

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

REVERSAL et PROVE-IT : confirmation du concept "the lower, the better" dans le traitement de l'hypercholestérolémie chez le patient coronarien

A.J. SCHEEN (1), H. KULBERTUS (2)

RÉSUMÉ : Les statines, par comparaison au placebo, ont prouvé leur efficacité dans la réduction des événements cardio-vasculaires chez les patients avec et sans maladie athéromateuse et dans une large gamme de concentrations initiales de cholestérol. Deux nouvelles études contrôlées ont comparé directement les effets d'un traitement intensif avec l'atorvastatine 80 mg/jour et ceux d'un traitement modéré avec la pravastatine 40 mg/jour. L'étude mécanistique "Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering" (REVERSAL) a randomisé 502 patients avec une maladie coronarienne stable. Le traitement par atorvastatine 80 mg (abaissant le taux de cholestérol LDL à une moyenne de 79 mg/dl) s'est montré supérieur à celui par pravastatine 40 mg (LDL moyen de 110 mg/dl) pour limiter la progression de l'athérome coronaire objectivé par ultrasonographie intravasculaire après 18 mois de suivi ($p = 0,02$). Ces différences peuvent être liées à une plus grande réduction des taux de lipoprotéines athérogènes (- 46 % *versus* - 26 %, $p < 0,001$) et de la C-réactive protéine (- 36 % *versus* - 5 %, $p < 0,001$) avec l'atorvastatine par comparaison à la pravastatine. Dans l'étude clinique "Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy" (PROVE-IT), 4.162 patients avec un syndrome coronaire aigu ont été randomisés vers un traitement par atorvastatine 80 mg ou par pravastatine 40 mg et suivis pendant une moyenne de 24 mois. A nouveau, l'atorvastatine (LDL moyen de 62 mg/dl) s'est montrée supérieure à la pravastatine (LDL moyen de 95 mg/dl), avec une diminution de 16 % du risque de présenter le critère d'évaluation principal, un critère composé d'événements cardio-vasculaires majeurs ($p = 0,005$). Les deux études REVERSAL et PROVE-IT supportent donc le concept "the lower, the better", mais ne permettent pas de distinguer les effets indépendants et interdépendants des statines sur le cholestérol LDL et sur le processus inflammatoire de la paroi artérielle. Quoi qu'il en soit, les résultats de ces deux études suggèrent que la valeur cible du cholestérol LDL devrait être plus basse que celle actuellement recommandée chez les patients à haut risque. On peut donc s'attendre à une nouvelle révolution dans la stratégie de prévention et de traitement de la maladie athéromateuse dans un avenir proche.

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie est considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur, en particulier pour la maladie coronarienne (1). Les statines, par leur mécanisme d'action original, sont actuellement les médicaments les plus puissants pour réduire la cholestérolémie (2). Il existe une relation dose-réponse

REVERSAL AND PROVE-IT : CONFIRMATION OF THE CONCEPT "THE LOWER, THE BETTER" FOR CHOLESTEROL THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

SUMMARY : Statins, as compared to placebo, have proven their efficacy in reducing cardiovascular events in patients with or without cardiovascular disease and in a large range of cholesterol levels. Two new head-to-head randomised trials comparing intensive treatment with atorvastatin 80 mg/day with moderate treatment with pravastatin 40 mg/day were recently completed. The mechanistic "Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering" (REVERSAL) trial randomised 502 patients with stable coronary disease. Atorvastatin 80 mg (leading to a mean LDL cholesterol of 79 mg/dl) was superior to pravastatin 40 mg (mean LDL of 110 mg/dl) in terms of limiting the progression of atheroma assessed with the use of intravascular ultrasonography after 18 months of follow up ($p = 0,02$). These differences may be related to the greater reduction in atherogenic lipoproteins (- 46 % *versus* - 26 %, $p < 0.001$) and C-reactive protein (- 36 % *versus* - 5 %, $p < 0.001$) in patients treated with atorvastatin as compared to pravastatin. In the clinical "Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy" (PROVE-IT) trial, 4162 patients with acute coronary syndromes were randomised to either atorvastatin 80 mg or pravastatin 40 mg and followed for a mean of 24 months. Again, atorvastatin (mean LDL of 62 mg/dl) was superior to pravastatin (mean LDL of 95 mg/dl), resulting in a 16 % percent lower risk of the primary end point, a composite of major cardiovascular events ($p = 0.005$). Thus, both REVERSAL and PROVE-IT support the concept "the lower, the better". However, they do not allow to disentangle the independent and interdependent effects of statins on LDL cholesterol and the process of arterial inflammation. What so ever, the results suggest that the target LDL cholesterol level may be lower than recommended in the current guidelines in high-risk patients so that a sea change in the prevention and management of atherosclerotic vascular disease may occur very soon.

