeurs maximales visées pour le cholestérol non HDL et l'apolipoprotéine B sont de 2,6 mmol/L et de 0,8 g/L)^{1,3}. La dernière version des lignes directrices comporte une précision importante : tout patient diabétique, peu importe le type de diabète dont il est atteint, est considéré comme très vulnérable si : 1) l'apparition de sa maladie remonte à 15 ans au moins; ou 2) s'il est âgé de 40 ans ou plus. De nouvelles données semblent indiquer que la réduction des taux de cholestérol des LDL sous le seuil des 2,0 mmol/L pourrait apporter des bienfaits supplémentaires⁷. Nous devrions être fixés à ce propos lors de la publication prochaine des études concernées. Cependant, même avec les valeurs cibles actuelles, il

Lors d'une enquête réalisée en 2011 au Canada et en Europe, un peu plus de 40 % des 22 000 sujets diabétiques non hospitalisés et traités par des statines n'avaient pas atteint les valeurs cibles du LDL cholestérol.

reste un important besoin à satisfaire pour de nombreux Canadiens atteints de DT2. Il est en effet ressorti d'une enquête réalisée en 2011 au Canada et en Europe qu'un peu plus de 40 % des 22 000 sujets diabétiques non hospitalisés traités par des statines n'avaient pas atteint leur valeur cible pour le cholestérol des LDL¹⁰. Cette situation commande le recours à des traitements plus musclés et la mise à disposition d'un plus large éventail d'options thérapeutiques pour les patients atteints de DT2 particulièrement exposés aux MCV.

Les statines et les traitements adjuvants

À l'instar des autres types de patients, les personnes aux prises avec le DT2 peuvent atteindre les concentrations cibles de cholestérol des LDL en appliquant une stratégie de réduction du risque de MCV

TABLEAU 1 | Facteurs à prendre en considération dans le traitement des dyslipidémies : les agents hypolipémiants de rechange

Classe de médicaments Dénomination commune	Effets principaux	Autres facteurs à prendre en considération
Chélateurs des acides biliaires <ul style="list-style-type: none"> • Cholestyramine (résine) • Colésévélam • Chlorhydrate de colestipol 	<ul style="list-style-type: none"> • Abaissent les concentrations de cholestérol des LDL 	<ul style="list-style-type: none"> • Présentent une intolérabilité gastro-intestinale qui s'aggrave en proportion de la dose. • Peuvent augmenter la triglycéridémie. • Le colésévélam abaisse les taux d'HbA_{1c}.
Inhibiteur de l'absorption du cholestérol <ul style="list-style-type: none"> • Ézétimibe 	<ul style="list-style-type: none"> • Abaisse les concentrations de cholestérol des LDL 	<ul style="list-style-type: none"> • Moins efficace en monothérapie que les statines • Efficace lorsqu'il est utilisé en association avec une statine pour abaisser davantage les concentrations de cholestérol des LDL^a
Fibrates <ul style="list-style-type: none"> • Bézafibrate • Fénofibrate • Gemfibrozil 	<ul style="list-style-type: none"> • Abaissent la triglycéridémie. • Effet variable sur le cholestérol des LDL • Effet extrêmement variable sur le cholestérol des HDL (plus efficaces pour majorer les concentrations de cholestérol des HDL si, au départ, la triglycéridémie est élevée) 	<ul style="list-style-type: none"> • Peuvent faire grimper la créatininémie et l'homocystéinémie; cela dit, le traitement prolongé par le fénofibrate a été relié à des effets favorables sur la fonction rénale^b. • Il ne faut pas utiliser le gemfibrozil et une statine en concomitance en raison du risque de myopathie et de rhabdomyolyse^c.
Niacine <ul style="list-style-type: none"> • Niacine à libération prolongée • Niacine à libération immédiate (version générique, délivrée sans ordonnance) • Niacine à longue durée d'action (par ex., sans bouffées congestives; version générique, délivrée sans ordonnance) : déconseillée 	<ul style="list-style-type: none"> • Majore les concentrations de cholestérol des HDL • Abaisse la triglycéridémie • Abaisse les concentrations de cholestérol des LDL 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut perturber l'équilibre glycémique, en proportion de la dose. • Les préparations à libération prolongée sont dotées d'une efficacité similaire à celle des préparations à libération immédiate, mais sont mieux tolérées. • Les préparations à longue durée d'action ne doivent pas être employées en raison d'une hausse du risque d'hépatotoxicité et de leur efficacité inférieure^d.

