



F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude IDEAL : quelle valeur de LDL atteindre en prévention secondaire de la maladie coronaire ?

■ CONTEXTE

Les données des études d'observation et celles issues des essais d'intervention indiquent que plus la cholestérolémie LDL sera basse, meilleur sera le pronostic cardiovasculaire d'un sujet.

Ainsi, d'une part, les données des études épidémiologiques d'observation ont mis en évidence une relation directement linéaire entre la valeur de la cholestérolémie LDL et le risque coronarien lorsque la relation est exprimée en coordonnées semi-logarithmiques et, d'autre part, plusieurs méta-analyses reposant sur le principe de la méta-régression ont démontré que la relation entre la diminution de la cholestérolémie LDL et le risque coronarien était linéaire. Il en est ainsi de la méta-analyse de Law *et al.* publiée en 2003 (**tableau 1**) et de celle des Cholesterol Treatment Trialists publiée à l'automne 2005.

Au-delà des analyses associant les résultats de plusieurs études afin de démontrer indirectement cette hypothèse, plusieurs essais thérapeutiques ont évalué directement et spécifiquement si une baisse importante du LDL-cholestérol (c'est-à-dire supérieure à 40 % par rapport à la valeur initiale), comparativement à une diminution usuelle, qualifiée de standard (25 à 35 % par rapport au niveau initial), chez

des patients ayant une maladie coronaire permet d'améliorer leur pronostic :

- l'étude TNT (Treating to New Targets) dont les résultats ont été présentés lors des sessions scientifiques de l'ACC en mars 2005 et publiés dans le *New England Journal of Medicine* et qui seront rapportés dans cet article,
- l'étude SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) qui a enrôlé 12 000 patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et une cholestérolémie LDL supérieure à 1,35 g/L. Les patients ont été randomisés selon un plan factoriel pour recevoir, d'une part, soit de la simvastatine à 20 mg/j ou de la simvastatine à 80 mg/j et, d'autre part, soit de l'acide folique et de la vitamine B 12, soit l'équivalent placebo. Le suivi prévu est de 5 ans et les résultats devraient être disponibles en 2006,
- l'étude IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) dont les résultats ont été présentés à l'AHA 2005 en même temps que leur publication dans le *JAMA* et dont l'analyse constitue le propos de notre article.

■ L'ETUDE TNT

L'étude TNT avait comparé les effets, au terme d'un suivi de 4,9 ans, d'un traitement par 80 mg/j et par 10 mg/j d'atorvas-

Année dans l'étude	Diminution du LDL-cholestérol (mmol/L)			Valeur de p (pour la tendance)
	0,2 à 0,7 mmol/L (moyenne 0,5 mmol/L)	0,8 à 1,4 mmol/L (moyenne 1,0 mmol/L)	> 1,5 mmol/L (moyenne 1,6 mmol/L)	
Première et seconde	6 %	19 %	33 %	0,015
Troisième, quatrième et cinquième	19 %	31 %	50 %	< 0,001
Au-delà de la sixième	21 %	30 %	52 %	0,026

Tableau 1 : Réduction du risque d'événements ischémiques coronariens (décès coronariens et infarctus du myocarde non fatals) en fonction du temps et de la diminution de LDL-cholestérol, méta-analyse de 58 essais thérapeutiques contrôlés.

tatine, chez 10001 coronariens chroniques et stables ayant un LDL-cholestérol inférieur à 1,30 g/L. Les traitements évalués ont été prescrits après quelques semaines de traitements par 10 mg/j d'atorvastatine.

Les résultats de cet essai montrent que le LDL-cholestérol a été abaissé à 1,01 g/L dans le groupe contrôle et en moyenne à 0,77 g/L dans le groupe ayant reçu 80 mg/j d'atorvastatine, soit une différence de 0,24 g/L. Au terme du suivi, il y a eu 22 % d'événements coronariens majeurs en moins chez les patients ayant un LDL à 0,77 g/L, et ce résultat a été hautement significatif (risque relatif: 0,78; IC 95 %: 0,69-0,89; $p < 0,001$; 982 événements du critère primaire ayant été enregistrés).

Il n'a pas été rapporté d'effets secondaires majeurs du traitement: le taux d'élévation des enzymes hépatiques à plus de 3 fois les valeurs supérieures de la normale a été multiplié par 6 chez les patients sous atorvastatine 80 mg/j par rapport aux taux observés chez les patients ayant reçu l'atorvastatine à 10 mg/j, soit des incidences respectives de 1,2 % et de 0,2 %.

