

# L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

## «Treating to New Targets» : plaidoyer pour une valeur cible de cholestérol LDL égale ou inférieure à 75 mg/dl chez tout patient coronarien

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** L'étude « Treating to New Targets » (TNT) a comparé une dose de 80 mg d'atorvastatine, abaissant le taux de cholestérol LDL à environ 75 mg/dl, à une dose de 10 mg d'atorvastatine (amenant le LDL à environ 100 mg/dl) chez 10.001 patients avec coronaropathie stable, suivis pendant 5 années. Elle démontre une réduction des événements cardiovasculaires majeurs de 22 % dans le groupe atorvastatine 80 mg par comparaison au groupe atorvastatine 10 mg (hasard ratio : 0,78; intervalle de confiance à 95 % : 0,69-0,89 ;  $p < 0,001$ ). Cette efficacité thérapeutique est obtenue tout en conservant une bonne sécurité d'emploi. La mortalité globale n'est pas significativement différente entre les deux groupes mais, de façon remarquable, la mortalité cardio-vasculaire ne représente plus la première cause de décès dans cette population traitée par atorvastatine. Les résultats de TNT chez des patients coronariens stables confirment donc les résultats de PROVE-IT chez des patients avec syndrome coronarien aigu. Ces deux études contrôlées devraient faire considérer un taux de LDL cholestérol de 75 mg/dl (plutôt que 100 mg/dl) comme nouvel objectif thérapeutique chez tout patient coronarien.

**MOTS-CLÉS :** Atorvastatine - Cholestérol - Coronaropathie - Recommandations - Inhibiteur de la HMG-CoA réductase

«TREATING TO NEW TARGETS»: PLEA FOR A LDL CHOLESTEROL TARGET OF OR BELOW 75 MG/DL IN ANY PATIENT WITH CORONARY HEART DISEASE

**SUMMARY :** The «Treating to New Targets» (TNT) trial compared atorvastatin 80 mg (aiming at reducing LDL cholesterol  $\leq 75$  mg/dl) and atorvastatin 10 mg (LDL  $\leq 100$  mg/dl as target) in 10,001 patients with stable coronary heart disease followed up for 5 years. A reduction of major cardiovascular events of 22 % was observed in the atorvastatin 80 mg group as compared to the atorvastatin 10 mg group (hazard ratio : 0.78; 95 % interval of confidence : 0.69-0.89;  $p < 0.001$ ). Such clinical efficacy was obtained while a good drug safety profile was maintained. Total mortality was not significantly different between the two groups. However, and remarkably, cardiovascular death was not the first cause of death anymore in this atorvastatin-treated population. The results of TNT in patients with stable coronary heart disease thus confirm the results of PROVE-IT in patients with acute coronary syndrome. These two randomised controlled trials should encourage considering a LDL cholesterol level of 75 mg/dl (rather than 100 mg/dl) as a new target in any patient with coronary heart disease.

**KEYWORDS :** Atorvastatin - Cholesterol - Coronary heart disease - Guidelines - HMG-CoA reductase inhibitor

### INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie est considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur, en particulier pour la maladie coronarienne, mais la valeur-cible à atteindre chez les sujets à risque fait encore l'objet d'un débat passionné et passionnant (1,2). Les statines ont apporté la preuve, dans de nombreux essais cliniques contrôlés *versus* placebo, de leur efficacité pour prévenir des accidents cardio-vasculaires, tant en prévention primaire que secondaire (3). La synthèse des essais montre qu'une diminution relative de 30 % du taux de cholestérol LDL entraîne une réduction moyenne de 33 % des événements coronariens et qu'une diminution absolue de 1 mmol de cholestérol LDL (soit 39 mg/dl) permet une diminution de 25 à 30 % des événements cardio-vasculaires majeurs.

L'étude PROVE-IT a montré que l'atorvastatine 80 mg, abaissant le taux de cholestérol LDL à 62 mg/dl, réduit de façon plus marquée l'incidence de complications cardio-vasculaires par comparaison à la pravastatine 40 mg (amenant le taux de cholestérol LDL à 95 mg/dl), chez des

sujets avec syndrome coronarien aigu (4). Les résultats de l'étude angiographique REVERSAL, réalisée avec la technique d'ultrasons intra-coronaires (IVUS), a montré une régression plus marquée de l'athérome coronarien avec atorvastatine 80 mg par comparaison à pravastatine 40 mg chez des patients avec coronaropathie stable, ce qui suggère que l'impact clinique devrait également être positif chez ce type de patient (5). Les résultats de ces deux études importantes ont été récemment commentés dans la revue (6).

