

STRATÉGIES
DE LUTTE
CONTRE LES
DYSLIPIDÉMIES —
SORTIR DU
CADRE DES
STATINES

Comblers les lacunes en matière
de soins pour atteindre les objectifs
définis dans les lignes directrices

Jacques Genest, M.D., FRCP(C)

Hôpital Royal Victoria
Montréal (Québec)

Les chélateurs des acides biliaires :
à la redécouverte de solutions de
rechange aux statines

Robert A. Hegele, M.D., FRCP(C), FACP

Université Western Ontario
London (Ontario)

Les enjeux particuliers des
dyslipidémies chez les patients
atteints de diabète de type 2

Vincent Woo, M.D., FRCP(C)

Université du Manitoba
Winnipeg (Manitoba)

NE PAS DISTRIBUER

STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LES DYSLIPIDÉMIES — SORTIR DU CADRE DES STATINES

Comblar les lacunes en matière de soins pour atteindre les objectifs définis dans les lignes directrices

Jacques Genest, M.D., FRCP(C)

Professeur de médecine

Division de médecine expérimentale

Faculté de médecine de l'université McGill

Montréal (Québec)

Les chélateurs des acides biliaires : à la redécouverte de solutions de rechange aux statines

Robert A. Hegele, M.D., FRCP(C), FACP

Institut de recherche Robarts

Université Western Ontario

London (Ontario)

Les enjeux particuliers des dyslipidémies chez les patients atteints de diabète de type 2

Vincent Woo, M.D., FRCP(C)

Section d'endocrinologie et de métabolisme

Centre des sciences de la santé

Université du Manitoba

Winnipeg (Manitoba)

Balayez le code QR pour avoir accès instantanément à cette synthèse clinique et aux diapositives, ou visitez www.TheMedicalXchange.com

The Medical XChange^{MC} offre des activités de formation médicale continue aux professionnels de la santé. Nos services comprennent, entre autres, des programmes de FMC en ligne, des articles publiés dans des revues médicales évaluées par des comités de lecture, ainsi que des actualités médicales issues de conférences données dans le cadre de congrès scientifiques agréés tenus partout dans le monde.

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 cette synthèse clinique a été rendue possible grâce au soutien de Valeant Canada 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. © 2012. Tous droits réservés.



NE PAS DISTRIBUER
Directeur scientifique invité

Jacques Genest, M.D., FRCP(C)

Professeur, Faculté de médecine, Université McGill
Titulaire de la Chaire de médecine Novartis/McGill
Directeur scientifique du Centre de médecine novatrice
Centre universitaire de santé McGill / Hôpital Royal Victoria
Montréal (Québec)

STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LES DYSLIPIDÉMIES —
SORTIR DU CADRE DES STATINES

Comblar les lacunes en matière de soins pour atteindre les objectifs définis dans les lignes directrices

Au cours des 20 dernières années, la série d'essais multicentriques ayant servi à comparer des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) à un placebo a joué un rôle déterminant en démontrant que la réduction des concentrations sériques de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) permettait d'obtenir une diminution substantielle du risque d'accident cardiovasculaire. Au fur et à mesure que s'accumulaient les données probantes issues d'essais de grande envergure établissant un parallèle entre une réduction plus marquée du risque relatif et une diminution relative plus prononcée des taux de cholestérol des LDL, les valeurs cibles préconisées dans les lignes directrices sont devenues de plus en plus ambitieuses. Ces études ont fait en sorte qu'il peut être difficile d'atteindre les valeurs cibles actuelles avec des statines seulement, notamment chez les patients les plus vulnérables, ceux qui risquent le plus de subir un accident cardiovasculaire. Bien que les statines soient généralement sûres, force est de constater que plus la dose utilisée augmente, plus la proportion de patients qui ne les tolèrent pas augmente aussi. Le déficit thérapeutique provoqué par une réaction insatisfaisante ou l'intolérance aux statines rend les patients vulnérables aux accidents pourtant évitables. Il convient donc de sortir du cadre des statines pour examiner les stratégies qui permettraient aux patients de réaliser les objectifs de leur traitement.

NE PAS DISTRIBUER

Objectifs thérapeutiques :

le déficit thérapeutique se creuse

Chez les patients exposés aux accidents cardiovasculaires, la moindre réduction supplémentaire du taux de cholestérol des LDL atteignable avec les traitements actuels permettrait de réduire encore plus le risque à ce chapitre. Plusieurs grandes études (par ex., les études PROVE-IT¹, TNT², SEARCH³ et IDEAL⁴) ont en effet permis de constater qu'une réduction plus énergique du taux de cholestérol des LDL⁶ conférait une meilleure protection contre les accidents cardiovasculaires qu'une autre qui l'était moins. Ces études, ainsi que d'autres, ont également confirmé que l'obtention de concentrations faibles de cholestérol des LDL est inoffensive. Lors de l'essai TNT, qui a démontré de manière saisissante le principe voulant que « moins, c'est mieux » chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire déclarée, les chercheurs ont constaté un lien de proportionnalité constant entre la faiblesse des taux de cholestérol des LDL et une fréquence peu élevée d'incidents cardiovasculaires, et ce, dans toutes les strates de l'essai, même dans la plus faible (< 1,03 mmol/L) qu'ils aient évaluée⁵. Bien que seulement 11 % des participants à cet essai aient obtenu un taux de cholestérol des LDL aussi bas et que la réduction du risque relatif chez les patients appartenant à la strate suivante, soit celle des sujets ayant atteint un taux situé entre 1,03 et 1,55 mmol/L, n'ait pas franchi le seuil de la signification statistique, il n'en demeure pas moins que la pente illustrant la corrélation entre le taux de cholestérol des LDL et le risque est restée constante. En outre, rien n'a laissé entrevoir une multiplication des effets indésirables qui aurait pu être corrélée à la réduction des taux de cholestérol des LDL. Au cours d'une métaanalyse de 14 essais ayant porté sur des traitements hypocholestérolémiantes réalisés chez 18 686 patients atteints de diabète, les chercheurs (*Cholesterol Treatment Trialists*) ont noté que chaque réduction de 1 mmol/L se traduisait par une baisse proportionnelle significative de 21 % des accidents vasculaires graves⁶.

De telles données se retrouvent dans les lignes directrices récemment actualisées par la Société canadienne de cardiologie (SCC), celle-ci préconisant des valeurs cibles ambitieuses pour les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire déclarée et pour ceux qui sont modérément exposés à un premier accident cardiovasculaire⁷. La concentration de cholestérol des LDL à viser chez tous les patients extrêmement exposés est de 2,0 mmol/L ou moins, ou encore une réduction de 50 % par rapport à la valeur de départ. Ces valeurs cibles conviennent également aux patients présentant un risque intermédiaire dans la mesure où leur concentration de cholestérol des LDL est, au départ, égale ou supérieure à 3,5 mmol/L. Advenant qu'elle soit inférieure à 3,5 mmol/L, il faut viser les mêmes valeurs cibles dans les cas où la concentration d'apolipoprotéine B s'élève à 1,2 g/L

au moins ou lorsque la cholestérolémie non HDL se chiffre à 4,3 mmol/L ou plus. L'instauration d'un traitement hypolipémiant chez les patients peu exposés se justifie dès que leur concentration de cholestérol des LDL atteint le cap de 5,0 mmol/L ou le franchit. Font exception à cette règle les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, qui doivent être traités, quelle que soit leur concentration de cholestérol des LDL. Les données probantes venant appuyer le recours à un traitement hypolipémiant même chez les patients peu exposés sont tirées, entre autres, d'une métaanalyse⁸ réalisée par ces mêmes chercheurs (*Cholesterol Treatment Trialists*) et ayant porté cette fois-ci sur 27 essais effectués avec des statines. Pour les besoins de leur analyse, ces chercheurs ont stratifié les patients en fonction de leur risque à 5 ans d'accident cardiovasculaire grave. Or ils ont constaté une réduction significative de ce risque dans toutes les strates, y compris celle où le risque était inférieur à 10 % selon les estimations. Lors de l'essai JUPITER, pour lequel étaient recrutés des patients autrement en santé, mais présentant des taux élevés de protéine C-réactive (CRP), signes d'un risque cardiovasculaire élevé, les réductions médianes des concentrations de cholestérol des LDL se sont accompagnées de diminutions significatives du risque de nature cardiovasculaire, même si ces concentrations devaient être d'emblée inférieures à 3,35 mmol/L (Tableau 1)⁹.

TABLEAU 1 | Résumé des lignes directrices de 2012 de la SCC sur les objectifs thérapeutiques

Niveau de risque	Amorcer le traitement si	Objectif principal : concentration de cholestérol des LDL	Autre cible
Élevé	Envisager de traiter tous les patients (haut, élevé)	Taux de cholestérol des LDL ≤ 2 mmol/L ou diminution de 50 % (haut, élevé)	Taux d'Apo B ≤ 0,8 g/L Cholestérolémie non HDL ≤ 2,6 mmol/L (haut, modéré)
Intermédiaire	Cholestérol des LDL : ≥ 3,5 mmol/L (haut, modéré) Envisager de traiter si la concentration d'Apo B ≥ 1,2 g/L ou si la cholestérolémie non HDL ≥ 4,3 mmol/L (conditionnel, modéré)	Taux de cholestérol des LDL ≤ 2 mmol/L ou diminution de 50 % (haut, élevé)	Taux d'Apo B ≤ 0,8 mg/L Cholestérolémie non HDL : ≤ 2,6 mmol/L (conditionnel, modéré)
Faible*	Taux de cholestérol des LDL : ≥ 5,0 mmol/L Hypercholestérolémie familiale (haut, modéré)	Baisse de 50 % du taux de cholestérol des LDL (haut, modéré)	

* Pour les patients dont le risque à 5 ans d'accident cardiovasculaire se situe entre 6 et 9 %, envisager de calculer leur score de Framingham tous les ans et de discuter avec eux du rapport entre les risques et les bienfaits de la pharmacothérapie dans les cas où la concentration de cholestérol des LDL est faible.