L'étude TNT confirmait donc le bénéfice d'un abaissement du LDL-cholestérol en dessous d'1 g/L chez des coronariens en phase chronique de leur maladie.

■ L'ETUDE IDEAL

Le principe de l'étude IDEAL est similaire. C'est une étude scandinave et non nord-américaine émanant des auteurs de l'étude 4S. Rappelons que 4S, dont les résultats ont été publiés en novembre 1994, avait inclus des coronariens avérés en phase chronique de leur pathologie et dont la LDL-cholestérolémie était élevée (1,88 g/L à l'inclusion). Elle avait évalué contre placebo une posologie initiale de 20 mg/j de simvastatine (en moyenne 27 mg/j durant l'étude) permettant d'abaisser le LDL en moyenne de 35 % (soit un taux moyen de 1,22 g/L durant l'étude dans le groupe simvastatine). Les résultats avaient montré, avec un recul moyen de 5,4 ans, que ce traitement permettait de diminuer de 30 % la mortalité totale et de 42 % la mortalité coronaire. Les auteurs ont alors envisagé qu'une baisse plus importante du LDL-cholestérol devrait permettre de diminuer plus encore le risque coronaire de patients ayant une maladie coronaire avérée. Les auteurs de l'étude 4S ont donc en quelque sorte envisagé de prolonger leur étude avec un groupe contrôle recevant de la simvastatine et un groupe évalué traité par une posologie élevée d'atorvastatine devant abaisser de façon plus puissante encore le LDL-cholestérol.

Pour des raisons pratiques cependant, l'étude IDEAL serait conduite en ouvert et, pour des raisons de puissance, le critère primaire serait un critère composite associant divers événements coronariens.

1. – Méthodes de l'étude IDEAL

L'étude IDEAL est un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, conduit selon le schéma Probe, c'est-à-dire effectué en ouvert mais avec une évaluation des événements cliniques par un comité indépendant ne connaissant pas le traitement reçu par les patients (jugement dit en aveugle). Son objectif était d'évaluer si un traitement par une posologie élevée d'atorvastatine, 80 mg/j, pouvait être supérieur à un traitement par une posologie standard de simvastatine pour réduire le risque d'événements coronariens majeurs chez des patients ayant une maladie coronaire avérée. Cet essai est multicentrique (190 centres), international, effectué dans les pays d'Europe du Nord ayant participé à l'étude 4S.

Les critères d'inclusion étaient simples: âge inférieur à 80 ans, antécédent d'infarctus du myocarde, pas de contre-indications et des critères d'éligibilité pour recevoir une statine selon les recommandations nationales au moment de l'inclusion dans l'étude. Le critère lipidique d'exclusion était une triglycéridémie supérieure à 6 g/L. Les patients recevant déjà une statine pouvaient être inclus s'ils n'avaient jamais eu de titration pour une posologie de statine plus élevée que l'équivalent de 20 mg/j de simvastatine.

Après avoir reçu des conseils diététiques, les patients ont été randomisés pour recevoir:

- soit de l'atorvastatine à une posologie quotidienne de 80 mg. Cette posologie pouvait être diminuée à 24 semaines à 40 mg/j en cas d'effets indésirables,
- soit de la simvastatine, à une posologie initiale et quotidienne de 20 mg, pouvant être augmentée à 24 semaines à 40 mg/j dans l'objectif d'obtenir une cholestérolémie totale inférieure à 1,90 g/L.

Le critère primaire évalué est la survenue d'un événement coronaire majeur défini par la survenue d'un décès coronaire, d'un infarctus du myocarde non mortel ou d'un arrêt cardiaque ressuscité.

Trois critères composites secondaires ont également été évalués: – l'incidence des événements cardiovasculaires (tout événement du critère primaire plus les AVC), soit le même critère que le critère primaire de l'étude TNT,

- l'incidence des événements coronariens (tout événement du critère primaire, toute revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor instable), soit le même critère que le critère primaire de l'étude PROVE IT,
- tout événement cardiovasculaire (tous les événements du critère précédent plus les hospitalisations pour un premier diagnostic d'insuffisance cardiaque et d'artérite).

Les différents événements des critères secondaires composés évalués individuellement faisaient aussi l'objet d'une évaluation en tant que critère secondaire, tout comme la mortalité totale.