Nous rapportons les résultats de l'étude «Treating to New Targets» (TNT), comparant les effets de l'atorvastatine 80 mg avec ceux de l'atorvastatine 10 mg sur les événements cliniques dans une population de patients avec coronaropathie stable. Ces résultats ont été présentés en primeur au dernier congrès de l'American College of Cardiology à Orlando le 8 mars 2005 et sont disponibles en ligne sur le site du New England Journal of Medicine (7).

### ÉTUDE «TREATING TO NEW TARGETS»

L'étude TNT est un essai clinique contrôlé chez des patients coronariens âgés de 35 à 75 ans et ayant un taux de cholestérol LDL compris entre 130 et 250 mg/dl. Le but de cet essai, mené

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman

en double aveugle et groupes parallèles, est d'évaluer les effets cliniques d'une posologie quotidienne de 10 mg d'atorvastatine (avec comme objectif d'abaisser le LDL à 100 mg/dl) et de 80 mg d'atorvastatine (avec comme objectif d'abaisser le LDL à 75 mg/dl). Le suivi prévu est de 5 années. Le critère primaire évalué est la survenue d'un événement cardio-vasculaire majeur, à savoir un décès coronarien, un infarctus du myocarde non mortel, un arrêt cardiaque ressuscité et un accident vasculaire cérébral (8).

TNT a randomisé 10.001 patients (4.995 sous atorvastatine 80 mg et 5.006 sous atorvastatine 10 mg) chez lesquels le taux de cholestérol LDL était descendu en dessous de 130 mg/dl après une période ouverte de run-in de 8 semaines avec de l'atorvastatine 10 mg. Les caractéristiques générales de la population étudiée sont les suivantes : âge moyen de 61 ans, 81 % d'hommes, 54 % avec hypertension artérielle, 15 % avec diabète sucré et 13 % de fumeurs. La coronaropathie était définie par un antécédent d'infarctus du myocarde (58 %), un angor avec démonstration objective d'une insuffisance coronarienne (81 %) et/ou une procédure de revascularisation, pontage aorto-coronaire (46 %) ou angioplastie (54 %). La plupart des patients étaient sous un traitement pharmacologique combiné à visée coronarienne (88 % sous aspirine, 55 % sous bêta-bloquants, 26 % sous antagoniste calcique, 28 % sous ACE inhibiteur, 32 % sous nitrés). Aucune différence significative n'existe entre les caractéristiques cliniques et thérapeutiques des deux groupes à l'inclusion.

Lors du suivi (médiane de 4,9 années), les valeurs du profil lipidique sont nettement différentes en termes de cholestérol total (150 vs 178 mg/dl,  $p < 0,001$ ) et cholestérol LDL (77 vs 101 mg/dl,  $p < 0,001$ ), avec des différences moins importantes pour les triglycérides (132 vs 156 mg/dl) et pour le cholestérol HDL (45 vs 47 mg/dl), sous atorvastatine 80 mg vs atorvastatine 10 mg, respectivement.

Les principaux résultats en termes d'événements cliniques sont résumés dans le tableau I. Il existe une différence hautement significative pour le critère d'évaluation combiné principal et pour quasi tous les critères d'évaluation secondaire en faveur du groupe atorvastatine 80 mg. L'analyse des courbes des événements cardio-vasculaires majeurs montre une séparation relativement précoce, dès les premiers mois, entre les 2 groupes. Il faut cependant noter que la mortalité globale n'était pas significativement différente chez les patients sous atorvastatine 80 mg et sous atorvastatine 10 mg.

La tolérance a été bonne avec les deux doses d'atorvastatine, avec une incidence de manifestations indésirables considérées comme liées au traitement de 8,1 % sous atorvastatine 80 mg et de 5,8 % sous atorvastatine 10 mg. Le pourcentage de patients avec un taux de transaminases supérieur à 3 fois la limite des valeurs normales a été de 1,2 % dans le groupe atorvastatine 80 mg et de 0,2 % dans la groupe atorvastatine 10 mg ( $p < 0,001$ ). Par contre, il n'y a pas de différences significatives en ce qui concerne les problèmes musculaires, que ce soit les myalgies (4,8 vs 4,7 %) ou l'incidence, par ailleurs très basse, de rhabdomyolyse (0,04 vs 0,06 %), sous atorvastatine 80 mg vs atorvastatine 10 mg, respectivement.

## DISCUSSION

Les données épidémiologiques et les résultats des différents essais thérapeutiques «statine vs placebo» sont globalement concordants et indiquent que plus le taux de cholestérol LDL est bas, meilleur est le pronostic cardio-vasculaire (1-3). Quelques études cliniques avaient déjà comparé différentes statines ou différentes doses de statine, conduisant à des stratégies hypocholestérolémiantes de puissance différente. Les études ASAP (simvastatine 40 mg vs atorvastatine 80 mg) (9) et REVERSAL (pravastatine 40 mg vs atorvastatine 80 mg) (5) ont démontré l'intérêt d'abaisser davantage le taux de cholestérol LDL pour ralentir, voire interrompre, la progression de l'athérome carotidien et coronarien, respectivement. Les études PROVE IT (pravastatine 40 mg vs atorvastatine 80 mg) (4) et ALLIANCE (soins usuels vs atorvastatine 10-

TABLEAU I : COMPARAISON DE LA FRÉQUENCE DU CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL ET DE DIVERS CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRE CHEZ LES SUJETS TRAITÉS PAR ATORVASTATINE 80 MG *VERSUS* ATORVASTATINE 10 MG CHEZ LE SUJET CORONARIEN STABLE. 95 % IC : INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %.