Adapté de ANDERSON, T. J., *et al.* Tel qu'il a été présenté dans le cadre du congrès de la Société canadienne de cardiologie (CCC) de 2012

Même si les statines ont été pour beaucoup dans la démonstration du grand intérêt que présente la réduction intensive de la lipidémie et même si elles demeurent le mode de traitement privilégié,

NE PAS DISTRIBUER

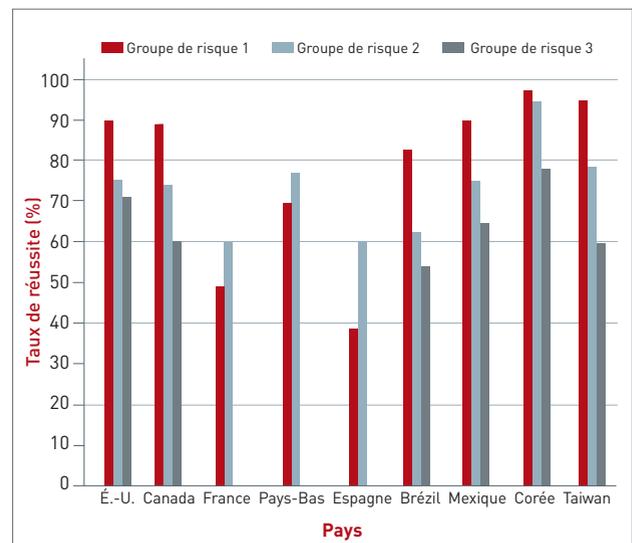
les bienfaits que les patients en tirent semblent essentiellement liés à l'ampleur de la diminution des concentrations de cholestérol des LDL et pourraient être indépendants de la stratégie appliquée pour atteindre les valeurs cibles. Par exemple, dans la métaanalyse mentionnée précédemment, les chercheurs ont établi des corrélations entre la baisse du cholestérol des LDL et la réduction du risque d'accident cardiovasculaire dans tous les groupes de sujets, sans égard au traitement administré. Si la grande majorité des données établissant un lien entre la réduction des taux de cholestérol des LDL et la diminution du risque de maladie cardiovasculaire est tirée d'études prospectives réalisées avec des statines, d'autres séries de données, y compris celles issues d'études épidémiologiques¹⁰ portent maintenant à croire que l'obtention de taux faibles de ce type de cholestérol protège contre ces maladies, peu importe le moyen pris pour y parvenir. C'est pourquoi la plupart des lignes directrices, dont celles émises par la SCC, recommandent des valeurs cibles en faisant abstraction de la stratégie thérapeutique appliquée, mais en précisant tout de même qu'à la lumière des données probantes accumulées, les statines constituent les agents à privilégier en première intention. Même si la correction du mode de vie, par exemple l'adoption d'une alimentation à faible teneur en cholestérol et la pratique d'activités physiques, peut exercer des effets protecteurs indépendamment de la réduction de la lipidémie, diverses options pharmacologiques, telles que les chélateurs des acides biliaries, les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol et les fibrates, sont également recommandées pour atteindre les valeurs cibles, là où la correction des habitudes de vie et les statines ont échoué. Ces solutions de rechange sont indispensables pour les patients intolérants aux statines.

Les obstacles à l'atteinte des objectifs thérapeutiques

Les enquêtes servant à évaluer la proportion de patients qui suivent des traitements hypolipémiants et qui réussissent à atteindre leurs valeurs cibles pour le cholestérol des LDL rendent compte des objectifs thérapeutiques de plus en plus ambitieux par rapport au risque couru, ce qui explique que le pourcentage de patients qui ne parviennent pas à atteindre leur objectif thérapeutique soit plus élevé chez les patients très exposés que chez ceux qui le sont peu. Par exemple, une enquête internationale réalisée dans neuf pays, dont le Canada, a révélé que le pourcentage de patients qui avaient atteint l'objectif prôné dans les lignes directrices portant sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie, se chiffrait à 86 % chez les patients peu exposés, à 74 % chez ceux qui l'étaient modérément et à 67 % chez ceux qui l'étaient énormément¹¹. Au Canada, le pourcentage global de patients ayant atteint leur valeur cible s'est révélé inférieur au taux de réussite médian (67,3 % versus

73 %), ce qui plaçait notre pays au cinquième rang, soit loin derrière la Corée (83,5 %), mais devant l'Espagne (47,4 %; Figure 1). Cela dit, les auteurs ont constaté que le taux global de maîtrise de la cholestérolémie avait grimpé considérablement depuis une enquête similaire dont les résultats ont été publiés en 2000, et ce, malgré des valeurs cibles plus ambitieuses¹².

FIGURE 1 | Proportion de patients de chaque pays, qui atteignent leur valeur cible pour le cholestérol des LDL



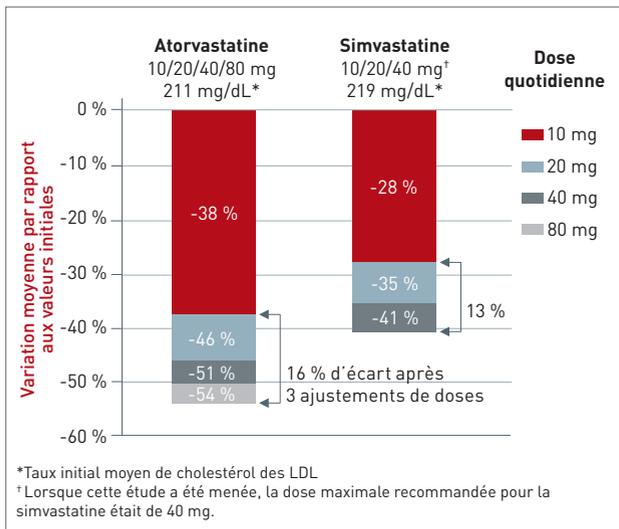
D'après WATERS, D., et al. *Circulation*, vol. 120, 2009, p. 28-34.

Les valeurs cibles plus ambitieuses ne peuvent à elles seules expliquer les taux de réussite plus bas obtenus chez les patients plus vulnérables. Au Canada, la valeur cible fixée pour les patients dont le risque est modéré ou élevé est la même. Chez beaucoup de patients considérés très vulnérables (risque à 10 ans supérieur à 20 % selon les estimations) en raison de leur score de Framingham, il est plus difficile de ramener le taux élevé de cholestérol des LDL à l'intérieur des limites recherchées au moyen d'un traitement reposant uniquement sur l'utilisation de doses types d'une statine. Bien que l'effet réducteur d'un milligramme d'une statine donnée sur le cholestérol des LDL puisse être différent de celui produit avec la même quantité d'une autre statine, il faut savoir que la dose la plus faible recommandée pour chacun des agents de cette classe est suffisante pour obtenir leur effet hypolipémiant le plus marqué (Figure 2)¹³. L'utilisation de doses plus élevées ne se traduit pas par une baisse beaucoup plus prononcée de la concentration de cholestérol des LDL, la moyenne étant de 5 à 7 % chaque fois que la dose est multipliée par deux. Pour ce qui est des patients très exposés dont le taux de cholestérol des LDL est élevé au départ, il est possible que même administrées à doses fortes, les statines ne suffisent pas à amener ce taux à la valeur visée.

Même s'il est possible de majorer suffisamment les doses de statines pour atteindre les valeurs visées pour le taux de cholestérol des LDL, plusieurs

NE PAS DISTRIBUER

FIGURE 2 | L'effet réducteur exercé par les statines sur le taux de cholestérol des LDL est majoritairement obtenu aux doses les plus faibles de ces médicaments



D'après Jones, P. et al. *Am J Cardiol*, vol. 81, 1998, p. 582-587.

obstacles subsistent. Plusieurs initiatives ont été tentées, dont une au Canada¹⁴, pour repérer les patients ayant besoin de doses d'attaque plus élevées et, partant, accélérer le processus d'ajustement de la dose. Autre obstacle : plus la dose est forte, plus le risque d'effets indésirables est élevé¹⁵. Selon les estimations, de 10 à 15 % des patients suivant un traitement chronique à base de statines éprouveraient des symptômes musculaires sous une forme ou une autre¹⁶. Or la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis a exigé que la monographie de certaines statines comporte un encadré mettant les médecins en garde contre le risque de myopathie grave lorsque ces médicaments sont employés aux doses les plus fortes. C'est ce qui explique que voulant éviter de tels problèmes, beaucoup de médecins sont réticents à augmenter la dose d'une statine au-delà de la dose modérée même si les patients n'atteignent pas la valeur désirée.

L'intolérance aux statines est généralement décrite en termes relatifs. Les contre-indications absolues à l'utilisation de ces médicaments, telles que l'hépatotoxicité et la rhabdomyolyse, sont rares¹⁷. En outre, il est difficile d'estimer la prévalence de la myalgie dans le cadre de l'emploi systématique des statines. D'après les sondages et les études de pharmacovigilance effectués auprès des patients, l'incidence des myopathies serait plus faible en réalité que celle rapportée dans les essais cliniques¹⁸, ce qui porte à croire que lorsque les patients sont questionnés à propos d'effets indésirables précis, l'incidence de bon nombre de ces doléances n'est pas réellement importante. Il n'en demeure pas moins que les effets indésirables peuvent nuire à la fidélité au traitement même lorsqu'ils sont bénins. Définissant cette dernière comme la prise de plus de 80 % des

doses de médicaments, des chercheurs canadiens ont constaté qu'au bout d'un an de traitement, elle est de 50 % environ au pays¹⁹. Or une mauvaise fidélité au traitement s'accompagne logiquement d'une hausse du risque d'accident cardiovasculaire²⁰. De plus, les effets indésirables étant proportionnels à la dose administrée, l'utilisation des doses les plus élevées pour atteindre les valeurs cibles pourrait nuire à la fidélité au traitement et priver les patients des bienfaits qu'ils pourraient tirer de l'atteinte des valeurs cibles recommandées.

Stratégies pour atteindre les valeurs cibles fixées pour le cholestérol des LDL

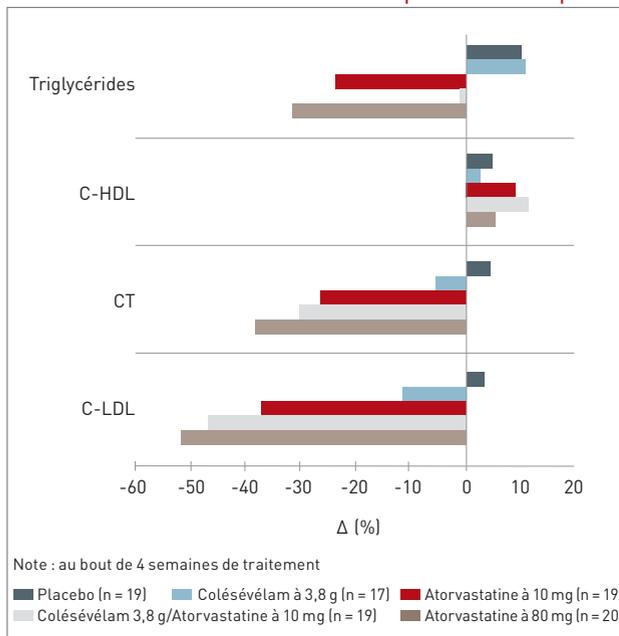
L'atteinte des valeurs cibles fixées pour le cholestérol des LDL n'est pratiquement jamais le seul objectif thérapeutique chez les patients exposés aux accidents cardiovasculaires. Les statines sont le fondement des traitements pharmacologiques prescrits en première intention chez les personnes ayant un taux de cholestérol des LDL élevé, mais elles ne constituent pas la première étape du traitement. Bien que les cliniciens s'attardent peu sur la correction des habitudes de vie en raison de la résistance que démontrent les patients devant de tels changements, la pratique régulière d'activités physiques et l'adoption d'une alimentation saine peuvent exercer des bienfaits importants sur les facteurs de risque cardiovasculaire²¹, tout en abaissant les taux de cholestérol des LDL et en améliorant ceux des autres fractions lipidiques²². Il faut absolument insister sur la correction des habitudes de vie et veiller à ce qu'elle soit apportée, même dans les cas où les statines employées en monothérapie sont bien tolérées et permettent d'atteindre les valeurs cibles fixées pour le cholestérol des LDL.