^a LEITER, L. A., *et al. Diabetes Obes Metab*, vol. 13, 2011, p. 615-628. ^b DAVIS, T. M. E., *et al. Diabetologia*, vol. 54, 2011, p. 280-290. ^c ROSENSTOCK, J., *et al. Diabetes Care*, vol. 24, 2001, p. 631-636. ^d MCKENNEY, J. *Arch Intern Med*, vol. 164, 2004, p. 697-705.

D'après MANCINI, G. B. John, *et al. Can J Diabetes*, vol. 37 (suppl. 1), 2013, p. S110-S116.

multidimensionnelle. La correction des habitudes de vie, par l'adoption d'une alimentation saine, le maintien d'un poids santé et l'exercice par exemple, est le fondement du traitement du DT2, mais elle n'a que peu d'effet dans l'immédiat sur les concentrations de cholestérol des LDL¹¹. Or, de tous les agents pharmacologiques, ce sont les statines qui permettent d'obtenir les diminutions relatives les plus marquées. Leur apport dans la prise en charge des MCV est certes positif, mais il demeure que certains patients ne les tolèrent pas ou ne parviennent pas à atteindre les valeurs cibles, même en prenant des doses appropriées. Bien que les statines provoquent rarement des effets indésirables graves¹², des études réalisées dans la collectivité donnent à penser que de 10 à 15 % des patients éprouvent des symptômes musculaires inconfortables apparemment proportionnels à la dose¹³. Les autres agents hypolipémiants énumérés dans les lignes directrices de 2013 publiées par l'ACD (Tableau 1) peuvent non seulement jouer un rôle prépondérant dans la prise en charge des MCV chez les patients qui ne tolèrent pas les statines, mais ils peuvent également, permettre à certains d'entre eux de poursuivre leur traitement par une statine s'ils supportent mieux une dose plus faible et, du coup, d'atteindre les concentrations cibles de cholestérol des LDL.

Les chélateurs des acides biliaires méritent une attention bien spéciale lorsqu'il s'agit d'abaisser la concentration de cholestérol des LDL, surtout chez les patients atteints de DT2. En effet, avant l'arrivée des statines, il était courant d'utiliser ces agents à cette fin et dans la prise en charge des risques de MCV. Ils ont également été parmi

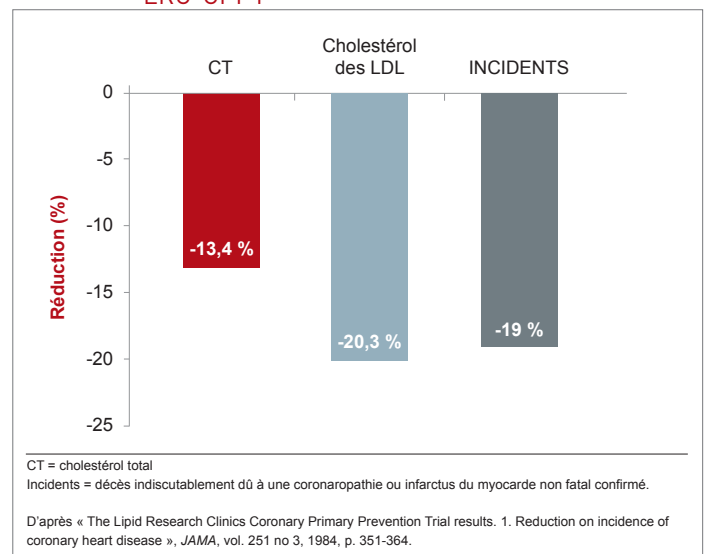
FIGURE 2 | Réduction des incidents obtenue avec un chélateur des acides biliaires au cours de l'essai LRC-CPPT


FIGURE 3 | Variation moyenne significative des taux d'HbA_{1c} par rapport au début de l'étude consécutivement à l'ajout d'un chélateur des acides biliaries

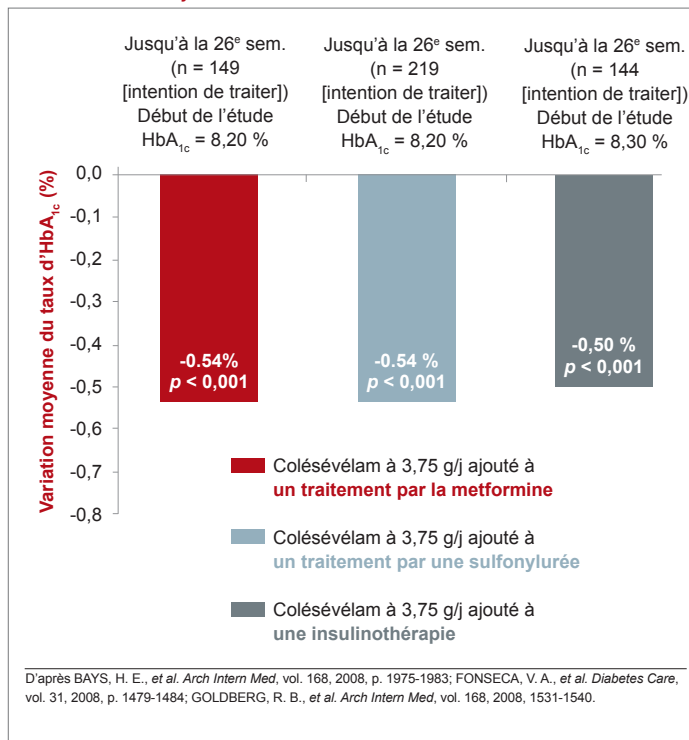
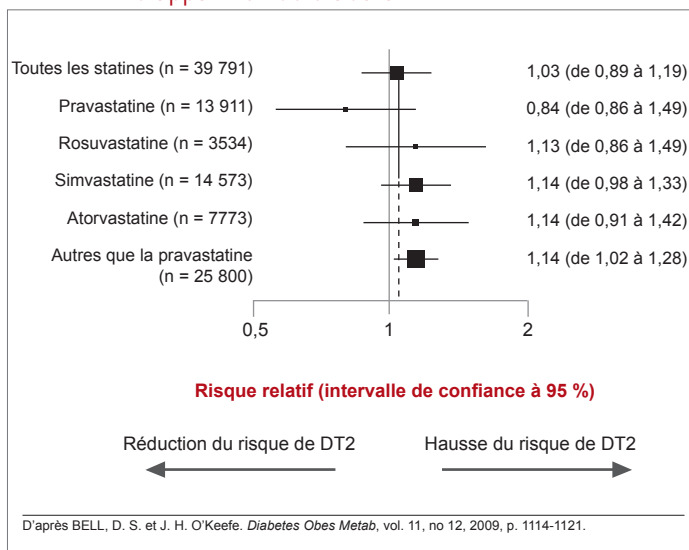


FIGURE 4 | Les statines et la réduction du risque relatif d'apparition du diabète



les premiers hypolipémiants qui aient permis d'abaisser le risque de MCV au cours d'un essai clinique mené avec répartition aléatoire des sujets¹⁴. Cet essai, intitulé *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* (LRC-CPPT), dont les résultats ont été publiés il y a près de 30 ans, a révélé que la cholestyramine, un chélateur des acides biliaries plus ancien, avait permis de réduire les concentrations de cholestérol des LDL de 20 %, le cholestérol total de 13 %, ainsi que le nombre d'IM et de décès d'origine cardiovasculaire de 19 % (Figure 2).

Aucune réduction significative du taux d'incidents n'est ressortie des essais à répartition aléatoire réalisés récemment pendant lesquels d'autres agents de deuxième intention ont été associés à un traitement par une statine déjà amorcé (par exemple, de la niacine aux fins de prévention secondaire dans le cadre des essais AIM-HIGH¹⁵ et HPS2-THRIVE¹⁶, ou du fénofibrate chez des patients atteints de DT2 durant l'essai ACCORD¹⁷), quoique l'association de l'ézétimibe à une statine ait effectivement produit une diminution des manifestations athéroscléreuses majeures chez les sujets présentant des anomalies fonctionnelles rénales¹⁸.

En règle générale, les chélateurs des acides biliaries abaissent les concentrations de cholestérol des LDL de 15 à 20 % environ lorsqu'ils sont administrés en monothérapie aux doses usuelles¹⁹. Or leur mode d'action distinct fait en sorte que lorsqu'ils sont utilisés comme traitement adjuvant à une statine, ils permettent d'obtenir des réductions relatives comparables qui viennent s'ajouter à celle produite par la statine²⁰. Le colésévélam, un chélateur des acides biliaries, offre un avantage supplémentaire aux patients victimes de DT2 : l'amélioration de l'équilibre glycémique. En effet, au cours d'une série d'études comparatives avec placebo, les taux d'HbA_{1c} ont systématiquement été réduits de 0,5 % chez les sujets traités par le colésévélam en association avec de la metformine²¹, une sulfonylurée²², ou de l'insuline (Figure 3) comparativement à ceux qui avaient reçu le placebo jumelé à ces agents²³. Cet effet favorable sur les taux d'HbA_{1c} est particulièrement important compte tenu de l'objectivation récente de l'influence négative, quoique faible, des statines sur plusieurs paramètres d'évaluation de l'équilibre glycémique, dont le taux d'HbA_{1c} et l'apparition du diabète²⁴. Cette légère hausse du risque de perturbation de la glycémie, qui avait d'abord été observée avec la rosuvastatine, semble une caractéristique commune à presque tous les agents de la classe des statines (Figure 4). Elle n'est toutefois pas une raison suffisante pour proscrire l'utilisation des statines vu les bienfaits considérables qu'elles exercent sur les MCV chez les patients atteints de DT2²⁵. La possibilité que le colésévélam permette de prévenir ou de retarder l'apparition du DT2 chez les patients présentant un syndrome métabolique ou une insulino-résistance est certes fascinante, mais elle reste à démontrer²⁶.

Plusieurs des inconvénients potentiels des chélateurs des acides biliaries ont pratiquement été éliminés depuis l'arrivée des comprimés de colésévélam, notamment le goût désagréable des poudres et les diverses étapes nécessaires à leur préparation. Le colésévélam n'est

pas absorbé dans l'intestin, ce qui réduit de beaucoup le risque d'effets indésirables²⁷. Selon les divers rapports, l'incidence des effets indésirables, tels que la constipation et autres manifestations digestives, est habituellement à peine supérieure à celle observée avec un placebo²⁸.

Cela dit, il se peut que les chélateurs des acides biliaires ne soient pas la meilleure solution pour abaisser les concentrations de cholestérol des LDL chez tous les patients atteints de DT2, surtout ceux qui présentent une forme modérée ou grave d'hypertriglycéridémie, soit une triglycéridémie supérieure à 3,0 mmol/L. Comme ces médicaments peuvent entraîner une hausse de la triglycéridémie, d'autres agents tels que les fibrates ou la niacine leur conviendraient probablement mieux. Un de ces hypolipémiants adjuvants, le fénofibrate, présente un intérêt particulier pour les patients atteints de DT2, puisque des données probantes ont récemment démontré que ce médicament permet de raréfier les complications microvasculaires liées à cette maladie, telles que les neuropathies et la rétinopathie^{29,30}, grâce à un effet différent de celui qu'il exerce sur les lipides. Les fibrates abaissent la triglycéridémie chez les patients présentant une hypertriglycéridémie et augmentent la taille des LDL, ce qui, en théorie, permettrait de réduire encore plus le risque de manifestations athéroscléreuses³¹. Si le fénofibrate et le bésafibrate sont généralement bien tolérés lorsqu'ils sont jumelés à une statine, l'emploi du gemfibrozil avec une statine est déconseillé, car le risque de rhabdomyolyse serait alors plus élevé³².

Au-delà du cholestérol des LDL

Hormis celle du cholestérol des LDL, la prise en charge des autres marqueurs lipidiques, telle qu'elle est décrite dans les lignes directrices publiées par l'ACD en 2013, se révèle difficile vu l'insuffisance de données probantes confirmant l'intérêt qu'il y aurait cliniquement parlant à agir expressément sur ces marqueurs et indépendamment du cholestérol des LDL. Un nombre substantiel de données épidémiologiques probantes corrobore l'intérêt clinique des marqueurs lipidiques secondaires que sont le cholestérol des HDL, l'apolipoprotéine A1, la Lp(a), les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et le rapport entre le cholestérol total et le cholestérol des HDL pour évaluer le risque d'incident cardiovasculaire. Toutefois, les données probantes tirées d'études prospectives divergent quant aux répercussions que pourraient avoir les traitements pharmacologiques ciblant ces marqueurs de risque sur l'issue des MCV. Ce sont surtout les résultats décevants obtenus lors de plusieurs essais où les chercheurs ont

tenté des traitements allant au-delà du cholestérol des LDL-C, comme l'essai ACCORD, qui a servi à comparer l'utilisation de la simvastatine allié à du fénofibrate ou à un placebo chez des patients atteints de DT2³³, ainsi que les essais AIM-HIGH et HPS2-THRIVE visant à comparer l'emploi d'une statine associée à de la niacine ou à un placebo chez des sujets très vulnérables, qui expliquent que les chercheurs doivent maintenant recentrer leurs efforts sur la maîtrise des concentrations de cholestérol des LDL (et des biomarqueurs qui y sont apparentés : le cholestérol non HDL et l'apolipoprotéine B) plutôt que sur les autres marqueurs de risque lipidiques.

Les concentrations de cholestérol des LDL chez les patients aux prises avec le DT2 ne sauraient être considérées comme maîtrisées tant qu'elles n'ont pas atteint la valeur visée, soit 2,0 mmol/L ou moins. Évidemment, les autres facteurs de risque majeurs des patients atteints de DT2, tels que l'hypertension et l'hyperglycémie, doivent être pris en charge avec la même rigueur et le même souci de se conformer aux valeurs cibles préconisées dans les lignes directrices canadiennes. Parmi les groupes de patients très vulnérables, les patients victimes de DT2 pourraient particulièrement tirer profit des efforts concertés visant à amener tous les facteurs de risque aux valeurs prescrites, d'autant plus que les effets de ces derniers semblent s'additionner. Faute d'amener leurs patients aux valeurs cibles appuyées par des données factuelles, les médecins pourraient passer à côté d'une occasion d'abaisser le risque d'accidents majeurs.

Résumé

Les MCV sont la principale cause – et de loin – de décès et d'invalidité chez les patients atteints de DT2. Or la prévention de ces maladies passe obligatoirement par la maîtrise musclée de la lipidémie. Les statines étant les agents les plus efficaces à ce chapitre, elles restent les médicaments utilisés en première intention malgré leurs inconvénients. Cela dit, seule une certaine proportion de patients aux prises avec le DT2 réussit à atteindre les valeurs prescrites dans les lignes directrices en prenant uniquement des statines à des doses qu'ils peuvent supporter. Il ne faut pas oublier non plus que ces agents ont parfois des effets contre-productifs sur la glycémie. Or parmi les médicaments pouvant être utilisés comme adjuvants ou en remplacement des statines, les chélateurs des acides biliaires, notamment le colésévélam, pourraient faire en sorte que les patients ayant une triglycéridémie normale aient de meilleures chances d'atteindre durablement les concentrations de cholestérol des LDL préconisées, tout en bénéficiant d'une amélioration de leur taux d'HbA_{1c}. ●

Références

1. Lignes directrices de l'Association canadienne du diabète, 2013. (Consultées le 19 août 2013, sur le site <http://guidelines.diabetes.ca/Browse/Chapter24>.)
2. « Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report », *Circulation*, vol. 106, n° 25, 2002, p. 3143-3421.
3. ANDERSON, T. J., J. Grégoire, R. A. Hegele, *et al.* « 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult », *Can J Cardiol*, vol. 29, n° 2, 2013, p. 151-167.
4. CDA. « Diabetes: Canada at the Tipping Point: Charting a New Path », http://www.diabetes.ca/documents/get-involved/WEB_Eng_CDA_Report_.pdf. Consulté la dernière fois le 28 août 2013.
5. ALMDAL, T., H. Scharling, J. S. Jensen et H. Vestergaard. « The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up », *Arch Intern Med*, vol. 164, n° 13, 2004, p. 1422-1426.
6. ROGLIC, G., N. Unwin, P. H. Bennett, *et al.* « The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000 », *Diabetes Care*, vol. 28, n° 9, 2005, p. 2130-2135.
7. BAIGENT, C., L. Blackwell, J. Emberson, *et al.* « Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials », *Lancet*, vol. 376, n° 9753, 2010, p. 1670-1681.
8. COLHOUN, H. M., D. J. Betteridge, P. N. Durrington, *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*, vol. 364, n° 9435, 2004, p. 685-696.
9. COLLINS, R., J. Armitage, S. Parish, P. Sleight et R. Peto. « MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial », *Lancet*, vol. 361, n° 9374, 2003, p. 2005-2016.
10. LEITER, L. A., P. Lundman, P. M. da Silva, H. Drexel, C. Junger et A. K. Gitt. « Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study », *Diabet Med*, vol. 28, n° 11, 2011, p. 1343-1351.
11. REES, K., M. Dyakova, K. Ward, M. Thorogood et E. Brunner. « Dietary advice for reducing cardiovascular risk », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 3, 2013, CD002128.
12. DAVIDSON, M. H., J. A. Clark, L. M. Glass et A. Kanumalla. « Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system », *Am J Cardiol*, vol. 97, n° 8A, 2006, p. 32C-43C.
13. BRUCKERT, E., G. Hayem, S. Dejager, C. Yau et B. Begaud. « Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study », *Cardiovasc Drugs Ther*, vol. 19, n° 6, 2005, p. 403-414.
14. « The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease », *JAMA*, vol. 251, n° 3, 1984, p. 351-364.
15. AIM-HIGH INVESTIGATORS. « Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy », *N Engl J Med*, vol. 365, 2011, p. 2255-2267.
16. HPS2-THRIVE COLLABORATIVE GROUP. « HSP2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25,673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment », *Eur Heart J*, vol. 34, 2013, p. 1279-1291.
17. ACCORD STUDY GROUP. « Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus », *N Engl J Med*, vol. 362, 2010, p. 1563-1574.
18. Baigent, C., M. J. Landray, C. Reith, *et al.* « The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial », *Lancet*, vol. 377, n° 9784, 2011, p. 2181-2192.
19. CORSINI, A., E. Windler et M. Farnier. « Colesevelam hydrochloride: usefulness of a specifically engineered bile acid sequestrant for lowering LDL-cholesterol », *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, vol. 16, n° 1, 2009, p. 1-9.
20. HUNNINGHAKE, D., W. Insull, fils., P. Toth, D. Davidson, J. M. Donovan et S. K. Burke. « Coadministration of colesvelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively », *Atherosclerosis*, vol. 158, n° 2, 2001, p. 407-416.
21. BAYS, H. E., R. B. Goldberg, K. E. Truitt et M. R. Jones. « Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: glucose and lipid effects », *Arch Intern Med*, vol. 168, n° 18, 2008, p. 1975-1983.
22. FONSECA, V. A., J. Rosenstock, A.C. Wang, K. E. Truitt et M.R. Jones. « Colesevelam HCl improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on sulfonylurea-based therapy », *Diabetes Care*, vol. 31, n° 8, 2008, p. 1479-1484.
23. GOLDBERG, R. B., V. A. Fonseca, K. E. Truitt et M.R. Jones. « Efficacy and safety of colesvelam in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control receiving insulin-based therapy », *Arch Intern Med*, vol. 168, n° 14, 2008, p. 1531-1540.
24. SATTAR, N., D. Preiss, H. M. Murray, *et al.* « Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials », *Lancet*, vol. 375, n° 9716, 2010, p. 735-742.
25. BELL, D. S. et J. H. O'Keefe. « Rediscovering bile acid sequestrants », *Diabetes Obes Metab*, vol. 11, n° 12, 2009, p. 1114-1121.
26. STAELS, B. et F. Kuipers. « Bile acid sequestrants and the treatment of type 2 diabetes mellitus », *Drugs*, vol. 67, n° 10, 2007, p. 1383-1392.
27. BAYS, H. et P. H. Jones. « Colesevelam hydrochloride: reducing atherosclerotic coronary heart disease risk factors », *Vasc Health Risk Manag*, vol. 3, n° 5, 2007, p. 733-742.
28. BAYS, H. et R. B. Goldberg. « The 'forgotten' bile acid sequestrants: is now a good time to remember? », *Am J Ther*, vol. 14, n° 6, 2007, p. 567-580.
29. DAVIS, T. M., R. Ting, J. D. Best, *et al.* « Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study », *Diabetologia*, vol. 54, n° 2, 2011, p. 280-290.
30. CHEW, E. Y., W. T. Ambrosius, M. D. Davis, *et al.* « Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, vol. 363, n° 3, 2010, p. 233-244.
31. VAKKILAINEN, J., G. Steiner, J. C. Ansquer, H. Perttunen-Nio et M. R. Taskinen. « Fenofibrate lowers plasma triglycerides and increases LDL particle diameter in subjects with type 2 diabetes », *Diabetes Care*, vol. 25, n° 3, 2002, p. 627-628.
32. GENEST, J., R. McPherson, J. Frohlich, *et al.* « 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations », *Can J Cardiol*, vol. 25, n° 10, 2009, p. 567-579.
33. GINSBERG, H. N., M. B. Elam, L. C. Lovato, *et al.* « Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus », *N Engl J Med*, vol. 362, n° 17, 2010, p. 1563-1574.

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto Inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto Inc. © 2013. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}