Critères	Hasard ratio	95% IC	p
Critère principal combiné (*)	0,78	0,69-0,89	0,001
Mortalité coronarienne	0,80	0,61-1,03	0,09
Infarctus non mortels	0,78	0,66-0,93	0,004
AVC mortels et non mortels	0,75	0,59-0,96	0,02
Tout événement cardio-vasculaire	0,81	0,75-0,87	0,0001
Événements coronariens majeurs	0,80	0,69-0,92	0,002
Tout événement coronarien	0,79	0,73-0,86	0,001
Mortalité toute cause	1,01	0,85-1,19	0,92 (NS)

(\*) Survenue d'un événement cardio-vasculaire majeur (décès coronarien, infarctus du myocarde non mortel, arrêt cardiaque ressuscité et accident vasculaire cérébral ou AVC).

80 mg) (10) ont confirmé ces résultats, mais en prenant comme objectif principal des événements cliniques cardio-vasculaires. Par contre, l'étude «A to Z» (simvastatine 20 vs 80 mg) n'a pas montré de bénéfice clinique particulier avec la plus forte dose de simvastatine (11). Par ailleurs, cet essai a enregistré 3 cas de rhabdomyolyse sous 80 mg de simvastatine (dosage non commercialisé en Belgique et posologie non recommandée en Europe), ce qui peut relancer la controverse à propos de la sécurité des statines, surtout à posologie élevée. Globalement, ces études indiquent donc qu'il y a un bénéfice clinique à diminuer le taux de cholestérol LDL; ce bénéfice est retrouvé dans les 4 études qui ont évalué l'atorvastatine à la dose de 80 mg. Ces résultats avec l'atorvastatine 80 mg confirment donc les résultats de l'étude AVERT chez le sujet coronarien stable (12) et les résultats de l'étude MIRACL dans les suites d'un syndrome coronarien aigu (13). Il n'est cependant pas permis de juger si le bénéfice clinique avec une forte dose de statine se maintient à long terme (toutes les études citées ont un recul moyen de 2 années) et, plus encore, si les effets cliniques positifs démontrés dans le syndrome coronarien aigu avec l'étude PROVE IT sont retrouvés chez des patients coronariens en phase chronique de leur maladie.

Les résultats de TNT démontrent, sans ambiguïté et dans un essai comparatif direct testant deux doses d'une même statine, l'intérêt d'abaisser le taux de cholestérol LDL à une valeur cible de 75 mg/dl plutôt que 100 mg/dl (comme actuellement recommandé dans les guidelines) chez les patients avec une coronaropathie stable. Il en résulte une diminution significative de tous les accidents coronariens et cardio-vasculaires, de l'ordre de 20 à 25 %. Il faut traiter environ 30 patients pendant 5 ans pour éviter un événement cardio-vasculaire majeur. Il est cependant intéressant de noter que, dans cette population, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité totale. Ceci peut être considéré, *a priori*, comme étonnant dans une population coronarienne où, habituellement, la mortalité totale est très étroitement corrélée avec la mortalité coronarienne et cardio-vasculaire. Toutefois, dans TNT, et contrairement aux autres études antérieures, la mortalité cardio-vasculaire n'est plus la première cause de décès. Cette observation s'explique sans doute par le fait que les patients coronariens suivis dans cette étude recevaient une thérapie standard de prévention de qualité à laquelle a été associée systématiquement de l'atorvastatine, à faible ou à forte

dose. Les études ASCOT, chez le sujet hypertendu, et CARDS, chez le sujet diabétique, ont démontré la grande efficacité de la faible dose de 10 mg d'atorvastatine dans une population en prévention primaire (14).

Par ailleurs, TNT confirme la bonne sécurité d'emploi de l'atorvastatine à la dose journalière de 80 mg, avec un rapport efficacité/sécurité tout à fait favorable chez plus de 5.000 patients suivis pendant 5 ans. La sécurité des statines a, depuis toujours, fait l'objet d'une certaine suspicion, sciemment entretenue par certains et ce, pour des raisons souvent obscures. Pareille attitude a longtemps contribué à jeter le doute chez de nombreux confrères (et patients), doute qui ne résiste plus face à l'accumulation des évidences en faveur d'un rapport bénéfice/risque nettement favorable, à condition de respecter les précautions d'emploi d'usage et les contre-indications chez les patients à haut risque d'effets indésirables (15).

