

- ✗ Amlodipine : les preuves en prévention primaire du risque cardiovasculaire
- ➔ Atorvastatine : les preuves en prévention primaire du risque cardiovasculaire
- ✓ Mesures de la PA : quelle mesure est la plus pertinente ?
Impacts des traitements sur la pression centrale
- ✓ Données concernant l'impact de l'amlodipine et l'atorvastatine sur l'EIM
- ✓ Cas clinique : évaluation, diagnostic et prise en charge de l'HTA à risque



F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Atorvastatine : les preuves en prévention primaire du risque cardiovasculaire

Depuis leur première utilisation dans le traitement des dyslipidémies à la fin des années 1980, les statines sont devenues les molécules les plus utilisées dans cette situation clinique en France et dans le monde.

Cette classe thérapeutique a contribué à modifier profondément les concepts et la pratique de la prévention cardiovasculaire :

- en mettant un terme en 1994 avec l'étude 4S à la controverse sur les bénéfices de la diminution de la cholestérolémie,
- en démontrant que l'abaissement du LDL-cholestérol procure un bénéfice clinique relatif, strictement indépendant du statut démographique, clinique et lipidique d'un patient donné,
- en démontrant que l'abaissement du LDL-cholestérol diminue non seulement le risque d'événements coronaires majeurs, mais aussi celui d'accident vasculaire cérébral.

C'est donc grâce à ces molécules que l'enjeu de la prévention des événements cardiovasculaires majeurs est devenu exclusivement celui de la réduction du LDL-cholestérol, avec un bénéfice clinique relatif proportionnel à son abaissement.

Les premières statines permettaient, aux posologies usuelles (comprises entre 20 et 40 mg/j), une

Les modalités de la prévention primaire cardiovasculaire en France sont aujourd'hui marquées par la mise à disposition d'une association fixe de deux molécules appartenant à deux groupes thérapeutiques différents : un antihypertenseur et un hypocholestérolémiant, qui seront ici un antagoniste calcique, l'amlodipine, et une statine, l'atorvastatine.

Après un premier article consacré aux preuves en prévention primaire accumulées par l'amlodipine au cours de son évaluation dans l'hypertension artérielle, le deuxième article de cette série concerne l'atorvastatine.

Dans cette revue ne seront pris en compte que les essais thérapeutiques ayant évalué l'atorvastatine en prévention primaire des événements cardiovasculaires, donc les études CARDS et ASCOT LLA. Il est à noter que l'atorvastatine a aussi été évaluée dans plusieurs essais de prévention secondaire de la maladie coronaire (études MIRACL, PROVE IT, TNT et IDEAL) et dans un essai de prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral (étude SPARCL).

diminution de 25 à 35 % du LDL-cholestérol. Un important travail de recherche pharmacologique a alors été entrepris pour aboutir au développement de formes plus puissantes ou tout au moins ayant un meilleur index thérapeutique. Ainsi, la mise au point de l'atorvastatine a permis de disposer d'une molécule entraînant, dès la plus faible posologie de 10 mg/j, une diminution du LDL-cholestérol de plus de 35 %, avec la possibilité en augmentant la posologie jusqu'à 80 mg/j d'abaisser le LDL-cholestérol jusqu'à 60 %.

L'atorvastatine n'a été disponible dans le traitement des dyslipidémies qu'à partir du milieu des

années 1990 et a donc été évaluée, pour des raisons chronologiques, en prévention primaire chez des patients non encore évalués : les diabétiques de type 2 dans l'étude CARDS, et les hypertendus dans l'étude ASCOT-LLA. Ces essais ont été effectués à la posologie de base de 10 mg/j.

Il est à noter que :

- l'étude ASCOT est de fait un programme dont un des objectifs était d'évaluer la synergie possible entre l'administration d'une statine et d'un antagoniste calcique dans la prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les hypertendus,
- les essais de prévention secondaire cités plus haut ont évalué des posologies plus élevées (80 mg/j) afin de juger si une diminution d'emblée puissante du LDL-cholestérol permet d'augmenter le bénéfice clinique obtenu avec une posologie usuelle.

