

Nouvelle-Orléans Congrès de l'American College of Cardiology

par Emmanuèle Garnier

Les résultats d'essais cliniques très intéressants ont été dévoilés au congrès de l'ACC. Plusieurs ont montré l'importance d'une réduction marquée du taux de cholestérol LDL.

Étude PROVE IT-TIMI 22

75

réduire le taux de cholestérol LDL en deçà de 2,5 mmol/l



Dr Christopher Cannon

LA CIBLE de 2,5 mmol/l du taux de cholestérol LDL est remise en question pour bien des malades. « Nos résultats indiquent que les patients récemment hospitalisés à cause d'un syndrome coronarien aigu bénéficient d'une baisse précoce de la concentration du cholestérol LDL bien en dessous des taux visés actuellement », a dévoilé le **Dr Christopher Cannon**, investigateur principal de l'étude PROVE IT-TIMI 22.

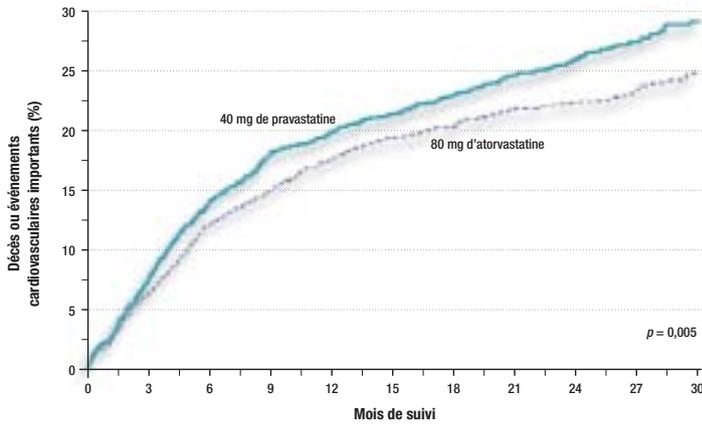
L'essai clinique *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22* a été effectué sur plus de 4000 patients. Il révèle qu'un traitement hypolipémiant intensif réduisant à 1,6 mmol/l le taux de cholestérol LDL abaisse de 16 % de plus le taux de décès et de complications cardiovasculaires graves qu'une thérapie standard diminuant la concentration de cholestérol LDL à 2,5 mmol/l.

Les effets de ces données pourraient se répercuter sur de nombreux patients. « Je pense que, de manière plus large, les résultats de PROVE IT-TIMI 22 soulignent, pour tous les patients atteints de maladie cardiovasculaire, l'importance de baisser le taux de cholestérol LDL dans le traitement des maladies cardiaques et la prévention de la morbidité et de la mortalité », estime le chercheur du Brigham and Women's Hospital, à Boston.

Un effet rapide

L'étude PROVE IT-TIMI 22, qui a été financée par Bristol-Myers Squibb et Sankyo, comportait 4162 sujets frappés d'un syndrome coronarien aigu. Ces patients, âgés en moyenne de 58 ans, ont été recrutés dans les 10 jours suivant leur admission à l'hôpital. Présentant un taux de cholestérol LDL médian de 2,7 mmol/l, ils ont ensuite été distribués au hasard soit dans un groupe recevant le traitement habituel – 40 mg par jour de pravastatine (Pravachol®) –, soit dans un groupe bénéficiant d'une thérapie intensive – 80 mg d'atorvastatine (Lipitor^{MC}) quotidiennement.

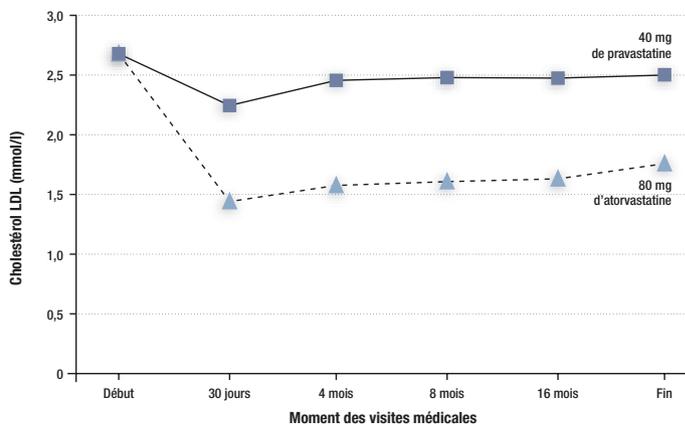
Figure 1. Estimé de Kaplan-Meier de l'incidence du principal critère d'évaluation composé des décès de toute nature et des événements cardiovasculaires importants



Comparé au traitement modéré de 40 mg de pravastatine, le traitement hypolipémiant intensif de 80 mg d'atorvastatine réduit de 16 % le rapport de risque de décès ou d'événements cardiovasculaires graves.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et coll. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 ; 350 (15) : 1495-504. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society (MMS). Tous droits réservés. Traduit avec l'autorisation de la MMS, 2004.