Sur le plan statistique, du fait d'un risque cardiovasculaire des patients pouvant être inférieur à celui initialement envisagé, la population à inclure a été portée des 7 700 patients initialement prévus à 8 888 patients, et l'étude devait s'arrêter lorsque 774 patients auraient eu 1 événement du critère primaire.

2. – Résultats de l'étude IDEAL

Un total de 8 888 patients a été inclus dans cette étude pour un suivi moyen de 4,8 ans. Le LDL-cholestérol à l'inclusion était de 1,21 g/L, c'est-à-dire le niveau de cholestérolémie LDL obtenu chez les patients du groupe traité dans l'étude 4S.

● Effets sur les paramètres lipidiques

A 24 semaines, la posologie de simvastatine a été augmentée à 40 mg/j chez 21 % des patients et, à la fin de l'étude, 23 %

des patients recevaient cette posologie. A 24 semaines, la posologie d'atorvastatine a été réduite à 40 mg/j chez 6 % des patients et, à la fin de l'étude, 13 % des patients de ce groupe recevaient cette posologie.

Durant la durée de l'étude, la cholestérolémie LDL a atteint en moyenne 1,04 g/L chez les patients du groupe sous simvastatine et 0,81 g/L dans le groupe sous atorvastatine, soit une différence moyenne de 0,23 g/L. Cette différence relativement faible peut s'expliquer par le fait que, dans le groupe atorvastatine, la posologie du traitement évaluée était fixe, ne pouvant varier qu'à la baisse, alors que dans le groupe contrôle, la posologie de simvastatine pouvait être adaptée à un objectif lipidique et donc varier à la hausse.

● Effets sur les critères principaux évalués (tableau II)

Un événement du critère primaire est survenu chez 463 patients du groupe sous simvastatine (10,4 %) et chez 411 patients du groupe sous atorvastatine (9,3 %), soit une absence de différence significative entre les groupes. 321 patients (7,2 %) sous simvastatine et 267 (6,0 %) sous atorvastatine ont eu un infarctus du myocarde non fatal, soit une réduction significative du risque de 17 %.

Un événement cardiovasculaire majeur a été observé chez 608 patients sous simvastatine et chez 533 patients sous atorvastatine, soit une réduction significative du risque de 13 %. Un événement coronarien est survenu chez 1 059 patients sous simvastatine et chez 898 patients sous atorvastatine, soit

Critère évalué	Groupe simvastatine (n = 4 449) N (%)	Groupe atorvastatine (n = 4 439) N (%)	Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p
Événements coronariens majeurs (critère primaire)	463 (10,4)	411 (9,3)	0,89	0,78-1,01	0,07
Décès coronariens	178 (4,0)	175 (3,9)	0,99	0,80-1,22	0,90
IDM non fatals	321 (7,2)	267 (6,0)	0,83	0,71-0,98	0,02
Arrêts cardiaques ressuscités	7 (0,2)	10 (0,2)			
Tous événements coronariens	1 059 (23,8)	898 (20,2)	0,84	0,76-0,91	< 0,001
Revascularisation coronaire	743 (16,7)	576 (13,0)	0,77	0,69-0,86	< 0,001
Hospitalisations pour angor instable	235 (5,3)	196 (4,4)	0,83	0,69-1,01	0,06
AVC fatals ou non	174 (3,9)	151 (3,4)	0,87	0,70-1,08	0,06
Événements CV majeurs	608 (13,7)	533 (12,0)	0,87	0,78-0,98	0,02
Tous événements CV	1 370 (30,8)	1 176 (26,5)	0,84	0,78-0,91	0,02
Mortalité toute cause	374 (8,4)	366 (8,4)	0,98	0,85-1,13	0,81
Mortalité non CV	155 (3,5)	143 (3,2)	0,92	0,73-1,15	0,47

Tableau II : Résultats principaux de l'étude IDEAL.

une réduction significative du risque de 16 %. Un décès non cardiovasculaire est survenu chez 156 patients (3,2 %) sous simvastatine et chez 143 patients (3,2 %) sous atorvastatine. Enfin, un décès est survenu chez 374 patients (8,4 %) sous simvastatine et chez 366 patients (8,2 %) sous atorvastatine.

● Tolérance

Le taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables non graves a été plus important sous atorvastatine que sous simvastatine et une élévation des transaminases a été constatée chez 43 (1,0 %) des patients sous atorvastatine et chez 5 (0,1 %) des patients sous simvastatine ($p < 0,001$).