Dans les lignes directrices de la SCC, les statines sont préconisées en première intention pour le traitement des taux élevés de cholestérol des LDL parce qu'elles sont efficaces et bien tolérées, et parce qu'elles permettent de raréfier les accidents cardiovasculaires, ce que des essais cliniques de grande envergure ont confirmé. Cela dit, quand la correction des habitudes de vie et une statine bien tolérée prise en monothérapie ne suffisent pas, il convient d'intensifier le traitement en leur adjoignant d'autres agents pharmacologiques pour tenter d'atteindre les valeurs cibles. Les autres agents exerçant l'effet le plus marqué sur le cholestérol des LDL sont l'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, et les chélateurs des acides biliaires. Lorsqu'ils sont alliés à une statine, ils permettent tous d'obtenir une réduction supplémentaire des taux de cholestérol des LDL allant de 10 à 20 %. Les chélateurs des acides biliaires ont été les premiers à associer réduction du taux de cholestérol des LDL et diminution du risque d'accidents cardiovasculaires lors d'un essai comparatif effectué avec un placebo²³. De telles

NE PAS DISTRIBUER

données ne sont pas disponibles pour l'ézétimibe. Les chélateurs des acides biliaires et l'ézétimibe sont bien tolérés, quoique les premiers soient associés à de la constipation. Le risque est cependant moins grand à ce chapitre avec le colésévélam, un agent de deuxième génération, qu'avec la cholestyramine et le colestipol, des agents de première génération (Tableau 2)²⁴.

TABLEAU 2 | Ajout d'un chélateur des acides biliaires au schéma posologique type : amélioration de la lipidémie sérique



D'après HUNNINGHAKE, D., et al. *Atherosclerosis*, vol. 158, 2001, p. 407-416.

Les statines ont certes joué un rôle prépondérant dans la définition des objectifs fixés pour la réduction des taux de cholestérol des LDL, mais il faut admettre qu'elles ne constituent pas la seule avenue possible pour les réaliser. À l'instar d'autres lignes directrices d'importance, celles de la SCC prônent l'atteinte des valeurs cibles comme moyen essentiel d'obtenir une protection optimale contre les accidents cardiovasculaires. Le lien étroit entre le cholestérol des LDL et le risque de tels accidents justifie que nous persévérons dans notre tentative d'atteindre les objectifs thérapeutiques, quitte à multiplier les traitements.

Conclusion

Il reste encore beaucoup de chemin à faire pour réduire le risque d'accidents cardiovasculaires en traitant les dyslipidémies, et ce malgré l'efficacité des statines pour abaisser le taux de cholestérol des LDL. Chez les patients intolérants aux statines ou qui n'arrivent pas à atteindre leurs valeurs cibles avec ces médicaments uniquement, il convient d'avoir recours à d'autres moyens pour abaisser le taux de cholestérol des LDL. Les autres dyslipidémies et facteurs de risque de maladies cardiovasculaires doivent certes être pris en charge de manière musclée, mais les données plus que probantes faisant un parallèle entre les valeurs cibles fixées pour le cholestérol des LDL et la diminution de ce risque mettent en lumière l'urgence de sortir du cadre des statines lorsque ces médicaments ne suffisent pas à eux seuls à amener les patients à leur valeur cible. ●

NE PAS DISTRIBUER

Références

1. CANNON, C. P., E. Braunwald, C. H. McCabe, *et al.* « Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes », *N Engl J Med*, vol. 350, n° 15, 2004, p. 1495-1504.
2. LAROSA, J. C., S. M. Grundy, D. D. Waters, *et al.* « Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease », *N Engl J Med*, vol. 352, n° 14, 2005, p. 1425-1435.
3. ARMITAGE, J., L. Bowman, K. Wallendszus, *et al.* « Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial », *Lancet*, vol. 376, n° 9753, 2010, p. 1658-1669.
4. OLSSON, A. G., C. Lindahl, I. Holme, *et al.* « LDL cholesterol goals and cardiovascular risk during statin treatment: the IDEAL study », *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, vol. 18, n° 2, 2011, p. 262-269.
5. WIVIOTT, S. D., C. P. Cannon, D. A. Morrow, K. K. Ray, M. A. Pfeffer *et al.* « Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy », *J Am Coll Cardiol*, vol. 46, n° 8, 2005, p. 1411-1416.
6. KEARNEY, P. M., L. Blackwell, R. Collins, *et al.* « Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis », *Lancet*, vol. 371, n° 9607, 2008, p. 117-125.
7. 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* 2013, vol. 29, no 2, p.151-67.
8. MIHAYLOVA, B., J. Emberson, L. Blackwell, *et al.* « The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials », *Lancet*, vol. 380, n° 9841, 2012, p. 581-590.
9. RIDKER, P. M., E. Danielson, F. A. Fonseca, *et al.* « Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein », *N Engl J Med*, vol. 359, n° 21, 2008, p. 2195-2207.
10. GRUNDY, S. M., R. Pasternak, P. Greenland, S. Smith, *et al.* « Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology », *Circulation*, vol. 100, n° 3, 1999, p. 1481-1492.
11. WATERS, D. D., C. Brotons, C. W. Chiang, *et al.* « Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals », *Circulation*, vol. 120, n° 1, 2009, p. 28-34.
12. PEARSON, T. A., I. Laurora, H. Chu *et al.* « The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals », *Arch Intern Med*, vol. 160, n° 4, 2000, p. 459-467.
13. JONES, P., S. Kafonek, I. Laurora *et al.* « Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study) », *Am J Cardiol*, vol. 81, n° 5, 1998, p. 582-587.
14. UR, E., A. Langer, S. W. Rabkin, C. D. Calciu *et al.* « Achieving cholesterol targets by individualizing starting doses of statin according to baseline low-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease risk category: the CANadians Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (CanACTFAST) study », *Can J Cardiol*, vol. 26, n° 2, 2010, p. 80-86.
15. SILVA, M., M. L. Matthews, C. Jarvis, *et al.* « Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy », *Clin Ther*, vol. 29, n° 2, 2007, p. 253-260.
16. HARPER, C. R. *et al.* « Evidence-based management of statin myopathy », *Curr Atheroscler Rep*, vol. 12, n° 5, 2010, p. 322-330.
17. GOLOMB, B. A. *et al.* « Statin adverse effects : a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism », *Am J Cardiovasc Drugs*, vol. 8, n° 6, 2008, p. 373-418.
18. ECKEL, R. H. « Approach to the patient who is intolerant of statin therapy », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 95, n° 5, 2010, p. 2015-2022.
19. LEMSTRA, M. *et al.* « Nonadherence to Statin Therapy: Discontinuation After a Single Fill », *Can J Cardiol*, 2012.
20. HEESCHEN, C., C. W. Hamm, U. Laufs, S. Snapinn, M. Bohm *et al.* « White. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes », *Circulation*, vol. 105, n° 12, 2002, p. 1446-1452.
21. GRAFFAGNINO, C. L., J. M. Falko, M. La Londe, *et al.* « Effect of a community-based weight management program on weight loss and cardiovascular disease risk factors », *Obesity (Silver Spring)*, vol. 14, n° 2, 2006, p. 280-288.
22. SACKS, F. M., G. A. Bray, V. J. Carey, *et al.* « Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates », *N Engl J Med*, vol. 360, n° 9, 2009, p. 859-873.
23. ALDRIDGE, M. A. *et al.* « Colesevelam hydrochloride: a novel bile acid-binding resin », *Ann Pharmacother*, vol. 356, n° 7-8, 2001, p. 898-907.

NE PAS DISTRIBUER
Directeur scientifique invité

Robert A. Hegele, M.D., FRCP(C), FACP
Institut de recherche Robarts
Université Western Ontario
London (Ontario)

STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LES DYSLIPIDÉMIES —
SORTIR DU CADRE DES STATINES

**Les chélateurs des acides biliaires :
à la redécouverte de solutions de
rechange aux statines**

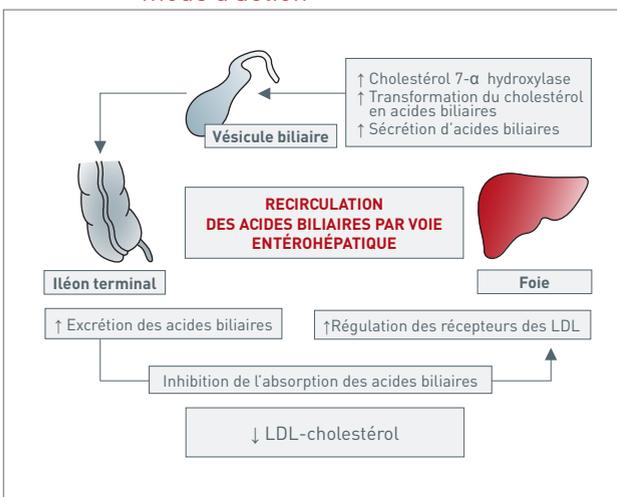
Les chélateurs des acides biliaires sont utilisés dans le traitement des dyslipidémies depuis près de 50 ans. Au cours des vingt dernières années, ils ont toutefois été éclipsés par les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines), qui permettent d'obtenir des réductions plus importantes des concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) et qui ont été étudiés plus intensément dans le cadre d'essais cliniques internationaux. Il reste que les chélateurs des acides biliaires peuvent réduire considérablement les concentrations de LDL cholestérol et peuvent donc faire office de solution de rechange chez les patients incapables de tolérer les statines, et de traitement adjuvant chez ceux qui ne parviennent pas à atteindre leurs objectifs thérapeutiques en prenant uniquement des statines. Le mode d'action hypolipémiant des chélateurs des acides biliaires, que l'on connaît très bien maintenant, ce qui n'était pas le cas lorsqu'on a démontré pour la première fois qu'ils permettaient de raréfier les accidents cardiovasculaires, vient compléter et amplifier celui des statines. Or il se pourrait bien que les nouvelles préparations à base de chélateurs des acides biliaires rendent cette classe de médicaments plus commode à utiliser et mieux tolérée.

NE PAS DISTRIBUER

Mode d'action

Les chélateurs des acides biliaires ont été les premiers agents qui ont permis de prouver que la réduction des concentrations de LDL-cholestérol par des moyens pharmacologiques pouvait se traduire par une raréfaction des accidents cardiovasculaires. En 1964, ils ont été les premiers agents pharmacologiques dont l'utilisation a été homologuée pour cette indication. Leur mode d'action repose sur le rôle important que jouent les acides biliaires dans l'homéostasie du cholestérol. Après un repas, la vésicule biliaire libère des acides biliaires dans le tractus gastro-intestinal afin de faciliter la digestion¹. Normalement, environ 95 % de ces acides biliaires sont réabsorbés dans l'iléon terminal, puis réacheminés au foie par la circulation entérohépatique. Le remplacement des acides biliaires perdus est effectué par les hépatocytes qui en synthétisent de nouveaux à partir du cholestérol. Lorsque les chélateurs des acides biliaires inhibent l'absorption de ces acides et empêchent leur réacheminement au foie par la circulation entérohépatique, le capital cholestérol stocké dans le foie s'appauvrit au fur et à mesure que cet organe consomme davantage de cholestérol afin de synthétiser plus d'acides biliaires pour compenser la perte de ces derniers dans le côlon. Résultat : l'expression des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes subit une régulation positive, ce qui entraîne le retrait du cholestérol de la circulation. La régulation positive des récepteurs des LDL est considérée comme la principale voie commune finale menant au retrait du cholestérol de la circulation². Cela se traduit par une baisse du cholestérol total et de la concentration de LDL-cholestérol (Figure 1).