Figure 2. Taux médians de cholestérol LDL pendant l'étude



Moment des visites médicales	Début	30 jours	4 mois	8 mois	16 mois	Fin
Pravastatine	1973	1844	1761	1647	1445	1883
Atorvastatine	2003	1856	1758	1645	1461	1910

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et coll. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 ; 350 (15) : 1495-504. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society (MMS). Tous droits réservés. Traduit avec l'autorisation de la MMS, 2004.

Le critère principal d'évaluation était composé des décès de toute nature et des cas d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux, de complications nécessitant une revascularisation et d'angine instable entraînant une réhospitalisation. Dans les deux groupes, les patients ont reçu, en plus des statines, le traitement pharmacologique optimal pour leur état.

Le suivi a duré en moyenne deux ans. Dans le groupe de patients sous traitement standard, la concentration médiane de cholestérol LDL a été réduite à 2,5 mmol/l, l'objectif visé. Le taux de décès et de complications cardiovasculaires graves a atteint 26,3 %. Ce pourcentage est descendu à 22,4 % chez les patients traités intensivement par l'atorvastatine, traitement qui a abaissé leur taux de cholestérol LDL à 1,6 mmol/l.

« Les avantages de la forte dose d'atorvastatine par rapport à la dose standard de pravastatine ont émergé en 30 jours et ont continué pendant deux ans et demi en offrant un bénéfice relatif constant de 16 % », a expliqué le Dr Cannon (figure 1).

L'atorvastatine a ainsi agi rapidement. Au bout d'un mois, la dose de 40 mg de pravastatine avait réduit le taux médian de cholestérol LDL de 22 % et celle de 80 mg d'atorvastatine de 51 % chez les quelque 3000 patients qui n'avaient jamais reçu ce type de médicament (figure 2).

Plus efficace quand le taux de cholestérol LDL est élevé

Pour quelles complications l'atorvastatine à forte dose a-t-elle été la plus efficace ? Le médicament a permis une réduction supplémentaire de 29 % du risque de réapparition de l'angine instable et une diminution additionnelle de 14 % des cas nécessitant une revascularisation. Et en ce qui concerne la mortalité ? La baisse supplémentaire de 28 % du taux de décès de toute nature était presque significative ($p = 0,07$). « Cela semble indiquer qu'une diminution plus intense du taux de lipides

est importante non seulement pour réduire le risque d'ischémie récurrente, mais peut-être aussi pour diminuer le risque d'événements mortels », avancent le Dr Cannon et ses collaborateurs dans le *New England Journal of Medicine* où leurs résultats apparaissaient le jour même de la conférence¹.

Les effets de la forte dose d'atorvastatine ont été particulièrement marqués chez les sujets dont le taux initial de cholestérol LDL était de 3,2 mmol/l ou plus. Chez ces patients, le traitement a diminué le risque de décès ou de complications cardiovasculaires importantes de 34 % de plus que la pravastatine. Par contre, la réduction supplémentaire n'était que de 7 % chez les participants dont le taux de cholestérol était initialement inférieur à 3,2 mmol/l.

Des sujets un peu différents des vrais patients

Dans leur cabinet, les cliniciens n'obtiendront peut-être pas exactement les mêmes résultats que les chercheurs de PROVE IT. « Dans la pratique clinique, les patients ont généralement plus d'affections concomitantes que nos sujets et ils pourraient ne pas tolérer aussi bien que nos participants de fortes doses de statine », mettent en garde le Dr Cannon et ses collègues dans leur article. Les chercheurs avaient, par exemple, exclu de l'étude les patients qui prenaient des médicaments inhibant fortement l'activité du

cytochrome P450 3A4 qui fait partie de la voie métabolique de l'atorvastatine.

Sur le plan des effets secondaires, le taux d'alanine aminotransférase a atteint plus de trois fois la limite supérieure de la normale chez 1,1 % des patients qui prenaient de la pravastatine et chez 3,3 % des sujets traités par l'atorvastatine. La différence est significative.

L'étude PROVE IT ainsi que l'essai clinique REVERSAL (voir *Le Médecin du Québec*, avril 2004) annonce un remaniement dans le domaine cardiovasculaire, indique pour sa part le Dr Eric Topol, qui signe un éditorial dans le *New England Journal of Medicine*². Les implications de ce point tournant sont profondes. On estime qu'actuellement seulement 11 des 36 millions d'Américains qui devraient être traités par une statine le sont. À l'échelle planétaire, les chiffres sont encore pires. « Une des raisons les plus importantes du degré de sous-traitement est le coût. Une utilisation plus intensive des statines peut exacerber ce problème », estime le Dr Topol. Au Québec, la dose de 80 mg de Lipitor revient à environ 83 \$ par mois, soit le même prix que celle de 40 mg. ☞

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et coll. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 ; 350 (15) : 1495-504.

2. Topol, EJ. Intensive Statin Therapy – A sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2004 ; 350 (15) : 1562-4.

Étude ALLIANCE

prescrire une forte dose de statine en clinique



Dr Donald Hunninghake

CERTAINS MÉDECINS pourraient être réticents à prescrire une dose aussi élevée que 80 mg d'atorvastatine (Lipitor^{MC}) dans leur pratique. L'étude ALLIANCE, financée par Pfizer, les visait. Elle montre qu'une importante dose du médicament réduit de 47 % de plus le risque d'infarctus non mortels que le traitement hypolipémiant habituel qui peut comprendre des modifications du régime de vie. Et cette pharmacothérapie intensive n'entraîne pas d'augmentation des effets secondaires graves.

« Nous avons voulu réaliser une étude pour comparer de manière prospective différentes stratégies visant à réduire le taux de lipides dans la pratique réelle », explique le Dr Donald Hunninghake, professeur à la University of Minnesota et principal investigateur d'ALLIANCE. Les sujets recrutés venaient d'hôpitaux de vétérans et d'organismes de gestion intégrée des soins de santé (*managed care organizations*).

L'étude *Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events* comptait 2442 patients présentant une hyperlipidémie et qui avaient eu un infarctus du myocarde, ou subi une intervention coronarienne percutanée ou un pontage. Au début de l'essai clinique, le taux de cholestérol LDL des patients variait entre 2,8 mmol/l et 5,2 mmol/l chez ceux qui recouraient déjà à un traitement hypolipémiant et



allait de 3,4 mmol/l à 6,5 mmol/l chez ceux qui n'en suivaient pas.

Après la randomisation, un groupe de 1217 sujets a reçu un traitement exclusivement par l'atorvastatine. La dose initiale de 10 mg par jour a été augmentée, mais sans dépasser 80 mg, afin de réduire le taux de cholestérol LDL à 2 mmol/l ou moins. La dose quotidienne moyenne a finalement été de 40 mg. Les 1225 patients du second groupe ont, pour leur part, reçu le traitement que donnait habituellement leur médecin : modification du régime alimentaire, changement du mode de vie et prise d'hypolipémiants pouvant inclure l'atorvastatine.

Au cours du suivi, qui a duré environ quatre ans, l'ator-

vastatine à forte dose a permis de réduire de 17 % de plus le taux à la fois de décès d'origine cardiaque, d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et d'hospitalisation. Ainsi, 289 événements se sont produits chez les sujets prenant seulement de l'atorvastatine et 333, dans le groupe qui suivaient le traitement habituel. Les données les plus spectaculaires concernent cependant le risque d'infarctus du myocarde non mortel : il a été réduit de 47 % dans le groupe traité de manière intensive par une statine.

Et qu'en est-il de la concentration du cholestérol LDL ? Chez les patients prenant uniquement de l'atorvastatine, elle a chuté à 2,5 mmol/l, mais n'a été réduite qu'à 2,9 mmol/l chez les sujets qui recevaient le traitement standard ($p < 0,001$). Ainsi, 72 % des participants traités seulement par la statine ont obtenu le taux recommandé de 2,6 mmol/l (100 mg/dl) ou moins, par rapport à 40 % des participants de l'autre groupe.

Par ailleurs, le taux d'effets secondaires graves a été le même dans les deux groupes. Au cours des 52 mois de l'étude, le nombre de réactions indésirables importantes s'est élevé à 40 dans le groupe sous atorvastatine et à 42 dans celui ayant reçu le traitement standard. « Pour résumer, l'étude ALLIANCE démontre qu'un traitement intensif par l'atorvastatine a des avantages accrus par rapport au traitement habituel et confirme la sûreté du médicament », a déclaré le D^r Hunninghake. ☞

78

Étude STELLAR

quelle est la meilleure statine ?



D^r Prakash Deedwania

QUELLE STATINE est la plus efficace chez les patients souffrant du syndrome métabolique ? La rosuvastatine (Crestor[®]), selon une sous-analyse de l'étude STELLAR, financée par Astra Zeneca. Le médicament serait plus performant que la simvastatine (Zocor[®]), la pravastatine (Pravachol[®]) et même l'atorvastatine (Lipitor^{MC}) sur certains points.

L'étude *Statin Therapies for Elevated Lipids Compared Across Doses to Rosuvastatin* a

été conçue pour comparer l'efficacité de la rosuvastatine à celle de trois autres statines chez 2268 patients souffrant d'hypercholestérolémie. Les résultats ont indiqué qu'à doses équivalentes, la rosuvastatine réduisait davantage le taux de cholestérol LDL que ses concurrentes.

Le D^r Prakash Deedwania, de la University of California et de la Stanford University, a analysé rétrospectivement les données des 811 sujets de STELLAR souffrant du syndrome métabolique. Plus de la moitié était des femmes et environ 17 % étaient atteintes de diabète (*tableau*).

Dans cette étude ouverte, les sujets avaient été inclus dans 14 groupes de traitements :

- quatre groupes prenaient de l'atorvastatine (10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg par jour) ;

- quatre groupes de la simvastatine (10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg par jour) ;
- trois groupes recevaient de la rosuvastatine (10 mg, 20 mg et 40 mg) ;
- trois groupes de la pravastatine (10 mg, 20 mg et 40 mg par jour).

« La dyslipidémie athérogène des patients présentant un syndrome métabolique consiste en une triade comprenant un taux élevé de cholestérol LDL, un faible taux de cholestérol HDL et une hypertriglycéridémie. Pour chacun de ces éléments, un traitement est nécessaire pour réduire les risques », a expliqué le chercheur.

Les données des patients souffrant du syndrome métabolique montrent que la plus forte dose de Crestor (40 mg) a réussi à réduire le taux de cholestérol non HDL de 52 %. La diminution était similaire à la réduction provoquée par la dose de 80 mg d'atorvastatine (46 %), mais significativement supérieure à celle qu'a produite la plus forte dose de simvastatine (42 %) et de pravastatine (27 %) (figure 1).

En ce qui concerne le cholestérol HDL, la dose de 40 mg de rosuvastatine en a augmenté le taux de 10,4 %, ce qui était statistiquement supérieur à la hausse de 4,7 % liée à la dose de 80 mg d'atorvastatine (figure 2). La simvastatine, par contre, a augmenté le taux de cholestérol HDL de 8,3 % à 10 %, selon les doses, et la pravastatine de 3,3 % à 6,9 %.

La réduction du taux de triglycérides allait de 22 % à 34 % avec la rosuvastatine, de 23 % à 33 %

T A B L E A U

Caractéristiques initiales des participants

Indice de masse corporelle moyen :	32 kg/m ² – 33 kg/m ²
Glycémie à jeun moyenne :	5,7 mmol/l – 5,9 mmol/l
Taux moyen de cholestérol LDL :	4,9 mmol/l – 5,0 mmol/l
Taux moyen de triglycérides :	2,4 mmol/l – 2,5 mmol/l
Taux moyen de cholestérol HDL :	1,1 mmol/l – 1,2 mmol/l
Présence d'une maladie athéroscléreuse :	de 22 % à 27 % des patients

Figure 1. Taux de cholestérol non HDL après le traitement chez des patients présentant un syndrome métabolique

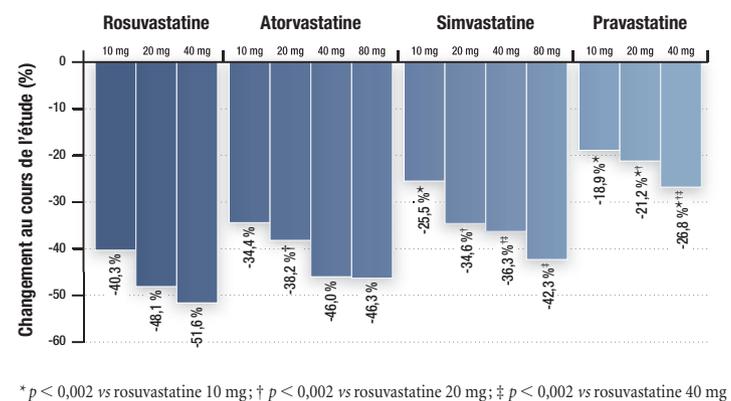
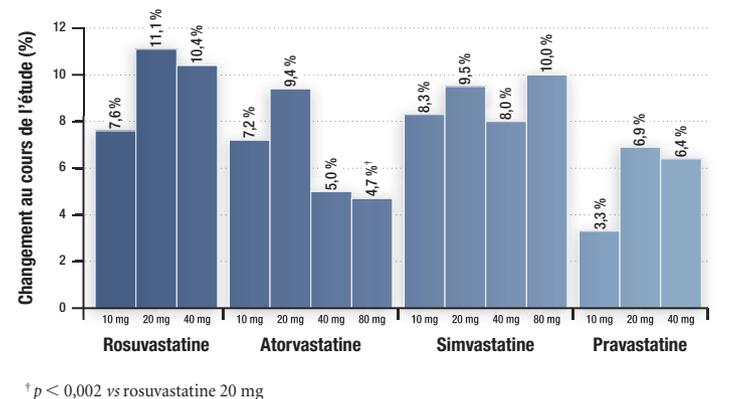


Figure 2. Taux de cholestérol HDL après le traitement chez des patients présentant un syndrome métabolique



avec l'atorvastatine, de 15 % à 23 % avec la simvastatine et de 12 % à 15 % avec la pravastatine. « Dans STELLAR, la rosuvastatine a l'effet le plus favorable sur la dyslipidémie athérogène associée au syndrome métabolique », a conclu le D^r Deedwania. 📖



Étude EASE

l'ézétimibe, plus efficace qu'une seconde statine

Photos : Emmanuèle Garnier



D^r Thomas Pearson

QUE FAIRE quand la prise d'une statine ne permet pas de réduire suffisamment le taux de cholestérol d'un patient ? Prescrire en plus de l'ézétimibe (Ezetrol^{MD}). L'étude EASE vient de montrer que cet inhibiteur de l'absorption du cholestérol permet de réduire de 23 % de plus le taux de cholestérol LDL chez un patient qui prend déjà une statine. « Cette diminution se compare

avantageusement à la baisse de 6 % à 8 % du taux de cholestérol LDL généralement atteinte en doublant la dose de statine », explique le **D^r Thomas Pearson**, auteur principal de l'essai clinique EASE et professeur à la University of Rochester, dans l'État de New York.

L'ézétimibe, ce nouveau médicament qui agit dans le petit intestin, permet de bloquer le passage du cholestérol des aliments et de la bile sans nuire à l'absorption des triglycérides et des vitamines liposolubles. L'essai clinique *Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness* a comparé l'efficacité et l'innocuité du produit à celles d'un placebo chez des patients qui prenaient déjà une statine et qui n'atteignaient pas la valeur cible recommandée par le National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III).

Le D^r Pearson et ses collaborateurs ont recruté 3030 patients dont l'âge moyen était de 62 ans. Les trois quarts présentaient une maladie coronarienne ou un risque équivalent. Pendant six semaines, les participants randomisés ont reçu quotidiennement soit 10 mg d'ézétimibe, soit un placebo en plus de leur statine habituelle. Environ 40 % des patients pre-

naient de l'atorvastatine ; les autres étaient traités par la simvastatine ou la pravastatine. Seuls quelques-uns recouraient à la fluvastatine ou à la lovastatine.

Une réduction de 26 % contre 3 %

Les résultats sont intéressants. Le taux de cholestérol LDL a chuté de 25,8 % dans le groupe recevant de l'ézétimibe, alors qu'il ne s'est abaissé que de 2,7 % chez les patients témoins. Ainsi, chez 71 % des participants prenant le nouveau médicament, le taux de cholestérol LDL a atteint la concentration recommandée par le NCEP ATP III, ce qui n'a été le cas que de 20,6 % des sujets témoins.

L'ézétimibe a également été plus efficace que le placebo pour augmenter le taux de cholestérol HDL (1,3 % contre -0,8 %) et diminuer la concentration de triglycérides (-12,8 % *versus* -1,6 %), de cholestérol non HDL (-23,5 % par rapport à -2,9 %) et d'apolipoprotéine B (-19,4 % contre -3,1 %). Le médicament a par ailleurs été bien toléré. Il s'est révélé semblable au placebo en ce qui concerne l'augmentation du taux d'ALT ou d'AST au delà de trois fois la limite supérieure de la normale. En

outre, aucun patient de l'étude n'a présenté d'accroissement du taux de CK de plus de 10 fois la limite supérieure de la normale.

« L'ajout d'ézétimibe à un traitement par les statines doit être envisagé chez les patients dont le taux de cholestérol LDL n'a pas atteint la valeur cible recommandée par le NCEP ATP III avec uniquement la prise d'une statine », a résumé le D^r Pearson.

L'avenir semble ainsi aux associations d'hypolipémiants. Déjà, le groupe Merck/Schering-Plough annonce que le VytorinTM, son futur produit, composé d'ézétimibe et de simvastatine, est plus efficace que l'atorvastatine ou la simvastatine employées seules. ❧



Femmes diabétiques

diminution du taux de décès par infarctus du myocarde



D^r Darren McGuire

BONNE NOUVELLE pour les femmes diabétiques : leur taux de décès à l'hôpital causé par un infarctus du myocarde a diminué de 45 % entre 1994 et 2002, aux États-Unis. Une réduction plus importante que chez les femmes non diabétiques (34 %) et que chez les hommes diabétiques (30 %) ou non (24 %).

« Ces résultats indiquent que le fossé entre les patients diabétiques et non diabétiques se

ferme sur le plan de la mortalité. Le recours à des traitements dont l'efficacité a été prouvée augmente pour tous les groupes de patients et en particulier pour les diabétiques, surtout pour les femmes. Néanmoins, de manière globale, ces thérapies sont encore sous-utilisées dans tous les sous-groupes de patients », a expliqué le **D^r Darren McGuire**, professeur adjoint de médecine à la University of Texas.

Le chercheur et son équipe ont analysé les données du National Registry of Myocardial Infarction (NRMI) pour les années de 1994 à 2002. Ce registre contient des informations sur les patients victimes d'un infarctus du myocarde du quart des hôpitaux américains de soins de courte durée, quelque 1,4 million de sujets.

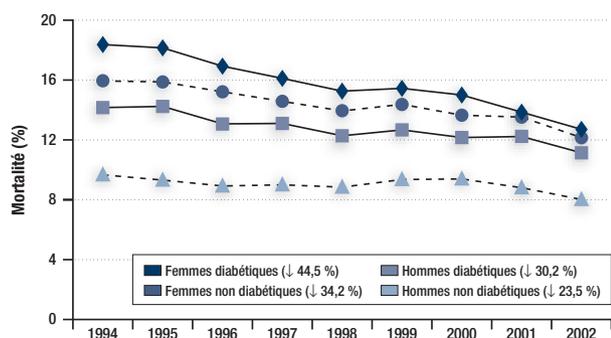
Dans cette mer de données, plusieurs tendances apparaissent. Ainsi, il y a eu une augmentation de 20,8 % du

taux de diabète chez les patients du NRMI entre 1994 et 2002. Mais, parallèlement, le taux de mortalité a diminué pendant cette période. Cette baisse était plus importante chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

Pendant les huit ans de l'étude, le recours aux thérapies dont l'efficacité a été prouvée a augmenté dans toute la population étudiée et dans tous les sous-groupes analysés. Ces traitements comprennent l'emploi de l'aspirine, des bêtabloquants et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi que la réalisation de reperfusions. « L'augmentation de l'utilisation de chacun de ces traitements était légèrement plus importante dans le groupe de patients diabétiques, ce qui a pu contribuer à réduire davantage le taux de mortalité dans cette cohorte exposée à un risque élevé », a avancé le D^r McGuire.

La couverture du congrès a été possible grâce à la contribution financière d'Amersham Health Inc., qui fait maintenant partie du groupe GE Healthcare.

Figure. Tendances de la mortalité à l'hôpital : sous-groupes selon le sexe et la présence de diabète



$p < 0,001$ pour les femmes diabétiques par rapport à tous les autres groupes.