Comparativement à un traitement par une posologie standard de simvastatine, un traitement par une posologie élevée d'atorvastatine ne réduit pas significativement le risque de survenue d'un événement coronarien majeur défini par la survenue d'un décès coronarien, d'un infarctus du myocarde non mortel ou d'un arrêt cardiaque ressuscité, mais réduit significativement l'incidence de l'ensemble des événements cardiovasculaires.

■ COMMENTAIRES

Le résultat de l'étude IDEAL concernant le critère primaire évalué n'est pas significatif. Pourtant, les renseignements apportés par cette étude confirment deux grandes hypothèses : – en premier lieu, ils confirment que plus le cholestérol LDL

sera abaissé, meilleur sera le pronostic, et ils contribuent à valider les recommandations françaises récentes pour la prise en charge des dyslipidémies proposant d'abaisser le LDL en dessous d'1 g/L chez les coronariens,

– en second lieu, ils rassurent sur l'utilisation de fortes posologies d'atorvastatine (80 mg/j) pour lesquelles les résultats de l'étude TNT avaient semé un doute en montrant une diminution de la mortalité cardiovasculaire sans modification de la mortalité totale. Avec les résultats de l'étude IDEAL et de ceux de l'ensemble des essais ayant évalué cette posologie d'atorvastatine (MIRACL, PROVE IT, ASAP, AVERT, STELLAR, CHALLENGE, REVERSAL, ALLIANCE...), la sécurité d'emploi de l'atorvastatine à 80 mg/j, dans le cadre de ses bonnes règles d'utilisation, est affirmée et permet d'envisager cette stratégie thérapeutique comme une stratégie préférentielle lorsque les objectifs lipidiques ne sont pas atteints avec des stratégies standard.

Concernant la première hypothèse, celle proposant que plus le LDL sera bas, meilleur sera le pronostic, elle est soutenue par de nombreuses méta-analyses et méta-régressions, notamment celle récente des Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators qui avaient montré que pour toute diminution de 1 mmol/l de LDL-cholestérol (0,387 g/L) il devait être observée une diminution moyenne significative de 12 % du risque de mortalité totale et de 19 % du risque de mortalité coronaire. Lorsqu'on applique ce modèle prédictif aux résultats des études TNT et IDEAL (*tableau III* et *fig. 1*) où la différence de LDL a été respectivement de 0,24 et 0,23 g/L, il est possible de constater que le résultat clinique enregistré (avec son intervalle de confiance) est parfaitement prédit par le modèle

Traitements évalués	Etude TNT Atorvastatine 10 mg/j contre atorvastatine 80 mg/j	Etude IDEAL Simvastatine 20 à 40 mg/j contre atorvastatine 80 mg/j
Durée du suivi (médiane)	4,9 ans	4,8 ans
Nombre de patients inclus	10001	8888
Critères lipidiques		
Différence absolue de la valeur du LDL entre les groupes	0,24 g/L	0,23 g/L
Critères cliniques	Risque relatif (valeur de p)	Risque relatif (valeur de p)
Tous événements coronariens majeurs	0,80 (< 0,001)	0,89 (0,0744)
Tous événements CV majeurs	0,78 (0,0002)	0,87 (0,0196)
Tous événements coronariens	0,79 (< 0,001)	0,84 (< 0,0001)
Décès CV	0,81 (0,09)	1,03 (< 0,7819)
Tous événements CV	0,81 (< 0,001)	0,84 (< 0,0001)
Décès non CV	1,25 (0,07)	0,92 (< 0,4687)

Tableau III : Caractéristiques principales des études TNT et IDEAL.