■ L'ETUDE CARDS

1. – Méthode

L'étude CARDS a été un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo, en Angleterre et en Irlande.

Son objectif était d'évaluer l'efficacité d'un traitement par une posologie fixe d'atorvastatine en termes de prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez des diabétiques de type 2 sans antécédents cardiovasculaires et sans élévation importante du LDL-cholestérol. Le traitement était évalué à posologie fixe de 10 mg/j et contre placebo, sans cible lipidique pré-établie.

	Valeur moyenne à l'inclusion	Variation moyenne dans le groupe atorvastatine vs le groupe placebo
LDL-cholestérol	1,17 g/L (3,04 mmol/L)	- 40 % (p < 0,0001)
Cholestérol total	2,07 g/L (5,36 mmol/L)	- 26 % (p < 0,0001)
HDL-cholestérol	0,56 g/L (1,39 mmol/L)	+ 1 % (p < 0,0002)
Triglycéridémie	1,68 g/L (1,95 mmol/L)	- 19 % (p < 0,0001)

Tableau 1 : Valeurs moyennes des paramètres lipidiques à l'inclusion dans l'étude CARDS et variation sous atorvastatine 10 mg/j.

Les principaux critères d'inclusion étaient un diabète de type 2 (selon la définition de l'OMS de 1985) découvert depuis plus de 6 mois chez un patient âgé de 40 à 75 ans, associé à au moins un des éléments suivants : une HTA, une rétinopathie, une micro- ou macroalbuminurie ou un tabagisme en cours. Les critères lipidiques d'inclusion étaient un LDL-cholestérol inférieur à 1,6 g/L et une triglycéridémie inférieure à 6 g/L.

Le critère primaire évalué était un critère composé comprenant la survenue du premier infarctus du myocarde, d'un angor instable, d'un décès coronaire aigu, d'un arrêt cardiaque ressuscité, d'une revascularisation coronaire ou d'un AVC. L'étude a été planifiée comme devant être arrêtée lorsque 304 événements du critère primaire auraient été enregistrés.

2. – Résultats

Un total de 2838 patients a été inclus dans l'étude (1428 dans le groupe atorvastatine et 1410 dans le groupe placebo). L'essai a été interrompu 2 ans avant le terme prévu, du fait d'un bénéfice significatif constaté en faveur du groupe ayant reçu l'atorvastatine. Les résultats sont exprimés avec un suivi moyen de 3,9 ans.

Les paramètres lipidiques à l'inclusion et leur variation dans le groupe atorvastatine sont rapportés dans le **tableau 1**.

Parmi les patients randomisés dans le groupe placebo, 127 ont eu un événement du critère primaire (incidence de 2,46 % par an) et, parmi les patients du groupe atorvastatine, 83 ont eu un tel événement (1,54 % par an), soit une réduction relative du risque de 37 %, très significative (IC 95 % : - 52 à - 17 ; p = 0,001). La réduction absolue du risque a permis de calculer le nombre de patients à traiter pendant 4 ans pour éviter un événement majeur comme étant de 27.

La réduction relative du risque d'événements coronariens a été de 36 % (IC 95 % : - 55 à - 9), du risque de revascularisation coronaire de 31 % (IC 95 % : - 59 à +16), du risque d'AVC de 48 %

(IC 95 % : - 69 à - 11) (**tableau II**) et du risque de décès toutes causes de 27 % (IC 95 % : - 48 à +1 ; p = 0,059). Il n'a pas été constaté d'augmentation significative du nombre d'événements indésirables dans le groupe ayant reçu l'atorvastatine.

3. – En pratique

L'étude CARDS a été importante pour la prise en charge des diabétiques de type 2. Elle a en effet démontré que même si le LDL-cholestérol n'est pas élevé, un traitement par une posologie fixe d'atorvastatine permet de prévenir le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez ces patients.

L'apport majeur de cette étude a été pris en compte dans les recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé (HAS) publiées en novembre 2006 pour "le traitement médicamenteux du diabétique de type 2". L'HAS précise au chapitre *Prévention cardiovasculaire primaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire* : "Il est recommandé, au vu des essais d'intervention par hypolipémiant consacrés spécifiquement aux diabétiques (les études HPS et CARDS) et de la compilation des essais comportant des sous-groupes de diabétiques, d'introduire quel que soit le niveau du LDL-cholestérol une statine ayant démontré une efficacité sur la réduction du risque de complication ischémique (atorvastatine, simvastatine)".

■ L'ETUDE ASCOT-LLA

1. – Méthodes

La branche "diminution des lipides" de l'étude ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) constitue un des deux aspects de cette étude initiée pour évaluer la réponse à deux questions complémentaires :

– est-ce qu'une association de classes thérapeutiques plus récentes comprenant un antagoniste calcique de type dihydropyridine et un inhibiteur de l'enzyme de conversion procure un bénéfice supérieur en termes de réduction des événements coronariens à celui d'un traitement standard

Type de premier événement survenu	Groupe placebo (n = 1 410)	Groupe atorvastatine (n = 1 428)
Infarctus du myocarde fatal	20	8
Autre décès d'origine coronaire	4	10
Infarctus du myocarde non fatal*	41	25
Angor instable	9	7
Arrêt cardiaque ressuscité	0	0
Revascularisation coronaire	18	12
AVC fatal	5	1
AVC non fatal	30	20
Total	127	83

* 5 infarctus silencieux ont été inclus dans chaque groupe.

Tableau II : Nombre d'événements cardiovasculaires survenus dans l'étude CARDS.

reposant sur une association de bêtabloquant et de diurétique ?

– est-ce qu'un traitement par une statine permet de réduire le risque coronarien de patients hypertendus ayant une valeur de cholestérolémie dans la moyenne ou inférieure à la moyenne ?

Le programme ASCOT, multicentrique, international, a été conduit en plan factoriel. La première question a été évaluée dans un essai thérapeutique conduit selon le schéma PROBE et ayant prévu d'inclure 18 000 patients, la seconde question a été évaluée selon un schéma en double aveugle contre placebo chez les patients inclus dans l'essai sur la pression artérielle et acceptant de participer à cette seconde branche de l'étude ; le critère lipidique d'inclusion dans cette branche était un cholestérol total inférieur à 2,5 g/L.

Pouvaient être inclus dans cet essai les hommes et les femmes âgés de 40 à 79 ans, déjà sous traitement antihypertenseur et gardant une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg, ou ayant une HTA non traitée définie par une PAS supérieure ou égale à 160 mmHg et/ou une PAD supérieure ou égale à 100 mmHg lors du dépistage et lors des visites de randomisation, et ayant au moins trois des facteurs de risque suivants : tabagisme, HVG, anomalies ECG, antécédents familiaux au premier degré d'événements coronariens précoces, âge supérieur ou égal à 55 ans, microalbuminurie ou protéinurie, diabète de

type 2, artérite des membres inférieurs, antécédent d'événement cérébrovasculaire, sexe masculin, rapport cholestérol total/HDL-cholestérol plasmatique supérieur ou égal à 6.

Pouvaient être inclus dans la branche lipides tous les patients ayant, lors du dépistage, une cholestérolémie totale inférieure ou égale à 2,5 g/L (6,5 mmol/L). Parmi les principaux critères d'exclusion figuraient un antécédent d'infarctus du myocarde ou un angor en cours de traitement, un antécédent d'événement cérébrovasculaire de moins de 3 mois, une triglycéridémie supérieure à 4,5 mmol/L et une insuffisance cardiaque.