FIGURE 1 | Résines fixatrices des acides biliaires : mode d'action



L'activité des chélateurs des acides biliaires est différente de celle de l'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, qui bloque le récepteur NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like*), un médiateur prépondérant de la pénétration du cholestérol dans les entérocytes du segment supérieur de

l'intestin grêle (duodénum et jéjunum)³. L'ézétimibe empêche ainsi l'absorption du cholestérol dans la bordure en brosse de cette partie de l'intestin. Au final, il en découle un appauvrissement du capital cholestérol stocké dans le foie et une régulation positive des récepteurs des LDL visant à amplifier la capture de ces dernières et le réapprovisionnement du foie en cholestérol. Toutefois, contrairement aux chélateurs des acides biliaires, lorsqu'il est administré par voie orale, l'ézétimibe est absorbé par le tube digestif et abondamment biotransformé sous une forme glycuconjuguée, soit en un métabolite phénolique actif qui rejoint la grande circulation⁴. Les chélateurs des acides biliaires ne subissent pas pareille absorption et leur distribution est confinée à la lumière du tube digestif⁵. Cela dit, à terme, ces deux classes de médicaments – les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol et les chélateurs des acides biliaires – finissent par provoquer une régulation positive des récepteurs hépatocytaires des LDL, d'où l'augmentation de la capture des LDL et la baisse des concentrations plasmatiques de ces lipoprotéines.

Alors qu'on les croyait relativement inertes, les acides biliaires exerceraient également des fonctions endocrinologiques intervenant dans divers processus digestifs et métaboliques⁶. À preuve, le rôle majeur qu'ils jouent dans la régulation de la motilité gastro-intestinale, leur intervention dans la médiation de l'absorption de l'eau et des électrolytes, et leur influence sur l'absorption des nutriments. En outre, il a récemment été démontré qu'ils agissent suffisamment sur la biotransformation du glucose pour qu'on envisage sérieusement d'utiliser les chélateurs des acides biliaires comme traitement d'appoint dans les cas de diabète de type 2⁷. On ne comprend pas encore tout à fait comment cet effet sur la glycémie s'exerce, mais on croit que les incrétines, ou que des effets similaires à ceux de ces hormones, y seraient pour quelque chose.

Les trois chélateurs des acides biliaires offerts aux fins d'utilisation clinique sont la cholestyramine, le colestipol et le colésévélam. Ces agents sont dotés d'un mode d'action hypocholestérolémiant fondamentalement comparable, mais certaines de leurs particularités structurelles font en sorte que leur liaison aux acides biliaires et leur tableau d'effets indésirables sont différents. La cholestyramine et le colestipol sont considérés comme des agents de première génération, tandis que colésévélam est vu comme un agent de deuxième génération. Or ce dernier possède une plus grande affinité de liaison aux acides biliaires et une plus forte activité par milligramme que les deux premiers. En outre, les effets indésirables les plus courants des chélateurs des acides biliaires, y compris les flatulences, la dyspepsie et la diarrhée, se sont tous révélés moins fréquents avec le colésévélam qu'avec la

NE PAS DISTRIBUER

cholestyramine^{8,9}. Par ailleurs, le colésévélam ne provoquerait pas de constipation importante¹⁰. De plus, alors que les agents de première génération nuisaient à la résorption d'un large éventail de médicaments comme le propranolol, les diurétiques thiazidiques et la pénicilline, de telles interactions médicamenteuses n'ont pas été rapportées avec le colésévélam¹¹. Autre particularité et non la moindre, le colésévélam, contrairement aux autres chélateurs des acides biliaires qui sont présentés sous forme de poudre, est offert en comprimés.

Essais cliniques : efficacité et innocuité

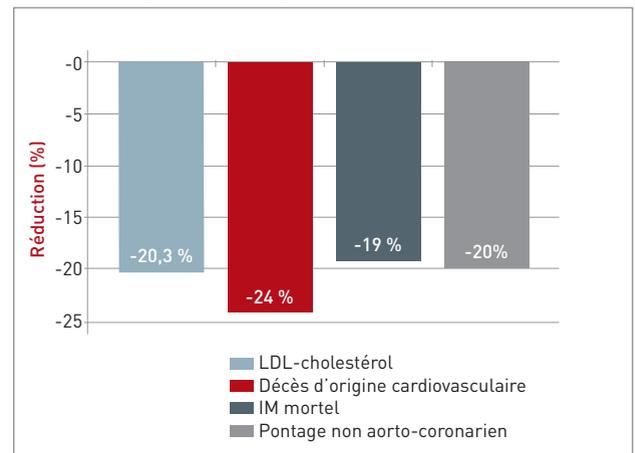
Les essais cliniques ont démontré les bienfaits des chélateurs des acides biliaires sur le plan cardiovasculaire, le bilan lipidique et l'athérosclérose d'après des clichés obtenus par des techniques d'imagerie non effractives. Or les données recueillies récemment à propos des effets positifs de ces agents sur l'équilibre glycémique pourraient présenter un grand intérêt pour ce qui est du risque de maladie ou d'accident cardiovasculaire, mais aussi pour la prévention des complications du diabète.

Le premier essai clinique important ayant permis de démontrer l'utilité de ces agents dans la prévention primaire des accidents cardiovasculaires majeurs a été l'essai intitulé *Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial* (LRCCPT). Ce dernier a servi à comparer l'administration de 24 g de cholestyramine par jour à celle d'un placebo chez 3806 hommes présentant des facteurs de risque les exposant à des maladies cardiovasculaires¹². La réduction moyenne de la concentration de LDL-cholestérol obtenue par rapport au début de l'étude s'est chiffrée à 20,3 % pour toute la durée de l'étude. Au cours d'une période de traitement de 7,4 ans en moyenne, l'incidence des infarctus du myocarde (IM) mortels ou non chez les sujets qui, après le processus de répartition aléatoire, avaient reçu des chélateurs des acides biliaires était 19 % plus faible que chez les témoins. Il convient de noter que cette réduction a été observée malgré une fidélité au traitement laissant relativement à désirer et s'étant soldée par une diminution de la dose quotidienne moyenne à 14 g. Les chercheurs ont ensuite établi une corrélation entre la quantité de médicament prise, l'ampleur de la baisse des concentrations de LDL-cholestérol et la réduction du risque (Figure 2).

Pour ce qui est des manifestations athéroscléreuses, une étude d'observation présentée dans le cadre de la réunion scientifique annuelle de 2012 de l'*American Diabetes Association* (ADA), qui était fondée sur une base de données de réclamations nationale, a permis d'établir un parallèle entre au moins 6 mois de fidélité au traitement par le colésévélam et une baisse significative des accidents cardiovasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2 (YE, X. *et al. ADA*, 2012, résumé no 939-P). Même en tenant compte des

limites de ce type d'étude, il n'en demeure pas moins que les résultats obtenus cadraient avec la raréfaction des manifestations athéroscléreuses observée chez les sujets traités par la cholestyramine au cours de l'étude LRCCPT. Il faudra évidemment confirmer ces observations par des essais cliniques prospectifs menés avec répartition aléatoire des sujets.

FIGURE 2 | Essai LRCCPT : réduction des accidents cardiovasculaires majeurs en prévention primaire



D'après « The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease », *JAMA*, vol. 251, no 3, 1984, p. 351-364.

Les chélateurs des acides biliaires ont également été employés dans certains des premiers essais qui ont démontré l'existence d'un lien entre la réduction des concentrations de LDL cholestérol et la stabilisation ou la diminution des plaques athéromateuses visibles à l'angiographie. Au cours de l'étude du NHLBI intitulée *Type II Coronary Intervention Study*, 119 patients ont entrepris un régime à faible teneur en cholestérol, puis ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir 24 g/jour de cholestyramine ou un placebo¹³. Au terme de 5 années de traitement, les chercheurs ont noté que la progression des plaques athéromateuses avait connu un ralentissement de 65 % chez les sujets ayant reçu le chélateur des acides biliaires par rapport à celles des témoins.

Ces études ont été suivies d'une série d'études angiographiques qui ont permis de faire le lien entre la réduction des concentrations de LDL-cholestérol et un ralentissement de l'évolution de l'athérosclérose. Par exemple, dans le cadre de l'étude CLAS I (*Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study*)¹⁴, de l'étude de suivi CLAS II¹⁵ et de l'étude FATS (*Familial Atherosclerosis Treatment Study*)¹⁶, les chercheurs ont systématiquement fait état d'un ralentissement de l'évolution des plaques athéromateuses et d'une régression visiblement plus marquée de ces dernières à la coronarographie chez les sujets ayant reçu un traitement actif comparativement aux témoins. Lors de l'étude CLAS I, le traitement actif — une association médicamenteuse composée de colestipol et de niacine — a permis d'abaisser les

NE PAS DISTRIBUER

concentrations de LDL-cholestérol de 40 % environ et d'augmenter celles du HDL-cholestérol de plus de 35 %. Au cours de l'étude FATS, le colestipol a été allié à de la lovastatine, ce qui a mené à une réduction de 46 % des concentrations de LDL-cholestérol et à une hausse de 15 % de celles du HDL-cholestérol. D'autres études de régression ayant porté sur un chélateur des acides biliaires utilisé en monothérapie, telles que l'étude STARS (*St-Thomas Atherosclerosis Regression Study*)¹⁷, portant sur la cholestyramine dans ce cas-ci, sont également venues enrichir les données voulant qu'une réduction des concentrations de LDL-cholestérol ralentisse l'athérosclérose, voire la fait régresser.

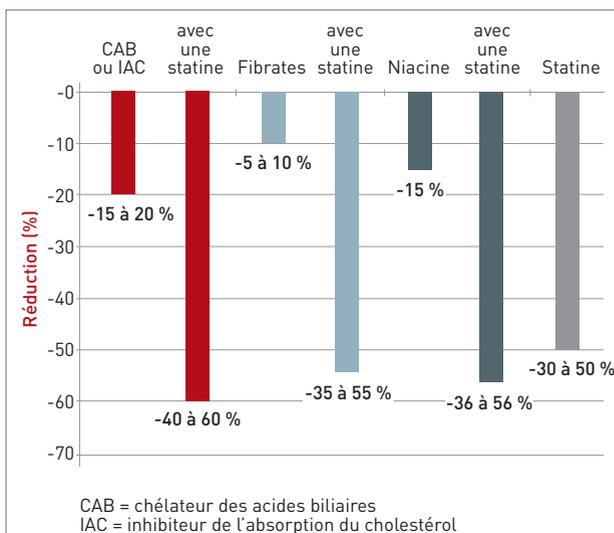
Enfin, pour ce qui est de la maîtrise de la glycémie, plusieurs études réalisées chez de petits effectifs de sujets ont permis de constater que l'utilisation de chélateurs des acides biliaires en monothérapie ou en association avec des agents antidiabétiques exerçait des effets positifs chez les patients atteints de diabète de type 2. Par exemple, pendant une étude croisée de 6 semaines ayant servi à comparer la cholestyramine à un placebo, ce chélateur des acides biliaires a été relié à une baisse de 13 % de la glycémie à jeun et à une réduction de 0,5 % de la concentration de HbA_{1c}¹⁸. Des résultats similaires ont été obtenus au cours d'une étude pilote effectuée avec du colésévélam. Ils ont par la suite été confirmés dans le cadre d'une méta-analyse ayant porté sur 8 autres études réalisées avec ce médicament^{19,20}.

Lignes directrices : le rôle des chélateurs des acides biliaires

Toutes les lignes directrices sont unanimes : les statines demeurent les agents utilisés en premier recours pour maîtriser les concentrations de LDL-cholestérol. On ne compte plus les études qui ont confirmé l'efficacité de cette classe de médicaments pour abaisser ces concentrations, mais aussi pour réduire le risque d'accidents cardiovasculaires (Figure 3). Cela dit, il faut souvent faire appel à d'autres agents qui viendront s'ajouter aux statines pour que les patients réussissent à atteindre les objectifs thérapeutiques prônés actuellement ou pour carrément remplacer les statines chez les patients qui ne tolèrent pas ces médicaments aux doses recommandées. Les concentrations préconisées pour le LDL-cholestérol étant de plus en plus ambitieuses, il n'est pas étonnant qu'environ le tiers des patients traités uniquement au moyen d'une statine n'atteigne pas les valeurs visées²¹. En outre, le taux d'intolérance aux statines est faible, quoique bien réel, et oscillerait entre 5 et 10 % en pratique clinique²². Il existe donc un véritable besoin pour des solutions de rechange à la fois sûres et efficaces dans de telles situations.

Parmi les choix qui s'offrent aux patients qui, en plus de corriger leur alimentation et leur mode

FIGURE 3 | Réduction des concentrations de LDL-cholestérol



de vie, ont besoin d'un agent différent ou d'un médicament adjuvant pour atteindre leurs objectifs thérapeutiques, on trouve les chélateurs des acides biliaires, l'ézétimibe (un inhibiteur de l'absorption du cholestérol), les fibrates et la niacine. Même si plus d'un de ces agents peut convenir à un patient en particulier, les marqueurs de risque de maladie cardiovasculaire du patient en question pourraient dicter le choix d'un agent plutôt qu'un autre. Par exemple, les chélateurs des acides biliaires augmentent la triglycéridémie; par conséquent, les fibrates conviendraient probablement mieux aux patients présentant une hypertriglycéridémie marquée. En outre, tous s'entendent pour dire que la niacine, qui peut provoquer des bouffées vasomotrices même lorsqu'elle est administrée sous forme de préparations à libération retardée, convient aux patients dont les concentrations de HDL-cholestérol sont basses. Cela dit, il faut savoir qu'aucune réduction des accidents cardiovasculaires n'est ressortie de l'étude AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides*) en dépit d'une augmentation médiane de 20 % des concentrations de HDL-cholestérol et d'une diminution médiane de 16 % de celles du LDL-cholestérol²³, ce qui a soulevé la controverse au sujet du rôle de telles préparations de niacine dans la réduction du risque d'accident cardiovasculaire chez les patients qui suivent déjà un traitement par des statines. Les chélateurs des acides biliaires et l'ézétimibe produisent des réductions des concentrations de LDL-cholestérol qui leur sont propres. En revanche, il n'a jamais été démontré que l'ézétimibe employé seul entraînait une raréfaction des accidents cardiovasculaires comme celle observée avec les chélateurs des acides biliaires utilisés en monothérapie. Toutefois, lorsque les chélateurs des acides biliaires et l'ézétimibe sont combinés à une statine pour aider les patients à atteindre les valeurs fixées pour leur concentration de LDL-cholestérol, les effets réducteurs de ces agents se complètent et

NE PAS DISTRIBUER

s'additionnent. Compte tenu de leur effet favorable sur la biotransformation du glucose, les chélateurs des acides biliaires pourraient présenter un intérêt particulier chez les patients atteints de diabète de type 2 pour lesquels la maîtrise de la triglycéridémie ne pose pas de problème.

Fidélité aux traitements par des chélateurs des acides biliaires

Depuis leur arrivée sur le marché, les statines ont été vues comme une solution de rechange aux chélateurs des acides biliaires non seulement en raison de leur activité hypolipémiante plus forte, mais aussi parce que les patients les tolèrent mieux. En revanche, les effets indésirables des chélateurs des acides biliaires sont généralement bénins. De plus, les patients qui ne parviennent pas à atteindre leurs valeurs cibles avec des statines ou qui y sont intolérants pourraient tirer avantage de la réduction possiblement substantielle de leur concentration de LDL-cholestérol qu'ils obtiendraient avec des chélateurs des acides biliaires. L'analyse des stratégies qui inciteront les patients à rester fidèles à leurs traitements par ces agents est évidemment une condition essentielle à la concrétisation de leurs bienfaits cliniques (Figure 4).

FIGURE 4 | Chélateurs des acides biliaires

	Cholestyramine	Colestipol	Colésévélam
Réduction du LDL-cholestérol	De 15% à 20%	De 15% à 20%	De 15% à 20%
Effets indésirables courants	Incidence peu importante d'effets indésirables de nature digestive tels que de la constipation, des flatulences et de la dyspepsie	Incidence peu importante d'effets indésirables de nature digestive tels que de la constipation, des flatulences et de la dyspepsie	Faible incidence d'effets indésirables de nature digestive tels que des flatulences et de la dyspepsie
Efficacité hypoglycémique éprouvée	Non	Non	Oui
Préparation	Poudre	Poudre	Comprimés

D'après BAYS, H. et P. H. Jones. *Vasc Health Risk Manag*, vol. 3, n°5, 2007, p. 733-742.

Si les effets indésirables dont se plaignent le plus souvent les patients traités par des chélateurs des acides biliaires, peu importe lequel, sont majoritairement de nature digestive, le colésévélam, un agent de deuxième génération, a quant à lui été associé à des taux élevés de fidélité en raison de sa tolérabilité comparable à celle d'un placebo (jusqu'à 93 % dans une étude)⁹. De plus, cet agent est offert sous forme de comprimés, d'où une plus grande commodité. La persévérance des patients à leur traitement chronique étant une condition essentielle à l'obtention de bienfaits cliniques, ces deux atouts pourraient peser lourd dans la balance au moment de choisir un chélateur des acides biliaires comme traitement d'appoint à d'autres médicaments, y compris des statines.

Conclusion

Il ne faudrait pas négliger l'intérêt clinique que présentent pour certains patients les chélateurs des acides biliaires pour les aider à atteindre leurs concentrations cibles de LDL-cholestérol. Même si la relation linéaire entre la réduction des concentrations de LDL-cholestérol et la protection contre les accidents cardiovasculaires a surtout pu être démontrée avec les statines, il n'en demeure pas moins que les lignes directrices stipulent qu'il est possible d'atteindre les concentrations de LDL-cholestérol recommandées avec d'autres agents lorsque les statines employées en monothérapie ne suffisent pas. Compte tenu des concentrations cibles de LDL cholestérol ambitieuses prônées aujourd'hui dans les lignes directrices régissant les dyslipidémies, il faudra de plus en plus avoir recours à des traitements d'appoint. À ce titre, mais aussi comme solution de rechange, les chélateurs des acides biliaires peuvent se révéler utiles pour aider les patients exposés aux accidents cardiovasculaires à atteindre ces valeurs. Leur effet hypolipémiant vient compléter celui produit par les statines. En augmentant la proportion de patients qui réussissent à atteindre les valeurs visées, les chélateurs des acides biliaires pourraient bien aider à réduire encore davantage le risque d'accidents cardiovasculaires évitables. ●

NE PAS DISTRIBUER

Références

1. STAELS, B. et V. A. Fonseca. « Bile acids and metabolic regulation: mechanisms and clinical responses to bile acid sequestration », *Diabetes Care*, vol. 32 (suppl. 2), 2009, p. S237-S245.
2. LLORENTE-CORTES, V., M. Otero-Vinas, S. Sanchez, C. Rodriguez et L. Badimon. « Low-density lipoprotein upregulates low-density lipoprotein receptor-related protein expression in vascular smooth muscle cells: possible involvement of sterol regulatory element binding protein-2-dependent mechanism », *Circulation*, vol. 106, n° 24, 2002, p. 3104-3110.
3. GARCIA-CALVO, M., J. Lisnock, H. G. Bull, *et al.* « The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) », *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 102, n° 23, 2005, p. 8132-8137.
4. GHOSAL, A., N. Hapangama, Y. Yuan, *et al.* « Identification of human UDP-glucuronosyltransferase enzyme(s) responsible for the glucuronidation of ezetimibe [Zetia] », *Drug Metab Dispos*, vol. 32, n° 3, 2004, p. 314-320.
5. BAYS, H. et C. Dujovne. « Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug », *Expert Opin Pharmacother*, vol. 4, n° 5, 2003, p. 779-790.
6. HOUTEN, S. M., M. Watanabe et J. Auwerx. « Endocrine functions of bile acids », *EMBO J*, vol. 25, n° 7, 2006, p. 1419-1425.
7. GOLDBERG, R. B., R. S. Rosenson, E. Hernandez-Triana, S. Misir et M. R. Jones. « Initial combination therapy with metformin plus colesevelam improves lipoprotein particles in patients with early type 2 diabetes mellitus », *J Clin Lipidol*, vol. 6, n° 4, 2012, p. 318-324.
8. ALDRIDGE, M. A. et M. K. Ito. « Colesevelam hydrochloride: a novel bile acid-binding resin », *Ann Pharmacother*, vol. 35, n° 7-8, 2001, p. 898-907.
9. STEINMETZ, K. L. « Colesevelam hydrochloride », *Am J Health Syst Pharm*, vol. 59, no 10, 2002, p. 932-939.
10. DAVIDSON, M. H., M. A. Dillon, B. Gordon, *et al.* « Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects », *Arch Intern Med*, vol. 159, n° 16, 1999, p. 1893-1900.
11. 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.
12. « 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.
13. BRENSIKE, J. F., R. I. Levy, S. F. Kelsey, *et al.* « Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study », *Circulation*, vol. 69, n° 2, 1984, p. 313-324.
14. BLANKENHORN, D. H., S. A. Nessim, R. L. Johnson, M. E. Sanmarco, S. P. Azen et L. Cashin-Hemphill. « Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts », *JAMA*, vol. 257, n° 23, 1987, p. 3233-3240.
15. CASHIN-HEMPHILL, L., W. J. Mack, J. M. Pogoda, M. E. Sanmarco, S. P. Azen, D. H. Blankenhorn. « Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up », *JAMA*, vol. 264, n° 23, 1990, p. 3013-3017.
16. BROWN, G., J. J. Albers, L. D. Fisher, *et al.* « Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B », *N Engl J Med*, vol. 323, n° 19, 1990, p. 1289-1298.
17. WATTS, G. F., B. Lewis, J. N. Brunt, *et al.* « Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS) », *Lancet*, vol. 339, n° 8793, 1992, p. 563-569.
18. GARG, A. et S. M. Grundy. « Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A short-term, double-blind, crossover trial », *Ann Intern Med*, vol. 121, n° 6, 1994, p. 416-422.
19. ZIEVE, F. J., M. F. Kalin, S. L. Schwartz, M. R. Jones et W. L. Bailey. « Results of the glucose-lowering effect of WelChol study (GLOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes », *Clin Ther*, vol. 29, n° 1, 2007, p. 74-83.
20. AGGARWAL, S., R. S. Loomba et R. R. Arora. « Efficacy of colesevelam on lowering glycemia and lipids », *J Cardiovasc Pharmacol*, vol. 59, n° 2, 2012, p. 198-205.
21. WATERS, D. D., C. Brotons, C. W. Chiang, *et al.* « Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals », *Circulation*, vol. 120, n° 1, 2009, p. 28-34.
22. ECKEL, R. H. « Approach to the patient who is intolerant of statin therapy », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 95, n° 5, 2010, p. 2015-2022.
23. BODEN, W. E., J. L. Probstfield, T. Anderson, *et al.* « Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy », *N Engl J Med*, vol. 365, n° 24, 2011, p. 2255-2267.

NE PAS DISTRIBUER
Directeur scientifique invité

Vincent Woo, M.D., FRCPC

Section d'endocrinologie et de métabolisme
Centre des sciences de la santé
Université du Manitoba
Winnipeg (Manitoba)

STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LES DYSLIPIDÉMIES —
SORTIR DU CADRE DES STATINES

les enjeux particuliers des dyslipidémies chez les patients atteints de diabète de type 2

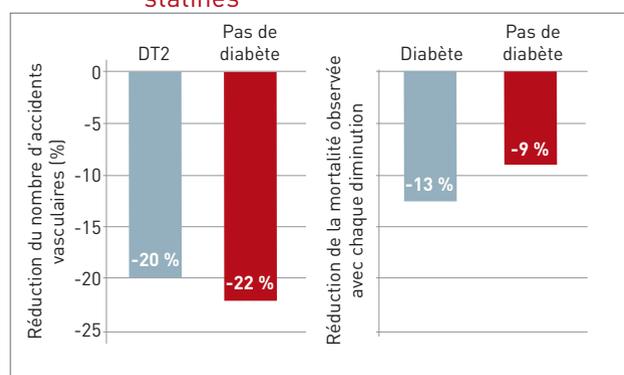
Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont largement responsables des décès prématurés et de la surmortalité liés au diabète de type 2 (DT2). En effet, les patients atteints de DT2 sont de deux à trois fois plus susceptibles de subir un accident cardiovasculaire que des personnes du même âge exemptes de diabète¹. Selon les données publiées par l'Association canadienne du diabète (ACD), environ 80 % des patients atteints de DT2 meurent des suites d'une MCV ou d'un AVC, soit un taux de deux à quatre fois plus élevé que chez les patients indemnes de cette maladie². La protection optimale contre les accidents cardiovasculaires passe obligatoirement par la maîtrise rigoureuse des facteurs de risque qui sont très répandus chez les patients atteints de DT2, soit l'hyperlipidémie, l'hypertension et évidemment, l'hyperglycémie.

NE PAS DISTRIBUER

L'un de ces trois facteurs de risque, l'hyperlipidémie, mérite qu'on s'y attarde particulièrement. Des données issues de plusieurs études, y compris la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), viennent appuyer la théorie voulant que la maîtrise rigoureuse de la lipidémie protège mieux contre les accidents cardiovasculaires que celle des autres facteurs de risque³. Au cours de l'essai STENO-2, les chercheurs ont observé une réduction relative de 57 % des accidents cardiovasculaires chez les sujets qui avaient atteint les valeurs fixées pour la lipidémie, la tension artérielle et la glycémie comparativement à ceux qui n'y étaient pas parvenus⁴. Cela dit, ils ont également rapporté que c'est l'atteinte des valeurs cibles fixées pour la lipidémie qui avait probablement fait le plus pour réduire le risque.

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) sont les agents pharmacologiques recommandés en première intention pour amener les concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité C-LDL aux valeurs préconisées dans les lignes directrices. Des analyses réalisées a posteriori au terme d'essais d'envergure auxquels ont participé des patients atteints de DT2 portent à croire que l'excellent rapport entre les bienfaits de ces agents et les risques qu'ils comportent, y compris les répercussions positives sur la mortalité toutes causes confondues, a été à tout le moins aussi favorable chez les sujets atteints de DT2 que chez ceux exempts de cette maladie (Figure 1)⁵.

FIGURE 1 | 26 essais : l'intérêt du principe voulant que « moins, c'est mieux » avec les statines



D'après GOLDFINE, A. B., et al. *N Engl J Med*, vol. 366, 2012, p. 1752-1755.

Bien des lignes directrices d'importance, y compris celles publiées récemment par la Société canadienne de cardiologie (SCC)⁶, stipulent que la présence du DT2 commande que l'on atteigne les valeurs cibles les plus ambitieuses pour le C-LDL. Pourtant, peu de patients qui en sont atteints y parviennent, possiblement en raison de la difficulté d'obtenir des valeurs aussi faibles^{7,8}. Or les stratégies axées sur l'augmentation de la proportion de patients atteints de DT2 qui réalisent cet objectif ont une grande incidence sur la réduction des risques. Les statines sont efficaces et généralement bien tolérées, mais il faut bien reconnaître que ces agents ne sont pas les

seuls outils pharmacologiques qui soient dotés de propriétés hypolipémiantes, notamment lorsque l'on a affaire à des patients atteints de DT2 qui ne réalisent pas leurs objectifs de traitement au moyen de statines uniquement. D'autres agents hypolipémiants, tels que les chélateurs des acides biliaries, les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol et les fibrates, sont souvent employés chez les rares patients qui ne tolèrent pas les statines. Or il convient d'envisager l'utilisation de ces agents à titre de traitements adjuvants chez ceux qui ne parviennent pas à atteindre leurs objectifs en prenant des statines seulement ou en utilisant des doses de ces médicaments qu'ils sont capables de tolérer. Le nombre de patients atteints de DT2 qui restent au-dessus des valeurs cibles qui leur sont fixées représente autant d'occasions manquées de réduire l'incidence des accidents cardiovasculaires.

Caractéristiques épidémiologiques des dyslipidémies dans les cas de diabète de type 2

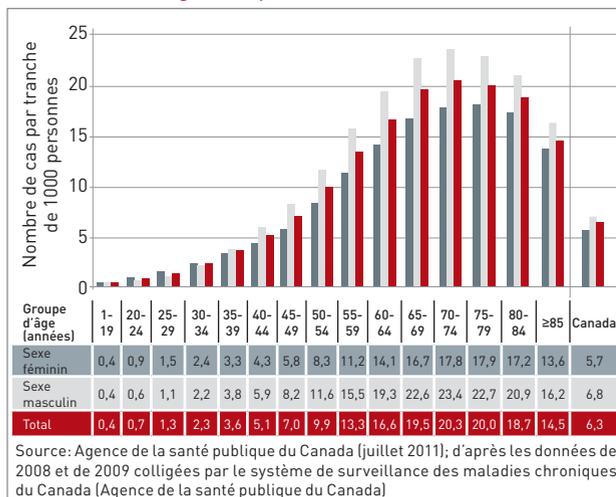
La prévalence du diabète monte en flèche. On estime qu'entre 2010 et 2030, le nombre d'adultes aux prises avec cette maladie dans les pays en voie de développement et dans les pays industrialisés augmentera de 70 % et de 20 %, respectivement⁹. Une fois ajustée en fonction de l'âge et du sexe, la prévalence de cette affection au Canada devrait grimper de 40 %, passant de 6,8 % qu'elle était en 2010 à 9,9 % en 2020 (soit 3,4 millions de Canadiens)! Ces gens seront majoritairement atteints de diabète de type 2 et bon nombre d'entre eux présenteront également des dyslipidémies, soit une triglycéridémie élevée, une faible concentration de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et la présence de lipoparticules LDL petites, denses et athérogènes. Bien que les statines se montrent efficaces chez les patients atteints de diabète de type 2, l'incidence des accidents cardiovasculaires reste élevée chez ces patients, même après un traitement par ces agents.

Conséquence de la hausse croissante du taux d'obésité, le diabète est devenu une véritable épidémie dans les pays industrialisés¹⁰. À l'instar de celle des États-Unis¹¹, la population canadienne a vu son taux de diabète croître parallèlement à celui de l'obésité au cours des dernières décennies¹². Selon les estimations de l'Association canadienne du diabète (ACD), 9 millions de Canadiens, soit environ 25 % de la population, seraient maintenant diabétiques ou répondraient aux critères définissant actuellement le prédiabète (Figure 2)² et à peu près 90 % des diabétiques seraient atteints de DT2. Or il est à prévoir que la proportion de la population qui est obèse et qui souffre de diabète ira en croissant¹³, une prédiction qui a d'énormes implications pour la santé publique. Ces tendances permettent en effet d'appréhender une hausse correspondante des infarctus du myocarde (IM), des accidents vasculaires cérébraux et des cas d'insuffisance cardiaque congestive, en plus des autres conséquences d'une dysfonction de l'appareil

NE PAS DISTRIBUER

vasculaire, qui sont en étroite corrélation avec l'obésité et le DT2¹⁴.

FIGURE 2 | Incidence des cas de diabète diagnostiqués - Canada



Les patients atteints de DT2 présentent généralement de nombreux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (MCV), dont les dyslipidémies et l'hypertension. Une prise en charge globale de ces facteurs de risque s'impose donc dans cette population, mais une attention toute particulière doit être apportée aux dyslipidémies. Ce sont les études sur les agents hypolipémiants qui ont fourni certaines des données probantes les plus convaincantes démontrant que les interventions dirigées contre un facteur de risque modifiable permettent de réduire le risque d'accident cardiovasculaire et d'AVC. Ces bienfaits sont surtout ressortis d'analyses ponctuelles effectuées à partir des données recueillies chez les patients atteints de DT2 ayant participé aux grands essais sur les statines et leur constance d'un essai à l'autre vient corroborer les recommandations actuelles, y compris celles formulées par la Société canadienne de cardiologie (SCC)¹⁵.

Dyslipidémies et diabète

L'atteinte des valeurs cibles recommandées dans les lignes directrices pour les concentrations de C-LDL doit être en tête de liste des priorités pour réduire le risque cardiovasculaire. Or chez les patients atteints de DT2, les concentrations moyennes de C-LDL ne sont pas plus élevées que celles mesurées chez les personnes indemnes de cette affection¹⁶. Cependant, tout indique que le C-LDL est plus athérogène dans les cas de DT2 parce que les lipoparticules sont plus petites et plus denses¹⁷. Il convient de noter qu'au chapitre des dyslipidémies, le DT2 se caractérise bien plus par de l'hypertriglycéridémie et la faiblesse des taux de C-HDL, mais l'intérêt que pourrait présenter leur traitement est beaucoup moins bien établi que celui de la réduction des concentrations de C-LDL. Cela ne diminue en rien l'utilité d'atténuer l'hypertriglycéridémie, puisqu'elle est susceptible de favoriser le pouvoir athérogène

des lipoparticules LDL¹⁸, ni celle de rehausser les concentrations de C-HDL qui ont tendance à être inversement proportionnelles à la triglycéridémie plasmatique¹⁹, mais l'obtention des valeurs fixées pour les concentrations de C-LDL n'en demeure pas moins prioritaire compte tenu des données probantes solides démontrant qu'elle permet de raréfier les accidents cardiovasculaires.

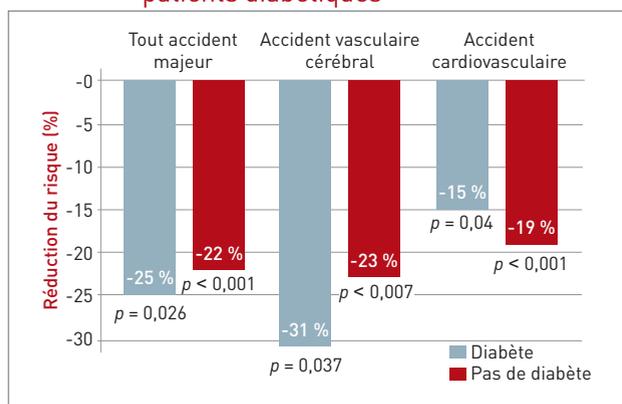
Les bienfaits obtenus en abaissant les concentrations de C-LDL chez les patients aux prises avec un DT2, même dans les cas où les valeurs mesurées au départ ne justifieraient pas forcément un traitement hypolipémiant compte tenu de l'absence de facteurs de risque cardiovasculaires, peuvent être déduits des grandes études internationales auxquelles ont participé des sujets diabétiques, ainsi que des études de moindre envergure réservées à ce type de patients^{20,21}. Dans le cadre de l'étude intitulée *Treating to New Targets* (TNT) par exemple, les bienfaits relatifs obtenus au terme de traitements hypolipémiants plus musclés chez les 1501 participants atteints de DT2 ont en substance été les mêmes que ceux que les 8500 sujets qui étaient indemnes de cette maladie en ont retirés (Figure 3)²². Il a été plus difficile de démontrer les bienfaits cardiovasculaires consécutifs à la hausse des concentrations de C-HDL ou à l'atténuation de l'hypertriglycéridémie chez les patients souffrant de DT2 en raison de l'absence de médicaments permettant d'agir sur ces paramètres avec une efficacité comparable à celle dont font preuve les statines pour réduire les concentrations de C-LDL. Cela dit, il est permis d'envisager d'avoir recours à des stratégies visant à abaisser la triglycéridémie et à augmenter les concentrations de C-HDL en s'appuyant sur la forte relation inverse observée entre ces dernières et l'incidence des accidents cardiovasculaires qui est ressortie des études épidémiologiques²³. Certaines des propriétés mécanistiques du C-HDL, y compris son effet favorable sur le captage du glucose par le squelette, ont également été mentionnées parmi les arguments permettant de prédire l'effet positif que pourrait avoir la correction de ce facteur de risque chez les patients atteints de DT2¹⁹. En outre, la somme considérable de données épidémiologiques établissant l'hypertriglycéridémie comme facteur de risque cardiovasculaire²⁴ porte également à croire que cette dyslipidémie devrait être traitée au même titre que le C-LDL²⁵.

La meilleure stratégie à appliquer en première intention pour affaiblir la menace que constitue le DT2 et réduire le risque d'accident cardiovasculaire auquel cette maladie expose les personnes qui en sont victimes repose sur la prévention de l'obésité, qui est un des principaux facteurs incriminés dans la hausse de l'incidence du DT2 au Canada et ailleurs dans le monde²⁶. Des essais comparatifs ont révélé que la correction des habitudes de vie, notamment la perte de poids, permet d'éviter ou de retarder l'apparition du

NE PAS DISTRIBUER

DT2²⁶. Cela dit, le peu de changement observé dans le cadre d'un suivi soutenu témoigne de la difficulté qu'ont beaucoup de personnes à corriger leurs habitudes de vie durablement²⁷. Une série d'études ayant servi à évaluer l'effet de la chirurgie bariatrique sur le DT2 a permis de constater de façon éclatante que la perte de poids pouvait faire rétrocéder cette maladie²⁸.

FIGURE 3 | Essai TNT : issue du traitement chez les patients diabétiques



D'après SHEPHERD, J., et al. *Diabetes Care*, vol. 29, n° 6, 2006, p. 1220-1226.

Nombreux sont les patients atteints de DT2 qui ne parviennent pas à corriger leurs habitudes de vie suffisamment pour faire rétrocéder leur maladie ou réaliser leurs objectifs pour ce qui est de leur lipidémie et de leurs autres facteurs de risque traitables. Il n'en demeure pas moins que la perte pondérale, l'augmentation de l'activité physique et une alimentation plus saine doivent rester la pierre angulaire de toute stratégie thérapeutique, même si le recours à des agents pharmacologiques s'impose. Ces changements pourraient en effet faire en sorte que les patients aient moins besoin de ces agents et en retirent indirectement d'autres bienfaits pour leur santé, par exemple une meilleure santé vasculaire consécutivement à la correction d'autres phénomènes pathologiques apparentés, quoiqu'indépendants, tels que l'hypertension²⁹.

Objectifs des traitements hypolipémiants chez les patients diabétiques

Plusieurs organismes, dont la Société canadienne de cardiologie (SCC) et l'Association canadienne du diabète (ACD), ont établi des objectifs pour les traitements hypolipémiants^{15,30} à l'instar d'associations professionnelles états-uniennes et européennes^{31,32}. Leurs recommandations varient, mais les différences sont minimes. Selon les lignes directrices de 2009 de la SCC, le diabète place les hommes de plus de 45 ans et les femmes de plus de 50 ans dans la catégorie des personnes très vulnérables. Les personnes diabétiques plus jeunes peuvent aussi se classer dans cette catégorie si elles présentent d'autres facteurs de risque. Chez les patients très vulnérables, il faut viser une concentration de C-LDL inférieure à 2 mmol/L ou une réduction de 50 % de la valeur enregistrée au départ. Les anomalies concernant les autres sous-

fractions lipidiques sont considérées comme des cibles secondaires. Comme le cholestérol total (CT) entre en ligne de compte pour ce qui est du C-HDL, l'objectif fixé est un rapport CT:C-HDL inférieur à 4,0.

L'ACD a également pointé du doigt le C-LDL comme cible principale, mais les lignes directrices que cet organisme a publiées en 2008 recommandent expressément la détermination et la surveillance des concentrations de C-LDL, de la triglycéridémie et du cholestérol total. Tout comme la SCC, l'ACD recommande un rapport CT:C-HDL inférieur à 4,0, mais va plus loin en recommandant que les patients dont la triglycéridémie dépasse les 10,0 mmol/L soient traités. L'ACD considère le dosage de l'ApoB plasmatique comme optionnel, mais établit tout de même la valeur à rechercher à 0,9 g/L. Aussi bien la SCC que l'ACD recommandent que les statines soient associées à d'autres agents hypolipémiants dans les cas où elles ne permettent pas à elles seules d'atteindre les valeurs cibles. Hormis les statines, les agents hypolipémiants mentionnés par la SCC sont les chélateurs des acides biliaires, les fibrates et la niacine.

La nécessité de sortir du cadre des statines

Les bienfaits exercés par les statines dans les cas de diabète sont essentiellement attribuables à leur aptitude pour abaisser les concentrations de C-LDL, ce qui a maintes fois été relié à une raréfaction des accidents cardiovasculaires et des AVC chez les patients aux prises avec un DT2, qu'elles soient administrées en prévention primaire ou secondaire³³⁻³⁵. Un fort pourcentage de patients aura toutefois besoin d'agents hypolipémiants supplémentaires pour amener leur concentration de C-LDL de départ sous les 2,0 mmol/L ou pour la réduire de 50 %. Lors d'une enquête représentative effectuée auprès de près de 10 000 patients de 9 pays, seulement les deux tiers des sujets très vulnérables, y compris ceux qui étaient atteints de DT2, avaient réussi à atteindre leur concentration cible de C-LDL³⁶.

L'ajout d'un deuxième agent qui s'inscrirait dans la prise en charge de la lipidémie des patients atteints de DT2 pourrait non seulement augmenter la proportion de patients dont les concentrations de C-LDL parviendraient à la valeur recherchée, mais pourrait aussi, dans certains cas, corriger d'autres dyslipidémies que les statines utilisées en monothérapie ne permettent pas de traiter aussi bien. Des données probantes révèlent par ailleurs que certains agents hypolipémiants pourraient entraîner une légère amélioration de la biotransformation du glucose, ce qui pourrait bien favoriser la réduction du risque par effet synergique. En outre, les stratégies axées sur les associations médicamenteuses permettent l'utilisation de doses réduites de statines, d'où la raréfaction des effets indésirables tels que la myopathie et l'hépatotoxicité.

NE PAS DISTRIBUER

Les lignes directrices de la SCC de 2009, à l'instar d'autres lignes directrices d'importance, préconisent l'emploi de chélateurs des acides biliaires, d'inhibiteurs de l'absorption du cholestérol, de fibrates et de niacine comme hypolipémiants de rechange ou comme agents adjuvants. Or la niacine s'est particulièrement montrée d'un grand secours pour rehausser les concentrations de C-HDL, mais toutes les tentatives pour établir un lien entre cette activité et une raréfaction des accidents cardiovasculaire ont échoué jusqu'à présent³⁷. Par ailleurs, les bouffées vasomotrices que provoque cet agent, même si elles sont moins fréquentes avec les préparations à libération prolongée, sont difficilement tolérables³⁸. Les fibrates sont particulièrement efficaces pour abaisser la triglycéridémie, et le gemfibrozil notamment a été relié à une réduction des accidents cardiovasculaires au cours de l'étude intitulée *Helsinki Heart Study*³⁹. Les lignes directrices de 2009 de la SCC déconseillent toutefois d'utiliser du gemfibrozil comme traitement adjuvant aux statines en raison du risque accru de rhabdomyolyse¹⁵.

Lorsqu'il est question de la réduction des concentrations de C-LDL, qu'il convient de placer en tête de liste des priorités dans la prévention des accidents cardiovasculaires que ce soit chez les patients atteints de DT2 ou chez les autres patients présentant des facteurs de risque confirmés, les chélateurs des acides biliaires et les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol sont les agents les plus attrayants à adjoindre aux statines. Bien que ces agents, notamment les chélateurs des acides biliaires, soient peu efficaces contre l'hypertriglycéridémie et pour rehausser les concentrations de C-HDL, ils permettent d'obtenir une réduction supplémentaire de 20 % des concentrations de C-LDL lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec une statine⁴⁰. Si aucun essai comparatif n'a permis d'établir un parallèle entre l'ézétimibe utilisé en monothérapie, le seul inhibiteur de l'absorption du cholestérol qui soit homologué jusqu'à présent, et une réduction significative des accidents cardiovasculaires (l'étude SHARP a donné des résultats positifs), les chélateurs des acides biliaires ont en revanche été les premiers agents, tous types confondus, qui aient été reliés à une telle diminution⁴¹. Bien que l'étude ayant permis cette observation n'ait pas été menée chez des patients atteints de DT2, il est à prévoir que le mode d'action de ces agents, c'est-à-dire la réduction des concentrations de C-LDL, puisse s'appliquer à tous les groupes de patients très exposés aux accidents cardiovasculaires. Deux chélateurs des acides biliaires de première génération, la cholestyramine et le colestipol, ont été associés à des effets indésirables de nature digestive importants. Or ils ont été largement supplantés par le colésévélam, un nouveau venu dans cette classe de médicaments, qui est doté d'une plus grande activité et d'une meilleure tolérabilité^{42,44}. Fait plus important en regard de la prise en charge du risque chez les patients atteints de DT2,

le colésévélam exercerait des effets favorables sur la biotransformation du glucose⁴⁵. L'analyse des données regroupées de trois essais comparatifs menés avec placebo a permis de faire le rapprochement entre l'utilisation du colésévélam et une réduction de 16,5 % des concentrations de C-LDL ($p < 0,001$), une diminution de 7,6 % du taux d'ApoB ($p < 0,001$), une baisse de 0,5 % du taux d'HbA_{1c} ($p < 0,001$) et une réduction de 10 % de la glycémie à jeun ($p < 0,001$) (Tableau 1)⁴⁶. Cet effet sur le glucose a amené les chercheurs à conclure que le colésévélam pourrait être un agent hypolipémiant adjuvant particulièrement intéressant chez les patients diabétiques qui ne parviennent pas à réaliser leurs objectifs thérapeutiques avec des statines seulement⁴⁸, d'autant plus qu'il est maintenant offert sous forme de comprimés qui permettent de régler les problèmes de goût et d'éviter d'avoir à reconstituer de la préparation en poudre⁴⁷.