KEYWORDS : *Atorvastatin – Coronary heart disease – Evidence-based medicine – HMG-CoA reductase inhibitor – Hypercholesterolaemia – Pravastatin – Prevention*

pouvant amener une diminution de la concentration en cholestérol total, et surtout en cholestérol LDL, dépassant les 50 % des valeurs de base avec les hautes doses d'atorvastatine et de rosuvastatine (3,4). 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 (2,5). Dans la prise en charge de la maladie vasculaire athéromateuse, les statines se sont montrées supérieures aux autres classes médicamenteuses pour réduire des événements majeurs comme le

(1) Professeur, 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.

(2) Professeur émérite, Université de Liège.

décès, l'infarctus ou l'accident vasculaire cérébral (6). Des six composants de ladite "polypill" anti-athérosclérose, c'est la statine qui apparaît exercer, de loin, l'effet protecteur le plus important (7). Il a été proposé que les statines sont à l'athérosclérose ce que la pénicilline a été aux maladies infectieuses, et pourtant les statines restent largement sous-utilisées, notamment chez les sujets à haut risque cardio-vasculaire (8).

La plupart des études publiées jusqu'à présent avec les statines sont des études contrôlées *versus* placebo. Les essais visant à tester l'efficacité d'un traitement par statine peuvent se fonder sur trois types de critères : 1) des paramètres biologiques simples (par exemple, diminution des concentrations de cholestérol total ou LDL, plus récemment réduction des marqueurs inflammatoires comme la C-réactive protéine ou CRP) (3,4,9); 2) des indices d'imagerie, obtenus par angiographie (coronarographie) ou par ultrasonographie (épaisseur intima-media carotidienne) (10,11); et 3) des événements cliniques, comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, la nécessité de recourir à une procédure de revascularisation, ou encore la mortalité cardio-vasculaire ou globale (5). Le nombre de sujets à inclure dans les études pour espérer mettre en évidence des différences significatives augmente en fonction de la difficulté du critère retenu (biologie < imagerie < clinique). Par ailleurs, si des différences peuvent assez facilement être mises en évidence entre un médicament actif et un placebo, il est beaucoup moins aisé d'objectiver des différences significatives entre deux molécules actives. Cet objectif nécessite habituellement l'inclusion d'un nombre important de sujets et un suivi prolongé, permettant d'obtenir un nombre suffisant d'événements et de garantir une puissance statistique adéquate. Ces difficultés expliquent la rareté des études comparatives directes.

Malgré les nombreuses études disponibles avec les statines, plusieurs questions restent sans réponse (12,13). Ainsi, si les recommandations les plus récentes insistent sur l'obtention d'un taux de cholestérol LDL < 100 mg/dl chez les sujets à haut risque (14), la valeur cible idéale reste encore largement inconnue, même si des arguments indirects plaident pour le concept "the lower, the better" (15). De plus, le rôle qui revient à la diminution du cholestérol LDL en tant que telle par rapport aux nombreux effets pléiotropes potentiels des statines reste mal connu (16).

Nous rapportons les résultats de deux grandes études récentes, l'une mécanistique fondée sur

l'ultrasonographie intracoronarienne (REVERSAL) publiée dans le numéro du 3 mars du JAMA (17), l'autre clinique basée sur des événements cliniques majeurs (PROVE-IT) publiée dans le numéro du 8 avril 2004 du New England Journal of Medicine (18) (mais déjà accessible sur le site www.nejm.org à dater du 8/3/2004). Toutes deux comparent un traitement intensif par atorvastatine 80 mg et un traitement conventionnel par pravastatine 40 mg.

ETUDE REVERSAL

L'étude REVERSAL ("Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering") est une étude contrôlée menée en double insu comparant les effets de deux traitements hypocholestérolémians (modéré *versus* agressif) sur la progression de l'athérosclérose coronaire lors d'un suivi de 18 mois chez des patients atteints d'une insuffisance coronarienne stable (17). Les patients devaient avoir un taux de cholestérol LDL compris entre 125 et 210 mg/dl après 8 semaines de sevrage médicamenteux hypolipidémiant et une sténose d'artère coronaire supérieure à 20 %. Les sujets ont été traités, de façon aléatoire, soit par pravastatine 40 mg/jour (n = 249), soit par atorvastatine 80 mg/jour (n = 253). Ils ont été évalués, avant et après traitement, par ultrasonographie intra-coronarienne, une nouvelle technique qui permet de quantifier la plaque en visualisant l'intima artérielle coronaire. Le critère d'évaluation principal choisi est le pourcentage de changement dans le volume de l'athérome (fin – début d'étude). Les principaux résultats sont résumés dans le tableau I.

Le taux de cholestérol LDL moyen a été abaissé de 150 mg/dl à 110 mg/dl dans le groupe pravastatine et à 79 mg/dl dans le groupe atorvastatine ($p < 0,001$). Le taux de CRP a diminué de 5,2 % avec la pravastatine et de 36,4 % avec l'atorvastatine ($p < 0,001$). Il existe une différence significative entre les deux groupes ($p = 0,02$) en ce qui concerne le critère principal d'évaluation. Une progression de l'athérosclérose coronaire est observée dans le groupe pravastatine (+ 2,7 % ; 95% IC : + 0,2 à + 4,7 % ; $p = 0,001$), mais pas dans le groupe atorvastatine (- 0,4 % ; 95% IC : - 2,4 à + 1,5 % ; NS). Des différences significatives entre les deux modalités thérapeutiques ont été observées pour les critères secondaires d'évaluation définis *a priori* comme le changement du volume total de l'athérome ($p = 0,02$), le pourcentage de modification du volume de l'athérome ($p < 0,001$) et le changement de volume de l'athérome dans les sous-segments vasculaires de 10 mm les plus

TABLEAU I : PRINCIPALES DONNÉES DE L'ÉTUDE REVERSAL ET DE L'ÉTUDE PROVE-IT COMPARANT L'EFFICACITÉ DE L'ATORVASTATINE 80 MG (ATORVA) ET DE LA PRAVASTATINE 40 MG (PRAVA).
RRR : RÉDUCTION RELATIVE DU RISQUE, IC 95 % : INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %.

Variable	REVERSAL	PROVE-IT
	Atorva / Prava	Atorva/Prava
Type de coronaropathie	Stable	Instable
Durée suivi (mois)	18	24
Patients (n)	253 / 249	2.099 / 2.063
Cholestérol LDL début (mg/dl)	150 / 150	106 / 106
Cholestérol LDL étude (mg/dl)	79 / 110	62 / 95
CRP ultrasensible début (mg/l)	2,9 / 2,9	12,3 / 12,3
CRP ultrasensible étude (mg/l)	1,8 / 2,9	1,3 / 2,1
Critère principal (%) (*)	- 0,4 / + 2,7	22,4 / 26,3
RRR (%)	sans objet	- 16
IC 95 %	sans objet	- 5 à - 26
P	0,02	0,005

(*) REVERSAL : Changement exprimé en pour cent du volume de l'athérome

(*) PROVE-IT : Incidence (exprimée en %) de survenue du critère composite (décès toutes causes, infarctus du myocarde, angor instable documenté requérant hospitalisation, revascularisation > 30 jours, accident vasculaire cérébral)

sévèrement atteints ($p < 0,01$). Les différences observées dans les résultats finaux persistent si l'on prend en compte les 23 % de sujets perdus de vue, ce qui renforce les conclusions de l'étude.

Ces résultats démontrent qu'un traitement hypocholestérolémiant agressif permet de limiter la progression de l'athérosclérose coronaire par comparaison à un traitement hypocholestérolémiant conventionnel plus modéré. Un rôle, direct ou indirect, de la statine à haute dose sur l'inflammation de la paroi artérielle est suspecté pour expliquer l'effet observé.

ETUDE PROVE-IT

L'étude PROVE-IT est un vaste essai clinique contrôlé visant à comparer l'efficacité d'un traitement hypocholestérolémiant intensif *versus* modéré chez des patients récemment hospitalisés (moins de 10 jours) pour un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST à l'électrocardiogramme ou angor instable à haut risque) (18). Les patients devaient avoir un taux de cholestérol total égal ou inférieur à 240 mg/dl dans les 24 heures suivant l'admission ou, à défaut de mesure à ce moment, dans les 6 mois précédents

(ou encore ≤ 200 mg/dl sous traitement hypolipidémiant). Au total, 4.162 patients ont été traités de façon aléatoire soit par atorvastatine 80 mg ($n = 2.099$), soit par pravastatine 40 mg ($n = 2.063$). Le critère principal d'évaluation clinique est composite et comprend la mortalité totale, un infarctus du myocarde, un angor instable documenté nécessitant une réhospitalisation, une procédure de revascularisation (réalisée au moins 30 jours après la randomisation) et une thrombose cérébrale. Le protocole d'étude a été dessiné dans le but de démontrer la non-infériorité de la pravastatine *versus* l'atorvastatine en ce qui concerne le moment l'apparition d'un des événements cliniques sus-mentionnés. Le suivi a été de 18 à 36 mois (moyenne de 24 mois). Les principaux résultats sont résumés dans le tableau I.

La concentration médiane de cholestérol LDL a été de 62 mg/dl dans le groupe atorvastatine 80 mg et de 95 mg/dl dans le groupe pravastatine 40 mg ($p < 0,001$). Par contre, les diminutions des taux de CRP observées dans le groupe atorvastatine (- 89 %) et dans le groupe pravastatine (- 83 %) n'ont guère été différentes et s'expliquent essentiellement par le recul par rapport au syndrome coronarien aigu. L'incidence du critère d'évaluation principal, évaluée à 2 ans selon la méthode de Kaplan-Meier, est estimée à 22,4 % avec l'atorvastatine et à 26,3 % avec la pravastatine, ce qui représente une réduction de 16 % du risque relatif en faveur de l'atorvastatine (95 % IC : 5 à 26 % ; $p = 0,005$). La différence entre les deux traitements est apparue très rapidement (déjà après 30 jours de traitement) et a été retrouvée de façon consistante dans les différents sous-groupes définis a priori (hommes et femmes, patients avec angor instable et patients avec infarctus, sujets avec et sans diabète). Il faut cependant noter que la différence entre atorvastatine et pravastatine est très significative chez les sujets avec un taux initial de cholestérol LDL $>$ ou $= 125$ mg/dl alors qu'elle ne l'est pas chez les sujets dont la concentration de LDL cholestérol était < 125 mg/dl au départ (test d'interaction : $p = 0,02$). Par ailleurs, une analyse *post hoc* indique qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux modalités thérapeutiques chez les sujets âgés de 65 ans et plus ainsi que chez les sujets déjà traités antérieurement par statine. Parmi les composantes individuelles du critère combiné primaire, l'atorvastatine 80 mg entraîne une réduction de 14 % des besoins de revascularisation ($p = 0,04$), une diminution de 29 % du risque de récurrence d'angor instable ($p = 0,02$), une diminution de 28 % des décès toutes causes ($p = 0,07$) et une réduction de 18 % des décès ou des infarctus du

myocarde ($p = 0,06$). Les accidents vasculaires cérébraux ont été rares et non significativement différents entre les deux groupes.

La tolérance a été bonne avec les deux statines. Le pourcentage de patients avec un taux de transaminases (TGP) supérieur à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales a été de 3,3 % dans le groupe atorvastatine 80 mg et de 1,1 % dans la groupe pravastatine 40 mg ($p < 0,001$). Le pourcentage d'arrêt prématuré de traitement pour myalgies ou pour élévations des CPK musculaires a été de 3,3 % avec l'atorvastatine et de 2,7 % avec la pravastatine (NS). Il n'y a eu aucun cas de rhabdomyolyse rapporté en cours d'étude.

En conclusion, l'étude PROVE-IT ne remplit pas le critère prédéfini d'équivalence entre les deux traitements, mais démontre la supériorité du traitement hypocholestérolémiant le plus intensif. Cette étude indique que les patients dans les suites d'un syndrome coronarien aigu tirent profit d'un traitement hypocholestérolémiant précoce, agressif et continu amenant le taux de cholestérol LDL bien en-dessous des valeurs cibles actuellement recommandées chez les patients à haut risque coronarien (100 mg/dl).

DISCUSSION

Même si les deux études décrites s'intéressent à des patients foncièrement différents (sujets coronariens stables dans REVERSAL *versus* coronariens instables dans PROVE-IT) et utilisent des critères d'évaluation également différents, il existe une remarquable concordance des résultats en terme d'efficacité supérieure du traitement intensif par rapport au traitement modéré. Ces observations permettent donc de faire la transition d'une "plaque vulnérable" à un "patient vulnérable" (19).

Les résultats de l'étude REVERSAL confirment, au niveau coronarien, les résultats de deux études pilotes consacrées à la progression de l'athéromasie carotidienne, l'une comparant les effets de l'atorvastatine 80 mg *versus* la simvastatine 40 mg (ASAP) (20), l'autre comparant les effets de l'atorvastatine 80 mg *versus* la pravastatine 40 mg (ARBITER) (21). Toutes ces études rapportent des résultats concordants et montrent la supériorité d'un traitement hypolipidémiant agressif par comparaison à un traitement standard. Contrairement à la coronarographie qui montre la lumière vasculaire, la technique par ultrasons intracoronariens donne des informations sur la paroi vasculaire elle-même et sur la vulnérabilité de la plaque d'athérosclérose.

Cette nouvelle technique représente donc un outil très intéressant pour analyser les effets d'une intervention pharmacologique sur les lésions athéromateuses. Comme souligné dans l'éditorial de Topol (6), les résultats cliniques positifs de PROVE-IT, comparés à ceux de REVERSAL, offrent une remarquable validation de cette nouvelle technique d'imagerie médicale en termes d'évaluation pronostique.

Au vu de la relation entre la diminution de cholestérol LDL et la réduction des événements cardio-vasculaires dans l'étude Heart Protection Study (HPS) (23) (et dans la plupart des autres études avec les statines) (5), on peut supputer que la différence de 30 mg/dl (80 *versus* 110 mg) en LDL cholestérol entre atorvastatine 80 mg et pravastatine 40 mg dans REVERSAL devrait conduire à une réduction relative supplémentaire de 19 % des événements cliniques avec le traitement intensif par comparaison au traitement modéré (22). Il est intéressant de noter que ce chiffre est proche de celui observé dans PROVE-IT, même si cette dernière étude concerne une population particulière recrutée dans les suites immédiates d'un syndrome coronarien aigu.

Deux études prospectives contrôlées avaient déjà démontré l'efficacité d'un traitement par statine par rapport à un placebo dans les suites d'un syndrome coronarien aigu. Ces deux essais cliniques avaient été réalisés avec les deux molécules et les mêmes dosages que ceux utilisés dans PROVE-IT : ainsi, l'atorvastatine 80 mg réduit les accidents coronariens de 16 % par rapport à un placebo après seulement 4 mois dans l'étude MIRACL (23,24) tandis que la pravastatine 40 mg diminue les événements cardio-vasculaires de 72 % par rapport à un placebo après 24 mois de suivi dans l'étude L-CAD (25). Ces résultats particulièrement impressionnants obtenus avec la pravastatine 40 mg (dans un essai clinique réalisé sur un nombre limité de patients, cependant), conjugués avec l'efficacité remarquable du même traitement par pravastatine 40 mg en prévention secondaire (études CARE et LIPID) et primaire (étude WOSCOPS) (26), ont été à l'origine de l'étude PROVE-IT. Il avait été espéré que la pravastatine, par ses effets pléiotropes (16), pourrait exercer une protection particulière, partiellement indépendante de son effet hypocholestérolémiant. Les résultats de PROVE-IT démontrent, de façon péremptoire, que l'abaissement plus marqué du taux de cholestérol LDL avec l'atorvastatine 80 mg, par comparaison à celui obtenu avec la pravastatine 40 mg, apporte une protection significativement supérieure dans cette population à haut risque de

patients coronariens instables. Le nombre de sujets à traiter par atorvastatine 80 mg plutôt que par pravastatine 40 mg pour éviter un événement cardio-vasculaire majeur est de 26.

Il est remarquable de constater que les différences observées entre les deux approches thérapeutiques apparaissent très précocement, déjà un mois après la randomisation dans PROVE-IT. Un point important est de savoir si les différences ultrasonographiques (étude REVERSAL) et cliniques (étude PROVE-IT) observées entre les groupes de patients traités par atorvastatine 80 mg et par pravastatine 40 mg peuvent s'expliquer uniquement par les différences de concentrations en LDL cholestérol obtenues entre les deux groupes durant le suivi ou bien résultent d'autres mécanismes liés aux effets pléiotropes des statines (16). Selon les observations faites dans d'autres études (5, 23), la différence de 33 mg/dl en cholestérol LDL (62 *versus* 95 mg/dl) entre l'atorvastatine 80 mg et la pravastatine 40 mg devrait conduire à une réduction des événements cliniques d'environ 20 %. Cette valeur, proche de la valeur de 16 % observée dans PROVE-IT, suggère que l'essentiel de la protection résulte de l'abaissement de la concentration de LDL cholestérol.

Parmi les effets extra-lipidiques des statines, l'action anti-inflammatoire paraît jouer un rôle important (16). Les deux études divergent quant aux différences dans les taux de CRP observées avec les deux statines. Ainsi, dans l'étude REVERSAL, l'abaissement de la concentration de CRP est significativement plus marquée dans le groupe atorvastatine que celle observée dans le groupe pravastatine. Par contre, dans l'étude PROVE-IT, il n'existe pas de différences significatives dans les abaissements des taux de CRP enregistrés avec les deux traitements pharmacologiques. Il faut cependant signaler que les concentrations sériques de CRP de départ étaient beaucoup plus élevées (4 fois supérieures) chez les patients de PROVE-IT que chez les patients de REVERSAL. Cette différence s'explique par le fait que les sujets de PROVE-IT venaient de présenter un syndrome coronarien aigu (connu pour être associé à une réaction inflammatoire) alors que les sujets de REVERSAL présentaient une coronaropathie stable. Il apparaît cependant exister une certaine relation dose-effet entre la dose de statine et la diminution de la concentration de LDL cholestérol, d'une part, la réduction du taux de CRP, d'autre part. On pourrait en conclure que les effets extra-lipidiques des statines contribuent au bénéfice cardio-vasculaire de façon proportionnelle à

l'intensité de la thérapie hypocholestérolémiant (22).

La protection cardio-vasculaire des statines se manifeste même chez des individus dont les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL sont quasi normaux (5), autre argument en faveur de l'intervention d'effets pléiotropes de ces médicaments hypolipidémiants (16). L'étude HPS a montré, de façon tout à fait remarquable, que le bénéfice de la simvastatine 40 mg par rapport au placebo était comparable chez les sujets avec un taux de cholestérol LDL initial <116 mg/dl, entre 116 et 134 mg/dl et > 134 mg/dl (27). Ces résultats indiquent que la prescription d'une statine ne doit pas se fonder sur le seul taux de cholestérol, mais plutôt sur le risque cardio-vasculaire absolu. Dans PROVE-IT, il existe une différence significative dans la protection observée entre les deux traitements pharmacologiques selon le taux de cholestérol LDL initial. La supériorité de l'atorvastatine 80 mg apparaît évidente dans le sous-groupe de patients avec un taux de LDL > ou = 125 mg/dl alors qu'il n'existe pas de différence significative chez les sujets dont le taux de LDL cholestérol initial était < 125 mg/dl. Cette différence par rapport à l'étude HPS pourrait s'expliquer par le type de population particulière sélectionnée dans PROVE-IT, à savoir une population à très haut risque dans les suites immédiates d'un syndrome coronarien aigu.

Un autre sous-groupe ne paraît pas bénéficier de l'effet supérieur de l'atorvastatine 80 mg par rapport à la pravastatine 40 mg. Il s'agit des patients âgés de plus de 65 ans où les effets des deux traitements apparaissent quasi comparables dans PROVE-IT, alors que la supériorité du traitement intensif s'exprime très nettement dans le sous-groupe de sujets âgés de moins de 65 ans. Les raisons de cette différence n'apparaissent pas clairement. Il faut cependant signaler que la pravastatine 40 mg a déjà montré son efficacité dans une étude spécifiquement réalisée chez le sujet âgé de plus de 70 ans à risque cardio-vasculaire élevé, l'étude PROSPER dont les résultats ont déjà été commentés dans la revue (28).

Il reste à démontrer que les conclusions de l'étude PROVE-IT réalisée chez des patients en post-syndrome coronarien aigu peuvent être extrapolées à une population coronarienne stable (comme le suggèrent les résultats d'imagerie de REVERSAL) ou même dans une population non coronarienne avérée, mais à haut risque cardio-vasculaire absolu en raison d'une combinaison de facteurs de risque (14). Trois autres grands essais cliniques comparant différentes statines ou différentes doses d'une même statine,

incluant un plus grand nombre de sujets (de 8.888 à 12.000) et assurant un suivi plus prolongé (5 années) sont actuellement en cours et devraient montrer si les observations remarquables rapportées dans l'étude PROVE-IT peuvent être étendues à l'ensemble de la population à haut risque (29). Au total, près de 70.000 patients ont déjà participé à des essais cliniques contrôlés comparant une statine avec un placebo pendant une période d'au moins 3 années. Ces études concernent diverses populations, incluant des sujets avec et sans manifestations cliniques de coronaropathie. Toutes ont montré des réductions relatives de risque de 20 à 30 % en ce qui concerne la mortalité et pratiquement tous les événements cliniques cardio-vasculaires analysés. Toutes les statines ont été étudiées, à savoir la pravastatine (40 mg), la simvastatine (20-40 mg), la lovastatine (40 mg), la fluvastatine (80 mg) et l'atorvastatine (10 mg) (les études avec la rosuvastatine sont en cours). Alors que toutes les études avec la pravastatine ont été réalisées avec la dose de 40 mg, les essais cliniques menés avec l'atorvastatine ont utilisé des doses extrêmes : soit la plus faible dose recommandée (10 mg) comme dans les études ASCOT (patients hypertendus) et CARDS (patients diabétiques) chez des individus en prévention primaire (30), soit la plus forte dose recommandée (80 mg) chez des sujets en prévention secondaire (AVERT, MIRACL, PROVE-IT) (18,23). L'étude TNT ("Treating to New Target"), actuellement en cours, comparant directement l'efficacité de ces deux doses d'atorvastatine (10 *versus* 80 mg), devrait fournir les informations permettant de décider quelle dose devra être privilégiée à l'avenir et si la population considérée doit intervenir dans le choix de la dose.

Il est démontré que la réduction relative du risque est comparable dans une grande variété de situations cliniques. Dès lors, le bénéfice pour la santé (apprécié par la réduction absolue du risque) dépend principalement du niveau de risque de départ, ce qui est implicitement reconnu dans les dernières recommandations concernant la prévention des complications de l'athérosclérose (14,31). Les récentes recommandations européennes publiées fin 2003 indiquent que les valeurs cibles doivent être idéalement < 175 mg/dl pour le cholestérol total et < 100 mg/dl pour le cholestérol LDL chez tous les sujets à haut risque (14). Si les résultats de PROVE-IT se confirment dans la population à haut risque cardio-vasculaire en général, ces valeurs cibles devront encore être abaissées, par exemple jusqu'à un taux < 75 mg/dl pour le cholestérol LDL. Le coût financier résultant de

l'implémentation de ces mesures en pratique pourrait être considérable, mais c'est probablement le prix à payer si l'on veut un jour éradiquer les maladies cardio-vasculaires ou, à tout le moins, réduire de façon substantielle le lourd fardeau qu'elles représentent pour la société (6).

CONCLUSION

Alors que l'on a attendu longtemps des études comparatives directes dans le domaine du traitement de l'hypercholestérolémie, il est remarquable de voir publier, le même mois, deux grandes études comparant chacune un traitement intensif par 80 mg d'atorvastatine avec un traitement modéré par 40 mg de pravastatine. De plus, il s'agit de deux études parfaitement complémentaires puisque l'une (REVERSAL) est mécanistique et fondée sur l'imagerie tandis que l'autre (PROVE-IT) est clinique et basée sur des événements cardio-vasculaires majeurs. Les deux essais cliniques donnent des résultats remarquablement convergents avec une supériorité du traitement intensif par rapport au traitement modéré. Les résultats des études REVERSAL et PROVE-IT supportent donc le concept "the lower, the better" et encouragent à prescrire un traitement hypocholestérolémiant agressif chez les sujets à haut risque. Ceci peut amener à utiliser des hautes doses de statine ou encore à utiliser des combinaisons pharmacologiques connues pour exercer un effet additif, voire synergique, sur la réduction de la cholestérolémie. La recommandation d'utiliser de hautes doses de statine à l'avenir ou des combinaisons peut cependant avoir d'importantes implications en termes de coût et, sans doute aussi, d'effets indésirables potentiels de telle sorte que pareilles stratégies hypolipémiantes devraient être réservées en priorité aux patients présentant un risque cardio-vasculaire absolu élevé. Les résultats de REVERSAL et de PROVE-IT, *a fortiori* s'ils sont confirmés dans les études comparatives en cours, devraient conduire à une nouvelle révolution dans la stratégie de prévention et de traitement de la maladie athéromateuse, 10 années après la première révolution qui a suivi l'étude originale de prévention avec une statine, l'étude 4S avec la simvastatine.

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. Scheen AJ.— Les statines : du récepteur LDL à la protection cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 95-99.
3. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D.— Comparative dose efficacy study of atorvastatin *versus* simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiol*, 1998, **81**, 582-587.
4. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al for the STELLAR Study Group.— Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin *versus* atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol*, 2003, **93**, 152-160.
5. 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.
6. Topol EJ.— Intensive statin therapy – A sea change in cardiovascular prevention (Editorial). *N Engl J Med*, 2004, **350**, N° April 8.
7. 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, **57**, 527-533.
8. Roberts WC.— The underused miracle drugs : the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. *Am J Cardiol*, 1996, **78**, 377-378.
9. van Wissen S, Trip MD, Smilde TJ, et al.— Differential CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. *Atherosclerosis*, 2002, **165**, 361-366.
10. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, et al. — Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I) : reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol*, 1995, **26**, 1133-1139.
11. de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, et al.— B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings : a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31**, 1561-1567.
12. Davidson MH.— Statin trials in progress : unanswered questions. *Curr Atheroscler Rep*, 2001, **3**, 9-13.
13. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
14. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.— Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 1600-1609.
15. Jacobson TA.— "The lower the better" in hypercholesterolemia therapy : a reliable clinical guideline ? *Ann Intern Med*, 2000, **133**, 549-554.
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. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.— Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, **291**, 1071-1080.
18. 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**, N° April 8.
19. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al.— From vulnerable plaque to vulnerable patient : a call for new definitions and risk assessment strategies, part 1. *Circulation*, 2003, **108**, 1664-1672.
20. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al.— Effect of aggressive *versus* conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP) : a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet*, 2001, **357**, 577-581.
21. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al.— ARBITER : Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol : a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*, 2002, **106**, 2055-2060.
22. Sacks FM.— High-intensity statin treatment for coronary heart disease (Editorial). *JAMA*, 2004, **291**, 1132-1134.
23. 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.
24. Scheen AJ.— L'étude "MIRACL" ou "Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering". *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 1064-1066.
25. Arntz H-R, Agrawal R, Wunderlich W, et al.— Beneficial effects of pravastatin (+- colestyramine / niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized lipid coronary artery disease [L-CAD] study). *Am J Cardiol*, 2000, **86**, 1293-1298.
26. Simes J, Furberg CD, Braunwald E, et al.— Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels. The Prospective Pravastatin Pooling project. *Eur Heart J*, 2002, **23**, 207-215.
27. Kulbertus H, Scheen AJ.— La MRC/BHF Heart Protection Study. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 613-616.
28. Kulbertus H, Scheen AJ.— L'étude PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 809-813.
29. LaRosa JC.— New and emerging data from clinical trials of statins. *Curr Atheroscler Rep*, 2004, **6**, 12-19.
30. 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.
31. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al.— ACC/AHA /NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 567-572.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. AJ. Scheen, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.