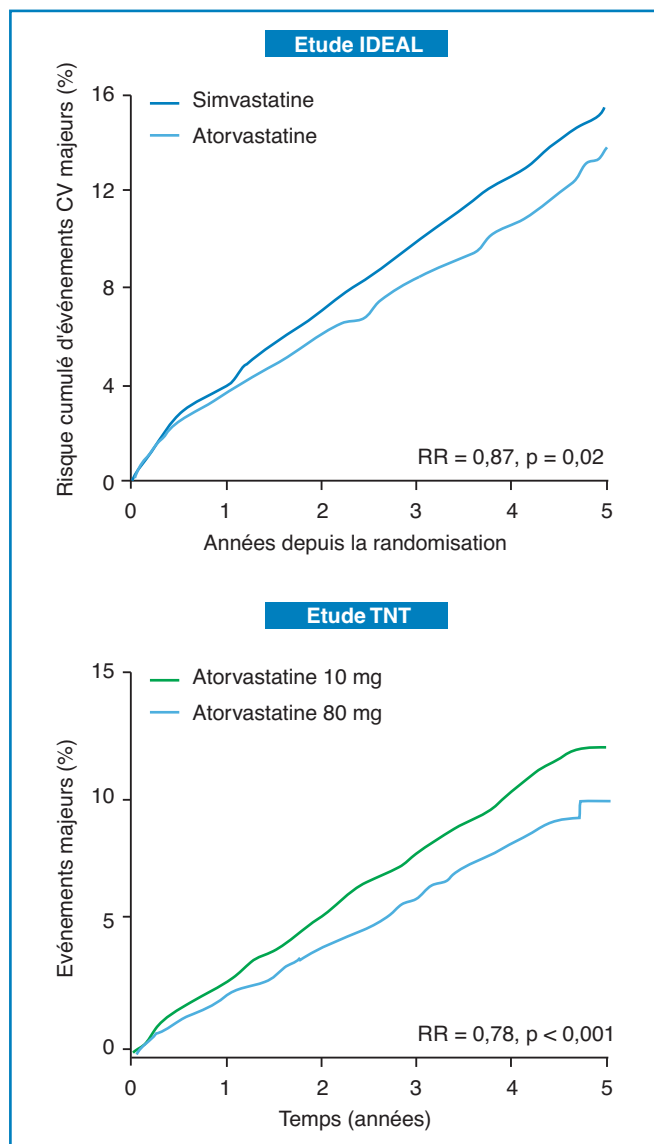


Fig. 1 : Concordance des résultats des études IDEAL et TNT : résultats sur les événements cardiovasculaires majeurs. D'après LaRosa JC et al. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 1425-35. D'après Pedersen TR et al. *JAMA*, 2005 ; 294 : 2437-45.

(fig. 2), et que donc le bénéfice d'une stratégie hypolipémiante est proportionnel à la diminution du LDL-cholestérol : plus le LDL sera bas, meilleur sera le pronostic.

■ SYNTHÈSE

Dans le contexte des méta-régressions récemment publiées et des résultats de l'étude TNT, l'étude IDEAL confirme que l'abaissement du LDL en dessous d'1 g/L chez les coronariens apporte un bénéfice en termes de réduction des événe-

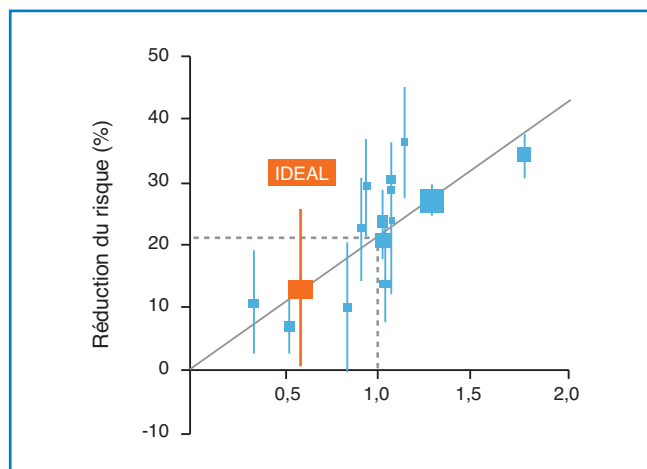


Fig. 2 : Evénements cardiovasculaires majeurs.

ments cardiovasculaires majeurs et conforte les recommandations françaises récentes pour la prise en charge des dyslipidémies. Elle renforce les connaissances sur le rapport bénéfice/risque d'une posologie élevée d'atorvastatine.

Bibliographie

Protocole de l'étude IDEAL

PEDERSEN TR, FAERGEMAN O, KASTELEIN JJP *et al.* Design and baseline characteristics of the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering study. *Am J Cardiol*, 2004 ; 94 : 720-4.

Résultats de l'étude IDEAL

PEDERSEN TR, FAERGEMAN O, KASTELEIN JJ, OLSSON AG, TIKKANEN MJ, HOLME I, LARSEN ML, BENDIKSEN FS, LINDAHL C, SZAREK M, TSAI J. Incremental 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 : 2437-45.

Etude 4S

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary-heart-disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994 ; 344 : 1383-9.

Etude TNT

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 : 1425-35.

Méta-analyse des CTT

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005 ; 366 : 1267-78.

Recommandations françaises pour la prise en charge des dyslipidémies

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, mars 2005. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations.