

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude IDEAL comparant simvastatine 20-40 mg *versus* atorvastatine 80 mg en prévention après un infarctus du myocarde : entre deux idées de l'idéal

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'étude IDEAL («Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering») a comparé les effets de deux stratégies hypocholestérolémiantes sur le risque de maladie cardio-vasculaire chez des patients ayant déjà présenté un infarctus du myocarde. Dans cette étude prospective, randomisée, ouverte avec évaluation en aveugle des critères d'évaluation, les patients ont été répartis de façon aléatoire vers un traitement comprenant une haute dose d'atorvastatine d'emblée (80 mg/jour; n = 4439) ou une dose usuelle de simvastatine (20 mg/jour titrée si nécessaire à 40 mg/jour; n = 4449). Sous traitement, les taux moyens de cholestérol LDL étaient de 104 mg/dl dans le groupe simvastatine et de 81 mg/dl dans le groupe atorvastatine (p < 0,001). Après un suivi médian de 4,8 années, aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire rassemblant les événements coronariens majeurs (définis comme les décès d'origine coronarienne, les infarctus du myocarde confirmés non mortels et les arrêts cardiaques avec ressuscitation). Par contre, le risque de survenue des critères d'évaluation secondaires composites (i.e., événements cardio-vasculaires majeurs, tous les événements cardio-vasculaires, tous les événements coronariens) a été significativement diminué dans le groupe atorvastatine par comparaison au groupe simvastatine. Il n'y avait cependant aucune différence en ce qui concerne la mortalité cardio-vasculaire ou la mortalité totale entre les deux groupes. En conclusion, les patients avec antécédent d'infarctus du myocarde peuvent bénéficier d'un abaissement intensif des concentrations de cholestérol LDL, sans augmentation de la mortalité non cardio-vasculaire et sans manifestations indésirables majeures.

MOTS-CLÉS : Atorvastatine - Cholestérol - Simvastatine - Prévention secondaire - Maladie coronaire - Infarctus du myocarde

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie, plus particulièrement l'augmentation de la concentration de cholestérol LDL, représente un facteur coronarien majeur dans toutes les grandes enquêtes épidémiologiques (1). C'est, en tous cas, le facteur de risque qui a fait l'objet du plus grand nombre d'essais cliniques contrôlés d'intervention (2, 3). Toutes les études en prévention primaire et la plupart de celles en prévention secondaire ont comparé une statine avec un placebo. Elles ont été systématiquement positives avec une réduction (généralement de 25 à 35 %) de la morbidité coronarienne et cardio-vasculaire ainsi que de la mortalité coronarienne et cardio-vasculaire (et

THE IDEAL STUDY COMPARING SIMVASTATIN 20-40 MG *VERSUS* ATORVASTATIN 80 MG FOR SECONDARY PREVENTION AFTER MYOCARDIAL INFARCTION : BETWEEN TWO IDEAS OF THE IDEAL

SUMMARY : The IDEAL («Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering») study compared the effects of two strategies of lipid lowering on the risk of cardiovascular disease among patients with a previous myocardial infarction. In this prospective, randomized, open-label, blinded end-point evaluation trial, patients were randomly assigned to receive a high dose of atorvastatin (80 mg/day; n = 4439), or an usual dose of simvastatin (20 mg/day, titrated up to 40 mg/day if necessary; n = 4449). During treatment, mean LDL cholesterol levels were 104 mg/dl in the simvastatin group and 81 mg/dl in the atorvastatin group (p < 0.001). After a median follow-up of 4.8 years, no significant difference was observed in the primary outcome of major coronary events (defined as coronary death, confirmed nonfatal acute myocardial infarction, or cardiac arrest with resuscitation), but the risk of other composite secondary end points (i.e., major cardiovascular events, all cardiovascular events, all coronary events) was statistically reduced in the atorvastatin group compared to the simvastatin group. There were no differences in cardiovascular or all-cause mortality between the two groups. In conclusion, patients with myocardial infarction may benefit from intensive lowering of LDL cholesterol without an increase in noncardiovascular mortality or other serious adverse reactions.

KEYWORDS : Atorvastatin - Cholesterol - Simvastatin - Secondary prevention - Coronary heart disease - Myocardial infarction

aussi de la mortalité totale dans certains essais) (2, 3). La comparaison des résultats de ces différentes études a conduit au concept «the lower, the better» au vu d'une relation linéaire entre la diminution des événements coronariens et cardio-vasculaires et la réduction de la cholestérolémie (ou du niveau de cholestérol LDL atteint en cours d'étude) (2, 3). Néanmoins, la sécurité d'abaisser le taux de cholestérol total et LDL à des niveaux très bas est régulièrement mise en doute, au vu d'une tendance à l'augmentation de la mortalité non cardio-vasculaire dans certaines études (4).

Très peu d'études ont comparé directement deux statines dans un même essai. Leurs résultats supportent, cependant, le même concept avec un effet de protection plus marqué avec l'atorvastatine 80 mg qu'avec la pravastatine 40 mg dans REVERSAL et PROVE-IT (5). L'étude TNT, comparant deux doses d'atorvastatine (10 *versus* 80 mg), a confirmé une diminution de l'incidence des événements cardio-vasculaires avec la plus forte dose de la statine, abaissant la concentration de cholestérol LDL aux environs

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

de 70-75 mg/dl, sans différence significative en ce qui concerne la mortalité totale cependant (6). A ce jour, il n'y avait pas d'études comparatives directes entre l'atorvastatine (la statine la plus prescrite) et la simvastatine, première statine à avoir démontré son efficacité dans l'étude 4S en prévention secondaire (7), efficacité confirmée en prévention primaire et secondaire dans la vaste étude HPS (8). Cette comparaison est d'autant plus importante que la simvastatine est la première statine à avoir été commercialisée sous une forme générique et donc à être disponible à un prix nettement inférieur à celui d'autres statines.

Nous rapportons et commentons les résultats de l'étude IDEAL («Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering») récemment publiée dans le JAMA (9). Elle compare un traitement par simvastatine 20-40 mg, selon un protocole comparable à celui initié dans l'étude 4S (7), à un traitement par atorvastatine 80 mg d'emblée après un infarctus du myocarde. Cette étude mérite d'être analysée avec attention puisque ses résultats sont diversement appréciés à tel point qu'ils sont utilisés à titre promotionnel par les deux firmes concurrentes commercialisant les deux comparateurs, à savoir la simvastatine (Zocor®, Merck Sharp & Dohme) et l'atorvastatine (Lipitor®, Pfizer) !

BUT DE L'ÉTUDE

L'étude IDEAL est une étude prospective multicentrique, randomisée, ouverte mais avec évaluation du critère de jugement en aveugle (protocole de type PROBE : «Prospective Randomized Open Blinded End-point»), réalisée dans 190 centres ambulatoires en Scandinavie, en Islande et aux Pays-Bas entre mars 1999 et mars 2005. Elle a pour but de comparer les effets de deux stratégies hypolipémiantes, abaissant à des niveaux différents le taux de cholestérol total et LDL, sur le risque de maladie cardiovasculaire chez des patients ayant déjà eu un infarctus du myocarde.

PATIENTS ET MÉTHODES

Les patients inclus dans l'étude appartiennent aux deux sexes, ont au maximum 80 ans, et présentent une histoire d'infarctus du myocarde. Ils doivent rentrer dans les critères pour bénéficier d'une thérapie par statine selon les recommandations nationales des pays participants et ne pas avoir les contre-indications habituelles des statines. Les patients déjà sous statine peuvent être inclus à condition qu'ils ne reçoivent pas une

dose supérieure à un équivalent de 20 mg par jour de simvastatine. En fait, 75 % des patients étaient déjà sous faible dose de statine (50 % sous simvastatine) avant leur entrée dans l'étude. Après avoir bénéficié de conseils diététiques, les patients ont été traités de façon aléatoire par simvastatine 20 mg (dose à augmenter à 40 mg par jour après 24 semaines si la cholestérolémie totale reste supérieure à 190 mg/dl) ou par atorvastatine 80 mg par jour d'emblée (dose à réduire à 40 mg par jour en cas d'effets indésirables ou, à la discrétion de l'investigateur, si le taux de cholestérol LDL descend en dessous de 39 mg/dl). A la fin de l'étude, 23 % des patients du groupe simvastatine avaient vu leur posologie accrue à 40 mg alors que 13 % des patients du groupe atorvastatine avaient eu leur posologie réduite à 40 mg par jour. Par ailleurs, il faut noter que 14 % des patients du groupe atorvastatine *versus* 7 % des patients du groupe simvastatine avaient interrompu leur traitement avant la fin de l'étude.