TABLEAU 1 | Patients diabétiques traités par la metformine : 3 études cliniques

Variations observées avec le colésévélam vs le placebo	
HbA _{1c}	-0,5 %
Glycémie à jeun	-0,41 mmol/L
C-LDL	-16,5 %
Cholestérol total	-5,8 %
Cholestérolémie non HDL	-8,2 %
ApoB	-7,6 %
Triglycéridémie	+12,8 %

D'après BAYS, H. E. *Endocr Pract*, vol. 17, n° 6, 2011, p. 933-938.

Résumé

La plupart des personnes diabétiques sont très exposées aux maladies cardiovasculaires. Il faut donc mettre sur pied des interventions multifactorielles pour protéger leur appareil vasculaire et réduire le risque de maladies et d'accidents cardiovasculaires. Les statines sont les agents utilisés en première intention pour abaisser les concentrations de C-LDL, mais il est souvent nécessaire de leur adjoindre d'autres agents pour que les patients réussissent à atteindre les valeurs visées pour ce paramètre. Les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol et les chélateurs des acides biliaires sont des agents efficaces en deuxième intention pour diminuer les concentrations de C-LDL. Le diagnostic de DT2 sous-entend un risque élevé d'accidents cardiovasculaires. L'intérêt que présente la baisse de la lipidémie pour réduire ce risque et partant, la mortalité d'origine cardiovasculaire dans cette population, est bien établi. Maintes études ont démontré qu'il est difficile pour ces patients très vulnérables d'atteindre les valeurs cibles ambitieuses prônées dans les lignes directrices pour le C-LDL au moyen de statines uniquement. Les agents adjuvants en général peuvent accroître la proportion de patients

NE PAS DISTRIBUER

qui réussissent à atteindre ces objectifs, tandis que certains d'entre eux pourraient être utiles pour corriger d'autres dyslipidémies comportant un risque d'ordre cardiovasculaire. Les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol et les chélateurs des acides biliaires sont d'un grand secours pour aider les patients atteints de DT2 à atteindre leurs ambitieux objectifs thérapeutiques, mais les données probantes confirmant que les chélateurs des acides

biliaires peuvent exercer un effet favorable sur la biotransformation du glucose rendent ces derniers particulièrement intéressants dans un tel contexte. Cela étant dit, tous les traitements pharmacologiques doivent suivre et non précéder la correction des habitudes de vie visant à prendre à bras-le-corps les nombreux autres facteurs de risque concomitants qui se voient ordinairement chez les patients atteints de DT2, dont l'obésité et l'hypertension. ●

Références

- 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.
- The Prevalence and Costs of Diabetes. 2012. [consulté le 24 juillet 2012, à l'adresse : <http://www.diabetes.ca/diabetes-and-you/what/prevalence/>]
- TURNER, R. C., H. Millns, H. A. Neil, et al. « Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) », *BMJ*, vol. 316, n° 7134, 1998, p. 823-828.
- GAEDE, P., H. Lund-Andersen, H. H. Parving, O. Pedersen. « Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, vol. 358, n° 6, 2008, p. 580-591.
- GOLDFINE, A. B. « Statins: is it really time to reassess benefits and risks? », *N Engl J Med*, vol. 366, n° 19, 2012, p. 1752-1755.
- ANDERSON, T. J. « Canadian Cardiovascular Society Guideline Update: Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult », dans les Actes du congrès de la Société canadienne de cardiologie, tenu du 27 au 31 octobre 2012, à Toronto, en Ontario.
- Mcfarlane, S. I., S. J. Jacober, N. Winer, et al. « Control of cardiovascular risk factors in patients with diabetes and hypertension at urban academic medical centers », *Diabetes Care*, vol. 25, n° 4, 2002, p. 718-723.
- BEATON, S. J., S. S. Nag, M. J. Gunter, J. M. Gleeson, S. S. Sajjan et C. M. Alexander. « Adequacy of glycemic, lipid, and blood pressure management for patients with diabetes in a managed care setting », *Diabetes Care*, vol. 27, n° 3, 2004, p. 694-698.
- SHAW, J. E., R. A. Sicree et P. Z. Zimmet. « Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 », *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 87, n° 1, 2010, p. 4-14.
- WALLS, H. L., K. Backholer, J. Proietto et J. J. McNeil. « Obesity and trends in life expectancy », *J Obes*, 2012;2012:107989.
- FLEGAL, K. M., M. D. Carroll, C. L. Ogden et L. R. Curtin. « Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008 », *JAMA*, vol. 303, n° 3, 2010, p. 235-241.
- The Obesity Epidemic in Canada. 2005. [consulté le 25 juillet 2012, à l'adresse : <http://www.parl.gc.ca/Content/LOP/ResearchPublications/prb0511-e.htm>]
- LEE, D. S., M. Chiu, D. G. Manuel, et al. « Trends in risk factors for cardiovascular disease in Canada: temporal, socio-demographic and geographic factors », *CMAJ*, vol. 181, n° 3-4, 2009, p. E55-E66.
- POIRIER, P., T. D. Giles, G. A. Bray, et al. « Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism », *Circulation*, vol. 113, n° 6, 2006, p. 898-918.
- 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* 2013, vol. 29, no 2, p. 151-67.
- « 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.
- MOORADIAN, A. D. « Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus », *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, vol. 5, n° 3, 2009, p. 150-159.
- JULIUS, U. « Influence of plasma free fatty acids on lipoprotein synthesis and diabetic dyslipidemia », *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, vol. 111, n° 5, 2003, p. 246-250.
- BARTER, P. J. « The causes and consequences of low levels of high density lipoproteins in patients with diabetes », *Diabetes Metab J*, vol. 35, n° 2, 2011, p. 101-106.
- BAIGENT, C., A. Keech, P. M. Kearney, et al. « Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins », *Lancet*, vol. 366, n° 9493, 2005, p. 1267-1278.
- WOLFFENBUTTEL, B. H., A. A. Franken et H. H. Vincent. « Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes -- CORALL study », *J Intern Med*, vol. 257, n° 6, 2005, p. 531-539.
- SHEPHERD, J., P. Barter, R. Carmena, et al. « Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study », *Diabetes Care*, vol. 29, n° 6, 2006, p. 1220-1226.
- GORDON, D. J., J. L. Probstfield, R. J. Garrison, et al. « High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies », *Circulation*, vol. 79, no 1, 1989, p. 8-15.
- AUSTIN, M. A., J. E. Hokanson et K. L. Edwards. « Hyper-triglyceridemia as a cardiovascular risk factor », *Am J Cardiol*, vol. 81, n° 4A, 1998, p. 7B-12B.
- HAFFNER, S. M. « Management of dyslipidemia in adults with diabetes », *Diabetes Care*, vol. 21, n° 1, 1998, p. 160-178.
- KNOWLER, W. C., E. Barrett-Connor, S. E. Fowler, et al. « Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin », *N Engl J Med*, vol. 346, n° 6, 2002, p. 393-403.
- VERMUNT, P. W., I. E. Milder, F. Wieland, et al. « A lifestyle intervention to reduce Type 2 diabetes risk in Dutch primary care: 2.5-year results of a randomized controlled trial », *Diabet Med*, vol. 29, n° 8, 2012, p. e223-e231.
- SHIMIZU, H., P. Timratana, P. R. Schauer et T. Rogula. « Review of Metabolic Surgery for Type 2 Diabetes in Patients with a BMI < 35 kg/m(2) », *J Obes*, 2012;2012:147256.
- IESTRA, J. A., D. Kromhout, Y. T. van der Schouw, D. E. Grobbee, H. C. Boshuizen et W. A. van Staveren. « Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review », *Circulation*, vol. 112, n° 6, 2005, p. 924-934.
- Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. 2008. [consulté le 27 juillet 2012, à l'adresse : www.diabetes.ca]
- HAFFNER, S. M. « Dyslipidemia management in adults with diabetes », *Diabetes Care*, vol. 27, suppl. 1, 2004, p. S68-S71.
- REINER, Z., A. L. Catapano, G. De Backer, et al. « ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) », *Eur Heart J*, vol. 32, n° 14, 2011, p. 1769-1818.
- TONELLI, M., A. Lloyd, F. Clement, et al. « Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis », *CMAJ*, vol. 183, n° 16, 2011, p. E1189-E1202.
- WARD, S., M. Lloyd Jones, A. Pandor, et al. « A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events », *Health Technol Assess*, vol. 11, n° 14, 2007, p. 1-160, iii-iv.
- KEARNEY, P. M., L. Blackwell, R. Collins, et al. « Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis », *Lancet*, vol. 371, n° 9607, 2008, p. 117-125.
- WATERS, D. D., C. Brotons, C. W. Chiang, et al. « Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals », *Circulation*, vol. 120, n° 1, 2009, p. 28-34.
- BODEN, W. E., J. L. Probstfield, T. Anderson, et al. « Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy », *N Engl J Med*, vol. 365, n° 24, 2011, p. 2255-2267.
- KAMANNA, V. S., S. H. Ganji et M. L. Kashyap. « The mechanism and mitigation of niacin-induced flushing », *Int J Clin Pract*, vol. 63, n° 9, 2009, p. 1369-1377.
- FRICK, M. H., O. Elo, K. Haapa, et al. « Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease », *N Engl J Med*, vol. 317, n° 20, 1987, p. 1237-1245.
- SHANES, J. G. « A review of the rationale for additional therapeutic interventions to attain lower LDL-C when statin therapy is not enough », *Curr Atheroscler Rep*, vol. 14, n° 1, 2012, p. 33-40.
- « 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.
- ALDRIDGE, M. A. et M. K. Ito. « Colesevelam hydrochloride: a novel bile acid-binding resin », *Ann Pharmacother*, vol. 35, nos 7-8, 2001, p. 898-907.
- PULESTON, J., H. Morgan et J. Andreyev. « New treatment for bile salt malabsorption », *Gut*, vol. 54, n° 3, 2005, p. 441-442.
- BAYS, H. et C. Dujovne. « Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug », *Expert Opin Pharmacother*, vol. 4, n° 5, 2003, p. 779-790.
- GOLDBERG, R. B., R. S. Rosenson, E. Hernandez-Triana, S. Misir et M. R. Jones. « Initial combination therapy with metformin plus colesevelam improves lipoprotein particles in patients with early type 2 diabetes mellitus », *J Clin Lipidol*, vol. 6, n° 4, 2012, p. 318-324.
- BAYS, H. E. « Colesevelam hydrochloride added to background metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis from 3 clinical studies », *Endocr Pract*, vol. 17, n° 6, 2011, p. 933-938.
- STEINMETZ, K. L. « Colesevelam hydrochloride », *Am J Health Syst Pharm*, vol. 59, no 10, 2002, p. 932-939.
- ROSENSTOCK, J., V. A. Fonseca, W. T. Garvey, et al. « Initial combination therapy with metformin and colesevelam for achievement of glycemic and lipid goals in early type 2 diabetes », *Endocr Pract*, vol. 16, n° 4, 2010, p. 629-640.