Le critère d'évaluation principal de la branche lipides était le risque d'infarctus du myocarde fatal ou non.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- les infarctus du myocarde silencieux et non fatals et les infarctus fatals,
- la mortalité toute cause,
- la mortalité cardiovasculaire,
- les AVC fatals ou non,
- l'insuffisance cardiaque fatale ou non,
- la somme des événements coronariens : atteintes coronariennes fatales, infarctus du myocarde non fatals (symptomatiques ou silencieux), angor chronique stable, angor instable, insuffisance cardiaque fatale ou non,
- la somme des événements cardiovasculaires et des procédures : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatals (symptomatiques ou silencieux), angor chronique stable, angor instable, arythmies menaçantes, insuffisance cardiaque silencieuse non fatale, AVC non fatal, artérite des membres inférieurs, procédures de revascularisation et thrombose rétinienne.

Dans la branche lipides, l'atorvastatine a été comparée au placebo chez des patients randomisés en double aveugle. Elle a été administrée à une posologie fixe quotidienne de 10 mg tout au long de l'étude sans cible lipidique pré-établie.

Le suivi moyen programmé était de 5 ans pour chacune des branches de l'étude. L'étude devait être arrêtée lorsque 1 150 événements du critère

primaire seraient survenus parmi les 19 342 patients inclus dans la branche HTA.

2. – Résultats

Entre le 18 février 1998 et le 26 mai 2000, 19 342 patients ont été inclus dans 686 centres des pays scandinaves et 33 centres en Angleterre et Irlande. Parmi ces patients, 10 297 (53 %) ont été randomisés dans la branche lipides.

Le 2 septembre 2000, à l'issue d'une analyse intermédiaire, le Bureau de surveillance des données et de la sécurité a fait interrompre la branche lipides de l'étude du fait d'une réduction significative des événements du critère primaire et du risque d'AVC chez les patients recevant l'atorvastatine par rapport à ceux sous placebo. Les patients de cette branche de l'étude ont alors tous été revus entre octobre et décembre 2002 par leurs investigateurs et il leur a été proposé de prendre de l'atorvastatine en ouvert.

Les résultats publiés concernant la branche lipides le sont avec un recul médian de 3,3 ans et concernent 10 305 patients : 5 168 inclus dans le groupe atorvastatine, 5 137 dans le groupe placebo.

Les modifications des paramètres lipidiques sont présentées dans le **tableau III** qui montre que :

- la cholestérolémie initiale était dans les deux groupes de 2,12 g/L. Par rapport au groupe placebo, dans le groupe atorvastatine, elle était réduite en valeur absolue de 0,50 g/L à 1 an et de 0,40 g/L à 3 ans, étant alors en moyenne à 1,62 g/L,
- la cholestérolémie LDL initiale était dans les deux groupes de 1,33 g/L. Par rapport au groupe placebo, dans le groupe atorvastatine, elle était réduite en valeur absolue de 0,45 g/L à 1 an et de 0,40 g/L à 3 ans, étant alors en moyenne à 0,88 g/L,
- la cholestérolémie HDL n'a pas varié entre les groupes.

Au terme des 3 ans, 87 % des patients du groupe atorvastatine continuaient de prendre cette molécule et 9 % des patients du groupe placebo recevaient une statine en ouvert.

La variation des chiffres tensionnels entre l'inclusion (164/95 mmHg en moyenne) a été exactement

	Cholestérolémie totale	Cholestérolémie LDL	Cholestérolémie HDL	Triglycéridémie
A l'inclusion				
Groupe atorvastatine	2,12	1,33	0,51	1,50
Groupe placebo	2,12	1,33	0,51	1,50
A 3 ans				
Groupe atorvastatine	1,62	0,88	0,50	1,17
Groupe placebo	2,04	1,28	0,50	1,36
Variations	- 21 %	- 31 %	0 %	- 14 %

Tableau III : Variations des paramètres lipidiques dans la branche lipides de l'étude ASCOT (valeurs en g/L).

équivalente dans les deux groupes tout au long de l'essai (valeur de 138/80 mmHg à l'arrêt de l'étude).

Concernant les principaux critères évalués, les résultats de cette étude mettent en évidence (**tableau IV**) :

- une réduction hautement significative de 36 % des événements coronariens fatals et non fatals (risque relatif: 0,64; IC 95 % : 0,50-0,83; p = 0,0005). Les courbes d'événements entre les groupes se dissocient dès les 6 premiers mois de suivi,
- une réduction significative de 27 % des accidents vasculaires cérébraux fatals et non fatals (risque

relatif: 0,73; IC 95 % : 0,56-0,96; p = 0,024). Les courbes d'événements entre les groupes se dissocient dès les 6 premiers mois de suivi,

- une réduction hautement significative de 21 % de l'ensemble des événements cardiovasculaires et des procédures de revascularisation (risque relatif: 0,79; IC 95 % : 0,69-0,90; p = 0,0005). Les courbes d'événements entre les groupes se dissocient dès les 6 premiers mois de suivi.

L'analyse en sous-groupes ne montre pas d'hétérogénéité des résultats selon les différents sous-groupes considérés : hommes ou femmes, plus

	n (%)	Taux/1 000 patients/années	n (%)	Taux/1 000 patients/années	Rapport de risque	IC 95 %	Valeur de p
Critère primaire							
IDM fatal ou non.	100 (1,9)	6,0	154 (3,0)	9,4	0,64	0,50-0,83	0,0005
Critères secondaires							
Tous événements CV et des procédures	389 (7,5)	24,1	486 (9,5)	30,6	0,79	0,69-0,90	0,0005
Tous événements coronariens	178 (3,4)	10,8	247 (4,8)	15,2	0,71	0,59-0,86	0,0005
IDM fatals ou non sans les IDM silencieux	86 (1,7)	5,2	137 (2,7)	8,3	0,62	0,47-0,81	0,0005
Mortalité toute cause	185 (3,6)	11,1	212 (4,1)	12,8	0,87	0,71-1,06	0,1649
Mortalité cardiovasculaire	74 (1,4)	4,4	82 (1,6)	4,9	0,90	0,66-1,23	0,5066
AVC fatals ou non	89 (1,7)	5,4	121 (2,4)	7,4	0,73	0,56-0,96	0,0236
Insuffisance cardiaque fatale ou non	41 (0,8)	2,5	36 (0,7)	2,2	1,13	0,73-1,78	0,5794
Critères tertiaires							
IDM silencieux	14 (0,3)	0,8	17 (0,3)	1,0	0,82	0,40-1,66	0,5813
Angor instable	21 (0,4)	1,3	24 (0,5)	1,4	0,87	0,49-1,57	0,6447
Angor d'effort chronique stable	33 (0,6)	2,0	56 (1,1)	3,4	0,59	0,38-0,90	0,0135
Artérite des membres inférieurs	42 (0,8)	2,5	41 (0,8)	2,5	1,02	0,66-1,57	0,9254
Arythmies mettant en jeu le pronostic vital	10 (0,2)	0,6	3 (0,1)	0,2	3,31	0,91-12,01	0,0540
Survenue d'un diabète	154 (3,0)	9,4	134 (2,6)	8,2	1,15	0,91-1,44	0,2493
Survenue d'une insuffisance rénale	31 (0,6)	1,9	24 (0,5)	1,4	1,29	0,76-2,19	0,3513

Tableau IV : Principaux résultats de l'étude ASCOT, branche lipides.

ou moins de 60 ans, diabétiques ou non, obèses ou non... S'il apparaît dans certains sous-groupes que le résultat n'est pas significatif, les écarts-types témoignent de l'absence d'hétérogénéité: il en est ainsi en considérant le résultat enregistré chez les femmes (l'étude en ayant inclus 1942) et chez les diabétiques (l'étude en ayant inclus 2532).

Par ailleurs, le bénéfice concernant le critère primaire est de même ampleur que les patients aient eu à l'inclusion une cholestérolémie totale supérieure ou inférieure à 2,17 g/L.

3. – En pratique

Jusqu'à la publication de l'étude ASCOT-LLA, les deux principaux essais thérapeutiques contrôlés effectués avec une statine en double aveugle contre placebo et en prévention primaire étaient: – l'étude WOSCOPS n'ayant inclus que des hommes à risque cardiovasculaire élevé, – et l'étude AFCaps/TexCaps ayant inclus des patients ayant un HDL-cholestérol bas.

Dans l'étude HPS, il y avait aussi des patients de prévention primaire, mais ils étaient inclus sur des critères de haut risque cardiovasculaire.

Dans l'étude ASCOT, le critère principal d'inclusion était l'existence d'une hypertension artérielle et d'une cholestérolémie totale relativement basse, inférieure à 2,5 g/L chez des hommes et des femmes âgés de 40 à 79 ans, correspondant à une grande majorité des patients vus en pratique quotidienne de cardiologie. Le risque d'événement coronaire des patients de l'étude ASCOT-LLA a été inférieur à 2 % par an et, chez ces patients, le bénéfice d'un traitement par 10 mg/j d'atorvastatine a été démontré.

L'importance de l'étude ASCOT vient du fait qu'elle montre le bénéfice de la prescription de l'atorvastatine à posologie fixe chez ce type de patient, mais aussi qu'elle démontre qu'il est possible de réduire le risque coronarien de patients hypertendus alors que ce risque n'est qu'imparfaitement prévenu par le traitement antihypertenseur. De ce fait, cette étude pose la

question suivante: faut-il proposer un traitement par une statine en fonction de critère quantitatif définissant un niveau de risque cardiovasculaire absolu (jusqu'ici admis comme étant un risque d'infarctus du myocarde d'au moins 2 % par an) ou faut-il le proposer sur des critères qualitatifs simples comme l'existence d'une hypertension artérielle ?

Enfin, le programme ASCOT a permis d'effectuer une comparaison des quatre stratégies évaluées dans le plan factoriel: amlodipine ou aténolol associés ou non à l'atorvastatine. La publication récente de cette analyse a montré que la réduction du risque d'événements coronariens a été par rapport aux groupes de patients ayant reçu le placebo de l'atorvastatine:

- de 53 % (risque relatif: 0,47; IC 95 %: 0,32-0,69; $p < 0,0001$) chez les patients ayant reçu et l'amlodipine et l'atorvastatine,
- de 16 % (risque relatif: 0,84; IC 95 %: 0,60-1,17; $p = ns$) chez les patients ayant reçu et l'aténolol et l'atorvastatine.

Cette différence d'ampleur de résultats chez les patients ayant reçu l'atorvastatine par rapport au placebo, selon qu'ils aient reçu pour leur hypertension artérielle de l'amlodipine ou de l'aténolol, suggère donc une synergie d'action entre l'atorvastatine et l'amlodipine.

■ SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DE L'ATORVASTATINE EN PRÉVENTION PRIMAIRE

L'atorvastatine à une posologie fixe de 10 mg/j a donc été évaluée contre placebo, dans deux essais thérapeutiques contrôlés et randomisés, conduits en prévention primaire, qui ont tous deux été arrêtés avant leur terme prévu devant la constatation d'un bénéfice clinique hautement significatif.

Cette statine est donc correctement évaluée et son rapport bénéfice-risque hautement favorable dans deux situations cliniques de pratique quotidienne: l'hypertension artérielle et le diabète de type 2, et ce même pour des valeurs basses de cholestérolémie LDL et à une posologie de 10 mg/j. ■