Sur le plan clinique, le problème qui se pose est de savoir s'il faut d'emblée utiliser la dose la plus élevée de statine, qui a montré son efficacité et sa sécurité dans les essais cliniques (par exemple, atorvastatine 80 mg au vu des résultats de TNT) et ce, sans nécessairement doser la cholestérolémie, ou s'il faut titrer la dose de statine en fonction des résultats de cholestérolémie, avec comme objectif d'atteindre un taux de cholestérol LDL voisin de ou inférieur à 75 mg/dl (objectif de TNT) chez tout patient coronarien (16). En terme d'économie des soins de santé, il paraît sage, tant qu'à présent, de conseiller de titrer la dose de statine jusqu'à l'objectif thérapeutique plutôt que d'utiliser des fortes doses d'emblée. Il est cependant important d'insister pour que pareille titration soit réellement réalisée en pratique clinique, car trop de médecins se contentent encore de la dose initialement prescrite (souvent la plus faible dose enregistrée) alors que le patient reste clairement au-delà des valeurs cibles recommandées.

Une hypothèse qui ne peut formellement être exclue est que l'effet bénéfique observé sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire avec l'atorvastatine 80 mg par rapport à l'atorvastatine 10 mg résulterait des effets dits pléiotropiques (c'est-à-dire non directement lipidiques, par exemple réduction de l'inflammation ou amélioration de la fonction endothéliale) de la statine utilisée à haute dose plutôt que de l'abaissement plus marqué du cholestérol LDL *per se*. Le protocole de l'étude TNT n'était pas conçu pour pouvoir apporter une réponse à cette question.

Dans les années à venir, le choix et la posologie de l'agent hypolipidémiant pourront sans doute encore être mieux définis après la publication des résultats de plusieurs grandes études comparatives directes en cours : IDEAL (atorvastatine 80 mg vs simvastatine 20-40 mg), SEARCH (simvastatine 20 mg vs simvastatine 80 mg) ou encore IM-PROVE IT (simvastatine 40 mg vs simvastatine 40 mg + ézétimibe 10 mg). Toutes ces études devraient permettre la comparaison du devenir clinique de patients dont les taux de cholestérol total et LDL seront amenés à des valeurs différentes et confirmer, sans doute, le concept «the lower, the better» chez les sujets à haut risque cardio-vasculaire, en général, et coronarien, en particulier.

## CONCLUSION

Les résultats de l'étude TNT démontrent, pour la première fois dans une population avec coronaropathie stable, qu'un traitement utilisant une haute dose de statine abaissant le taux de cholestérol LDL à 75 mg/dl apporte un bénéfice clinique supérieur à celui se limitant à une dose plus faible de statine capable d'abaisser le taux de cholestérol LDL à 100 mg/dl. Ces résultats obtenus après 5 ans de suivi confirment chez le patient coronarien stable les résultats de l'étude PROVE-IT à 2 ans dans le syndrome coronarien aigu. Les résultats de ces études devraient amener à revoir les valeurs-cible de cholestérol LDL chez tout sujet coronarien avéré et à modifier prochainement les recommandations faites dans les guidelines nationales ou internationales (2,17). L'avenir nous dira si ce nouvel objectif devra également être visé chez des sujets indemnes de coronaropathie, mais à risque très élevé en raison du cumul de plusieurs facteurs de risque (y compris chez sujets avec diabète de type 2) ou de la présence d'une pathologie vasculaire autre qu'une coronaropathie (cérébro-vasculaire ou périphérique, par exemple).

## 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. Grundy SM, Cleeman JI, Bairley Merz CN, et al.— Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004, **110**, 227-239.
3. 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.

4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.— Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 1495-1504.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.— Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA*, 2004, **291**, 1071-1080.
6. 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.
7. 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**, on line
8. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, et al.— Treating to New Targets (TNT) study : does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit ? *Am J Cardiol*, 2004, **93**, 154-158.
9. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al.— Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP) : a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2001, **357**, 577-581.
10. 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.
11. 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.
12. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al.— Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 70-76.
13. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al.— Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : the MIRACL study : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, **285**, 1711-1718.
14. Scheen AJ.— Interruption prématurée des études ASCOT et CARDS de prévention cardio-vasculaire avec l'atorvastatine chez le sujet hypertendu ou diabétique : compromis entre éthique et statistique en médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 585-590.
15. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
16. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairley-Merz CN, et al.— ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 567-572.
17. De Backer G, De Bacquer D, Brohet C, et al.— Recommandations relatives à la prévention des maladies cardio-vasculaires en pratique clinique : Groupe de Travail Belge de Prévention des Maladies Cardio-Vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 163-172.

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