Au total, 4.449 patients ont été randomisés dans le groupe simvastatine et 4.439 dans le groupe atorvastatine; ils ont été suivis durant une période médiane de 4,8 années. Leurs caractéristiques sont comparables dans les deux groupes à l'inclusion : âge moyen de 62 ans, 81 % de sexe masculin, 27,3 kg/m² d'indice de masse corporelle, antécédents coronariens comparables (délai moyen depuis le dernier infarctus du myocarde de 21 mois, environ 40 % des patients ayant déjà subi une procédure de revascularisation), traitements associés similaires (dont 80 % d'aspirine, 75 % de bêta-bloquants, 36 % d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine, 19 % d'antagonistes calciques, 13 % d'anticoagulants indirects).

Le critère d'évaluation principal retenu est le moment de survenue d'un premier événement coronarien majeur, défini par un décès d'origine coronarienne, une hospitalisation pour infarctus aigu du myocarde non mortel ou un arrêt cardiaque avec ressuscitation. Il y avait trois critères secondaires combinés spécifiés au départ de l'étude : 1) événements cardio-vasculaires majeurs, critère reprenant tous les événements du critère primaire plus les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (déficit neurologique durant au moins 24 heures, diagnostic confirmé habituellement par une imagerie); 2) tout événement coronarien, soit les événements du critère primaire plus les procédures de revascularisation coronaire et les hospitalisations pour angor instable; 3) tout événement cardio-vasculaire incluant, en plus des événements précédents, les hospitalisations pour un diagnostic d'insuffi-

sance cardiaque primitive ou un nouvel épisode d'artériopathie périphérique. Par ailleurs, les critères secondaires préspecifiés comportaient également la mortalité totale et chacune des composantes individuelles des critères combinés précédents. Tous les critères d'évaluation ont été vérifiés et confirmés, en aveugle, par un comité central indépendant.

RÉSULTATS

Comme attendu, les deux stratégies thérapeutiques hypolipémiantes ont conduit à des taux différents de cholestérolémie, avec une concentration moyenne de cholestérol LDL de 104 mg/dl dans le groupe simvastatine et de 81 mg/dl dans le groupe atorvastatine ($p < 0,001$). Les deux traitements ont été bien tolérés. L'élévation des transaminases a été un peu plus fréquente sous atorvastatine 80 mg (1 % *versus* 0,1% dans le groupe simvastatine). Les myopathies sévères et les cas de rhabdomyolyse ont été très rares dans les deux groupes.

Les principaux résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires sont résumés dans le tableau I. Le critère d'évaluation primaire n'est pas significativement différent entre les deux traitements (hasard ratio ou HR = 0,89; $p = 0,07$). Par contre, les trois critères secondaires combinés spécifiés au départ surviennent de façon significativement moins fréquente dans le groupe atorvastatine que dans le groupe simvastatine : les événements cardio-vasculaires majeurs (HR= 0,87; $p = 0,02$), tous les événements cardio-vasculaires totaux (HR= 0,84; $p < 0,001$), tous les

événements coronariens (HR= 0,84; $p < 0,001$). La mortalité totale est comparable dans les deux groupes, de même que la mortalité cardio-vasculaire et la mortalité non cardio-vasculaire. Plusieurs des composantes individuelles des critères combinés atteignent le seuil de la signification statistique, parmi lesquelles les infarctus non mortels ($p = 0,02$), les procédures de revascularisation coronaire ($p < 0,001$), les hospitalisations pour artériopathie périphérique ($p = 0,02$), tous moins fréquents dans le groupe atorvastatine 80 mg que dans le groupe simvastatine 20-40 mg.

DISCUSSION

L'étude IDEAL a fourni des résultats moins spectaculaires qu'escomptés initialement par les concepteurs de l'étude; ils peuvent apparaître ambigus, interprétés négativement par certains et positivement par d'autres. Si l'on s'en tient au critère d'évaluation primaire, l'étude doit être considérée comme négative puisque l'incidence d'événements coronariens majeurs n'est pas significativement réduite dans le groupe atorvastatine 80 mg par rapport au groupe simvastatine 20-40 mg. La différence est de 11 % avec un $p = 0,07$. Elle est environ moitié moindre que celle qui avait été anticipée puisque l'étude IDEAL avait été conçue pour mettre en évidence une différence de 21 %, avec un $p < 0,05$ %, au bout de 5 ans de suivi (9). Les auteurs tentent d'expliquer ce moindre effet que celui escompté par le fait que la différence de cholestérol total et LDL était moins forte qu'attendue entre les deux groupes. Ce constat pourrait être lié à une obser-

TABLEAU I : COMPARAISON DES PRINCIPAUX ÉVÉNEMENTS SURVENUS DANS LE GROUPE SIMVASTATINE 20-40 MG (N = 4.449) ET DANS LE GROUPE ATORVASTATINE 80 MG (N = 4.439) DANS L'ÉTUDE IDEAL. SEULEMENT LE PREMIER ÉVÉNEMENT POUR CHAQUE PATIENT EST PRIS EN CONSIDÉRATION. CV = CARDIO-VASCULAIRE.

Critères d'évaluation	Simvastatine n (%)	Atorvastatine n (%)	Hasard ratio (IC 95 %)	P
Primaire				
Événements coronaires majeurs (*)	463 (10,4)	411 (9,3)	0,89 (0,78-1,01)	0,07
- Mortels	178 (4,0)	175 (3,9)	0,99 (0,80-1,22)	0,90
- Infarctus non mortels	321 (7,2)	267 (6,0)	0,83 (0,71-0,98)	0,02
Secondaires				
Événements CV majeurs	608 (13,7)	533 (12,0)	0,87 (0,78-0,98)	0,02
Événements CV totaux	1370 (30,8)	1176 (26,5)	0,84 (0,78-0,91)	<0,001
Tout événement coronarien	1059 (23,8)	898 (20,2)	0,84 (0,76-0,91)	<0,001
Revascularisation coronaire	743 (16,7)	579 (13,0)	0,77 (0,69-0,86)	<0,001
Artériopathie périphérique	167 (3,8)	127 (2,9)	0,76 (0,61-0,96)	0,02
Mortalité totale	374 (8,4)	366 (8,2)	0,98 (0,85-1,13)	0,81
Mortalité CV	218 (4,9)	223 (5,0)	1,03 (0,85-1,24)	0,78
Mortalité non CV	156 (3,5)	143 (3,2)	0,92 (0,73-1,15)	0,47

(*) Critère combinant les décès d'origine coronarienne, une hospitalisation pour infarctus aigu du myocarde non mortel ou un arrêt cardiaque avec ressuscitation

vance un peu moins bonne dans le groupe atorvastatine 80 mg, par comparaison au groupe simvastatine où l'observance, proche de 95 %, a été exceptionnellement bonne, peut-être en raison du fait que 50 % des patients à l'inclusion étaient déjà traités par cette statine. De plus, la durée de suivi a été un peu plus brève que celle prévue initialement (4,8 années au lieu de 5,5 années). Par contre, les trois critères combinés d'évaluation secondaire, préspecifiés au départ de l'étude, sont significativement diminués en faveur du groupe atorvastatine par rapport au groupe atorvastatine : l'incidence des événements cardio-vasculaires majeurs (incluant les AVC) (- 13 %, $p = 0,02$), l'incidence de tous les événements coronariens (- 16 %, $p < 0,001$) et l'incidence de tous les événements cardio-vasculaires (- 16 %, $p < 0,001$).

Tout dépend donc du critère pris en compte. Il est intéressant de noter que le critère d'évaluation primaire considéré dans les différentes études de prévention cardio-vasculaire, non seulement dans le cadre du traitement de l'hypercholestérolémie mais aussi de l'hypertension artérielle ou de l'hyperglycémie, varie d'une étude à l'autre ainsi que nous aurons l'occasion de l'analyser en détail dans un prochain article (10). Comme discuté dans l'éditorial accompagnant l'article original (11), si IDEAL avait utilisé le même critère combiné principal que dans TNT (incluant les AVC) (6) ou dans PROVE-IT (incluant les procédures de revascularisation) (12), la différence entre les deux groupes aurait été significative, avec un HR de 0,87 ($p = 0,02$) et un HR de 0,84 ($p < 0,001$), respectivement, en faveur de l'atorvastatine 80 mg (Tableau II). Il est donc important d'analyser les résultats de l'étude IDEAL à la lumière de ceux des autres grandes études réalisées avec les statines pour prévenir les complications cardio-vasculaires, études ayant fait par ailleurs l'objet d'une remar-

quable méta-analyse récente par les «Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators» (3).

L'étude IDEAL ne permet pas de répondre à la question de savoir si une forte dose de simvastatine, à savoir 80 mg d'emblée, aurait permis d'apporter la même protection cardio-vasculaire que l'atorvastatine 80 mg. La seule étude comparant deux doses de simvastatine publiée à ce jour (A to Z trial) concerne des patients traités dans les suites immédiates d'un syndrome coronarien aigu (13). Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux bras, peut-être en raison d'un nombre d'événements plus faible qu'attendu. Il est également intéressant de comparer les résultats de IDEAL avec ceux de ALLIANCE (14), une étude prospective randomisée menée dans des conditions proches de la vie réelle et qui a comparé une titration d'atorvastatine de 10 à 80 mg (dose médiane de 40,5 mg/jour, avec 45 % des patients sous atorvastatine 80 mg) avec un traitement conventionnel (comprenant nombre de patients sous simvastatine 20-40 mg, mais pouvant aussi inclure des patients sous 10 mg d'atorvastatine). Si l'on prend, dans IDEAL, le même critère principal que celui de ALLIANCE, le HR des événements coronariens majeurs (incluant les manœuvres de revascularisation et les hospitalisations pour angor instable) est de 0,84 ($p < 0,001$) en faveur de l'atorvastatine 80 mg par rapport à la thérapie par simvastatine 20-40 mg; la différence s'avère donc plus significative dans IDEAL que dans ALLIANCE où le HR correspondant était de 0,83 ($p = 0,02$) sous atorvastatine par comparaison à un traitement usuel. Dans les deux études, l'effet bénéfique du traitement intensif par atorvastatine 80 mg a surtout été observé sur le nombre d'infarctus myocardiques non mortels.

TABLEAU II : COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS DANS LES GRANDES ÉTUDES COMPARATIVES DIRECTES ÉVALUANT DEUX STRATÉGIES HYPOLIPÉMIANTES (INTENSIVE VERSUS STANDARD) SUR LA SURVENUE DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES. LES ÉTUDES PROVE-IT ET A TO Z ONT ÉTÉ RÉALISÉES CHEZ DES PATIENTS APRÈS UN SYNDROME CORONARIEN AIGU, LES ÉTUDES TNT ET IDEAL ONT ÉTÉ MENÉES CHEZ DES PATIENTS CORONARIENS STABLES ET L'ÉTUDE ALLIANCE A ÉTÉ CONDUITE SELON UN PROTOCOLE DE TYPE «VIE RÉELLE». DANS TOUTE LA MESURE DU POSSIBLE ET DANS UN SOUCI D'UNIFORMISATION, LE MÊME HASARD RATIO (HR) A ÉTÉ PRIS POUR TOUTES LES ÉTUDES (SAUF A TO Z)

Études	Traitement intensif	Traitement standard	Suivi	HR	p
PROVE-IT (12)	Atorva 80 (n = 2099)	Prava 40 (n=2063)	2,0 ans	0,84	0,005
A to Z (13)	Simva 40-80 (n=2265)	Simva 20 (n=2232)	2,0 ans	0,89	0,14 (*)
ALLIANCE (14)	Atorva 10-80 (n=1217)	Usuel (n=1225)	4,3 ans	0,83	0,02
TNT (6)	Atorva 80 (n=4995)	Atorva 10 (n=5006)	4,9 ans	0,81	0,001
IDEAL (9)	Atorva 80 (n=4439)	Simva 20-40 (n =4449)	4,8 ans	0,84	0,001

HR : Hasard Ratio : concerne tous les événements cardio-vasculaires (décès, infarctus, angor instable nécessitant hospitalisation, AVC, revascularisation).

(*) Le HR repris dans l'étude A to Z n'inclut pas les revascularisations (dont l'incidence est, par ailleurs, légèrement diminuée sous traitement intensif : - 7 %, NS)

L'étude IDEAL n'avait pas été prévue pour avoir une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence une différence significative de mortalité totale et l'absence de différence de mortalité entre les deux groupes ne peut donc être considérée comme un échec de l'étude. Ce résultat confirme l'absence de différence de mortalité totale entre le groupe atorvastatine 80 mg et le groupe atorvastatine 10 mg dans l'étude TNT (6). Il est évident qu'il est plus difficile de démontrer une différence dans la mortalité totale entre deux traitements actifs qu'entre un traitement actif et un placebo, comme c'était le cas dans l'étude 4S (7). Il faut, par ailleurs, noter que, dans IDEAL, 48 % seulement des décès du groupe simvastatine étaient d'origine coronarienne, alors que la proportion de décès coronariens était de 74 % dans le groupe placebo de l'étude 4S, chez des patients ayant également déjà présenté un infarctus du myocarde (7). Ceci témoigne d'une meilleure prise en charge des patients coronariens, en cela inclus le traitement de base par simvastatine à la posologie usuelle (4, 11). Il s'agit là d'un phénomène général de telle sorte que les réductions d'incidence des événements cardio-vasculaires ou coronaires observés seront, désormais, le plus souvent de l'ordre de 10-15 % (quel que soit le type d'intervention, à visée hypocholestérolémiante, anti-hypertensive ou antidiabétique) plutôt que 30-35 % comme cela avait été observé initialement (par exemple dans 4S), sans que cela ne remette nécessairement en cause l'efficacité du nouveau traitement évalué. Dans IDEAL, l'abaissement plus marqué de cholestérol total et LDL obtenu avec l'atorvastatine 80 mg, par rapport à la simvastatine 20-40 mg, permet de prévenir 68 premiers événements cardio-vasculaires (IC 95 % : 39-97) pour 1.000 patients avec antécédents d'infarctus suivis pendant 5 ans (9). Au vu de tous ces éléments, il est difficile de conclure que l'étude IDEAL est négative et que les deux traitements proposés peuvent être considérés comme analogues en terme de protection cardio-vasculaire. L'éditorialiste conclut d'ailleurs positivement et admet que l'étude IDEAL apporte un argument supplémentaire en faveur du concept «the lower, the better» chez les patients à haut risque comme ceux recrutés dans IDEAL avec systématiquement un antécédent d'infarctus du myocarde (11). Les résultats obtenus dans IDEAL confirment donc globalement les résultats de l'étude TNT (15) et devraient sans doute, à brève échéance, contribuer à revoir les valeurs cibles de cholestérol LDL chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé (4).

Le protocole en ouvert de type PROBE, s'il offre l'avantage de se rapprocher de la vie réelle, présente l'inconvénient d'exposer à des biais potentiels, notamment pour les événements susceptibles d'être influencés par l'investigateur comme les procédures de revascularisation ou les hospitalisations pour angor instable. Le risque de biais a été minimisé en recourant à une adjudication des événements par un comité central travaillant en aveugle. De plus, il existe des différences significatives entre les deux groupes pour des événements non opérateurs dépendants, comme les infarctus non mortels ($p = 0,02$) ou les événements cardio-vasculaires majeurs ($p = 0,02$), même si les différences coronariennes les plus spectaculaires ont concerné les procédures de revascularisation coronaire ($p < 0,001$).

Il est intéressant de savoir si la différence entre les deux groupes de patients peut s'expliquer par la différence entre les taux de cholestérol LDL obtenus. Cela semble bien être le cas pour l'essentiel (11), sans nécessairement devoir invoquer des effets pléiotropiques associés aux hautes doses d'atorvastatine utilisées (16). Ceci est un argument supplémentaire pour vérifier les concentrations de cholestérol total et LDL sous statine (17). Ce dosage permettra d'optimiser la posologie de la statine si nécessaire, en particulier si une stratégie de titration est adoptée comme dans le groupe simvastatine de l'étude IDEAL. Il permettra également de vérifier l'observance thérapeutique du patient et de le motiver à adhérer au traitement prescrit et à accepter une augmentation de la posologie, si nécessaire.

Enfin, la question ultime est de savoir si en terme de rapport efficacité/sécurité et, surtout, en terme de rapport coût/efficacité (18), il convient de privilégier le traitement par atorvastatine à haute dose (80 mg) ou le traitement par simvastatine à dose minimale (20-40 mg) chez les patients avec antécédent d'infarctus du myocarde. La sécurité d'emploi de l'atorvastatine 80 mg par jour ne paraît pas poser de problème important, ce qui confirme les résultats de tolérance obtenus dans les autres études utilisant cette posologie maximale, comme PROVE-IT (12) et TNT (6). La mortalité non cardiovasculaire, notamment par cancer, n'est pas accrue dans le groupe atorvastatine 80 mg, confirmant ainsi la sécurité d'emploi de hautes doses d'atorvastatine et l'innocuité d'un abaissement prononcé des taux de cholestérol total et LDL. Ce constat apparaissait déjà dans la méta-analyse récente des «Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators» (3).

Le problème du coût potentiel soulève davantage d'interrogations. Dans l'étude IDEAL, les auteurs précisent que le coût des deux traitements était identique, ce qui n'est pas le cas dans la pratique clinique en Belgique, où un traitement par atorvastatine 80 mg est plus onéreux que celui par simvastatine 20-40 mg par jour. Le surcoût lié au traitement doit, dès lors, être compensé, au moins en grande partie, par l'épargne créée par la réduction des complications (nouvel infarctus, angor instable) et des traitements secondaires (procédures de revascularisation) (18). Chez les patients à haut risque, comme les patients avec antécédent d'infarctus du myocarde ou les patients diabétiques, le rendement de l'intervention thérapeutique peut certainement être considéré comme acceptable (11). Il le sera d'autant plus que les patients présentent au départ une hypercholestérolémie élevée qui ne pourra pas être ramenée dans les valeurs cibles avec une dose faible à modérée de simvastatine. Par contre, chez les sujets avec seulement une hypercholestérolémie modérément accrue, la question reste ouverte. L'étude IDEAL ne présente pas, dans la publication originale du JAMA, de sous-analyse permettant de répondre de façon plus précise à cette question (9).

Enfin, il convient de ne pas oublier que le traitement par statine ne dispense pas des mesures hygiéno-diététiques. En effet, ces dernières ont l'avantage d'améliorer, certes modérément, le profil lipidique, mais aussi de corriger simultanément divers autres facteurs de risque cardiovasculaire. Elles peuvent être recommandées prioritairement en cas d'hypercholestérolémie isolée chez une personne à risque cardiovasculaire faible à modéré, en prévention primaire (19). Par contre, elles s'avèrent insuffisantes en présence d'une hypercholestérolémie significative chez un individu à risque élevé, en raison d'antécédents cardio-vasculaires (prévention secondaire comme dans IDEAL), suite à la présence d'un diabète de type 2, ou au vu de l'évaluation par l'équation de Framingham ou par le Score européen (en prévention primaire) (20). Force est alors de reconnaître que les statines offrent une protection supplémentaire sur laquelle on ne peut plus faire l'impasse. En effet, c'est la thérapie par statine qui, de loin, s'est avérée la plus performante en prévention cardiovasculaire recourant à une approche pharmacologique de type «polypill»; à noter que, dans cette dernière, le traitement se limitait à une statine à posologie usuelle (simvastatine 20-40 mg ou atorvastatine 10 mg) (21).

CONCLUSION

L'étude IDEAL montre qu'un traitement intensif par atorvastatine 80 mg ne réduit pas significativement l'incidence des événements coronariens majeurs (critère d'évaluation primaire de l'essai) par comparaison à un traitement par simvastatine 20-40 mg par jour. Par contre, ce traitement diminue l'incidence des événements cardio-vasculaires majeurs (AVC inclus), de tous les événements cardio-vasculaires et de tous les événements coronariens (y compris les procédures de revascularisation et les hospitalisations pour angor instable), trois critères combinés secondaires présélectionnés au début de l'étude. Dès lors, deux idées peuvent s'opposer à propos de l'«idéal». Les partisans d'un traitement bon marché plaideront en disant que l'idéal est de traiter avec le médicament le moins cher, en l'occurrence ici la simvastatine, puisque le critère d'évaluation primaire n'est pas significativement inférieur à celui obtenu avec l'atorvastatine à haute dose, traitement plus onéreux. Au contraire, les partisans d'un traitement optimal considéreront que l'idéal est de protéger au maximum les patients à haut risque, puisque traiter 1.000 sujets de ce type pendant 5 ans avec l'atorvastatine 80 mg plutôt que la simvastatine 20-40 mg permet d'épargner 68 événements cardio-vasculaires, dont des infarctus non mortels, des AVC et des procédures de revascularisation dont on connaît le coût économique et humain particulièrement élevé. Dans ce type d'analyse, il est évidemment capital de ne pas se concentrer uniquement sur le coût du traitement pharmacologique, mais de prendre en considération l'ensemble des coûts directs et indirects liés à la maladie coronarienne. Pareille étude pharmacoeconomique est difficile à réaliser puisqu'elle donne des résultats différents en fonction des caractéristiques de chaque pays. A notre connaissance, ce type d'analyse n'a pas encore été publié ni pour l'étude TNT, ni pour l'étude IDEAL. Quoi qu'il en soit, IDEAL, comme TNT, supporte le concept «the lower, the better». Dans ces conditions, si le patient à haut risque n'atteint pas (ou même a très peu de chance d'atteindre au vu de sa cholestérolémie de départ) les valeurs cibles «idéales» de cholestérol avec la simvastatine 20-40 mg, il paraît indiqué de recourir à un traitement plus intensif pour lui assurer, aussi rapidement que possible, la meilleure protection cardio-vasculaire et se rapprocher de l'«idéal».

RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ.— Le risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie : d'un continuum à la notion de normalité, de seuil d'intervention et d'objectif thérapeutique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 17-21.
2. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR.— Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke : systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, **326**, 1423-1427.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, 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*, 2005, **366**, 1267-1278.
4. Pitt B.— Low-density lipoprotein cholesterol in patients with stable coronary heart disease : is it time to shift our goals ? (Editorial). *N Engl J Med*, 2005, **352**, 1483-1484.
5. Scheen AJ, Kulbertus H.— “REVERSAL” et “PROVE-IT” : confirmation du concept «the lower, the better» dans le traitement de l'hypercholestérolémie chez le patient coronarien. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 167-173.
6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.— Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 1425-1435.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.— Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, **344**, 1383-1389.
8. Heart Protection Study Collaborative Group.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals. *Lancet*, 2002, **360**, 7-22.
9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP et al. for the Increment Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group.— High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, **294**, 2437-2445.
10. Scheen AJ.— Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, soumis pour publication.
11. Cannon CP.— The IDEAL cholesterol. Lower is better (Editorial). *JAMA*, 2005, **294**, 2492-2494.
12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.— Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 1495-1504.
13. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al.— Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes : phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004, **292**, 1307-1316.
14. Koren MJ, Hunninghake DB.— Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics : the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44**, 1772-1779.
15. Scheen AJ.— Treating to New Targets : plaidoyer pour une valeur cible de cholestérol LDL égale ou inférieure à 75 mg/dl chez tout patient coronarien. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 264-267.
16. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A.— Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant ? *Eur Heart J*, 2003, **24**, 225-248.
17. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
18. Scheen AJ.— Pharmaco-économie des médicaments hypolipémiants : analyse des facteurs influençant le rapport coût/efficacité. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 220-222.
19. Van den Bruel A, Gobert M, Vermeire E, et al.— Traitement pharmacologique de l'hypercholestérolémie en prévention primaire. L'exploitation des sources d'information. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 711-718.
20. Scheen AJ.— Comment j'explore... Le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans : de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 460-466.
21. Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H. — Comment je préviens ... Les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une «polypill»? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 527-533.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1