

Comparaison d'un traitement intensif et d'un traitement modéré avec une statine après un syndrome coronarien aigu : l'étude PROVE-IT

Caroline Sirois

Titre de l'article : Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504.

Auteurs : Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et coll., pour les Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators.

Commanditaires : L'étude a été commanditée par la compagnie Bristol-Myers Squibb. Il semble que son rôle ait été limité à l'analyse des données, conjointement avec les investigateurs et les membres du Nottingham Clinical Research Group.

Cadre de l'étude : Étude multicentrique regroupant 4 162 patients provenant de 349 centres situés dans 8 pays (États-Unis, Canada, Australie, Royaume-Uni, France, Allemagne, Espagne, Italie)¹. Le recrutement s'est effectué entre novembre 2000 et décembre 2001.

Devis : Essai clinique randomisé, contrôlé, à double insu avec plan factoriel deux par deux (l'étude comportait une randomisation pour un traitement mensuel de dix jours à la gatifloxacine ou au placebo, dont les résultats n'ont pas été présentés dans le présent article). L'obtention de 925 événements devait marquer la fin de l'étude.

Patients : Les individus majeurs hospitalisés pour un infarctus du myocarde ou pour une angine instable depuis moins de dix jours pouvaient être admis à l'étude. Ils devaient également se trouver dans une condition stable (sans ischémie, insuffisance cardiaque et seulement après l'intervention coronarienne percutanée (ICP) si elle était indiquée), et présenter un cholestérol total inférieur à 6,21 mmol/L (ou 5,18 mmol/L si déjà traité avec un hypolipémiant). Les critères d'exclusion comprenaient : comorbidité importante limitant la survie à moins de deux années; traitement avec une statine à raison de 80 mg/jour; besoin anticipé de niacine ou de fibrates; ICP dans les derniers six mois ou pontage prévu; présence de facteurs qui puissent prolonger l'intervalle QT; maladie hépatique ou élévation anormale des CK; niveau élevé de

créatinine sérique (176,8 umol/L); utilisation d'inhibiteurs du CYP 3A4.

Interventions : Les individus recevaient 40 mg de pravastatine par jour ou 80 mg d'atorvastatine par jour en plus du traitement standard du syndrome coronarien aigu. Le protocole spécifiait que la pravastatine pouvait être portée à 80 mg si le cholestérol LDL excédait 3,23 mmol/L. La dose des deux médicaments pouvait aussi être réduite de moitié si on notait des anomalies de la fonction hépatique, des élévations des niveaux de créatinine kinase ou des myalgies. Le suivi a été en moyenne de deux ans (entre 18 et 36 mois).

Points évalués : L'événement primaire comprenait une combinaison des issues suivantes : mortalité de toutes causes, infarctus du myocarde, angine instable, revascularisation et accident vasculaire cérébral. Les événements secondaires comprenaient : 1) la combinaison de mort par maladie coronarienne, les infarctus du myocarde non fatals ou la revascularisation; 2) la mort par maladie coronarienne ou les infarctus du myocarde non fatals; 3) la survenue de chacune des composantes individuelles de l'événement primaire.

Résultats : Le taux médian de cholestérol LDL atteint dans le groupe pravastatine s'élevait à 2,46 mmol/L, alors qu'il était de 1,60 mmol/L dans le cas de l'atorvastatine. Le taux d'événements primaires après deux ans de traitement s'élevait à 26,3 % dans le groupe pravastatine et atteignait 22,4 % dans le groupe atorvastatine. La réduction relative du risque s'établissait donc à 16 % ($p = 0,005$; intervalle de confiance à 95 % : 5-26 %). Les myalgies et les élévations de créatinine kinase ont été responsables de l'arrêt de traitement chez 2,7 % des patients recevant la pravastatine et 3,3 % des patients sous atorvastatine ($p = 0,23$).

Caroline Sirois, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et étudiante au doctorat en pharmacologie.



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des *Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique* de PHARMACTUEL.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

| | |
|---|--|
| Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement? | OUI. Les traitements à l'étude ont été répartis de façon aléatoire dans un ratio 1:1. |
| Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété? | OUI. Il semble que tous les patients aient été inclus dans l'analyse. Le suivi a par ailleurs été excellent, puisque seuls huit patients (0,2 %) ont été perdus lors du suivi. |
| Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient assignés de façon aléatoire (intention de traiter)? | OUI. Le principe d'intention de traitement a été respecté par les auteurs. |
| Les traitements ont-ils été à l'insu des patients, des médecins et du personnel impliqué? | OUI. On mentionne que tous les traitements ont été effectués à l'insu des personnes impliquées dans l'étude. Les augmentations ou diminutions de doses ont également été effectuées en respectant l'expérimentation en aveugle. |
| Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? | OUI. Les caractéristiques de base des deux groupes étaient similaires; seule l'histoire d'une maladie artérielle périphérique était significativement plus fréquente dans le groupe pravastatine que dans le groupe atorvastatine. |
| Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche? | OUI. Il ne semble pas que les groupes aient reçu un traitement différent selon leur groupe de randomisation. |

Quels sont les résultats?

| | |
|--|---|
| Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? | Le taux d'événements primaires s'élevait à 26,3 % dans le groupe de traitement standard et à 22,4 % dans le groupe de traitement intensif, pour une réduction relative du risque de 16 % (p = 0,005; intervalle de confiance : 5-26 %). Le critère d'équivalence des traitements n'a donc pas été rencontré, et la supériorité du traitement intensif a été prouvée. Le nombre d'individus à traiter pour éviter la survenue de l'événement primaire à deux ans s'établit à 26. |
| Quelle est la précision de l'effet évalué? | Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé pour détecter une réduction de 15 à 17,5 % du risque de mortalité de toute cause avec une puissance de 86 à 95 %. Le seuil de non-infériorité en termes de ratio de risque concernant la mortalité dans le groupe VAL comparé à celui de CAPTO était pré-spécifié à 1,13 (ce qui préserve au moins 55 % du bénéfice sur la survie d'un IECA). |

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?

| | |
|--|---|
| Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? | Plusieurs patients rencontrés en clinique correspondent aux critères d'inclusion de l'étude. Cependant, comme la population en cause s'avérait relativement jeune (70 % des patients avaient moins de 65 ans), il est difficile d'extrapoler les résultats aux personnes plus âgées. Les auteurs indiquent aussi que la validité externe peut être compromise dans les cas où les gens présentent plus de comorbidités ou reçoivent des inhibiteurs du CYP 3A4, puisque la tolérance aux fortes doses de statines pourrait être moindre. Par ailleurs, dans l'étude, trois patients sur quatre ont subi une procédure de revascularisation. Aucune mention ne permet d'affirmer que les patients traités de cette manière bénéficient plus ou moins de la thérapie intensive que les individus pour qui seul un traitement pharmacologique a été entrepris. |
| Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés? | OUI. Les principaux événements couramment étudiés dans ce domaine ont été évalués. La survenue des effets indésirables a aussi été prise en compte. |
| Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs? | OUI. La réduction d'événements obtenue avec le traitement intensif est intéressante, compte tenu du peu d'effets secondaires qu'une telle thérapie a engendrés. D'autres études sont néanmoins nécessaires avant qu'un tel traitement soit implanté dans la pratique quotidienne. |

Taleau I : Tableau des résultats statistiques significatifs

| Issue mesurée | Atorvastatine (%) | Pravastatine (%) | RRR (%) | RAR (%) | NPT |
|---|-------------------|------------------|---------|---------|-----|
| Issue principale composée IM + revasc. + mortalité par MCAS | 22,4 | 26,3 | 16 | 3,9 | 26 |
| IM + revascularisation urgente + mortalité ¹ | 19,7 | 22,3 | 14 | 2,6 | 38 |
| Revascularisation | 12,9 | 16,7 | 25 | 3,8 | 27 |
| Angine instable | 16,3 | 18,8 | 14 | 2,5 | 40 |
| | 3,8 | 5,1 | 29 | 1,3 | 77 |

RRR : réduction relative du risque; RAR : réduction absolue du risque; NPT : nombre de patients à traiter; IM : infarctus du myocarde; MCAS : maladie coronarienne athérosclérotique

DISCUSSION

L'utilisation des statines chez les patients à haut risque de maladie cardiovasculaire a été bien documentée depuis quelques décennies. Alors que les standards actuels de pratique ont établi une valeur seuil de 2,59 ou 2,5 mmol/L à viser chez ces patients, certaines études récentes, dont le Heart Protection Studies (HPS), ont émis l'hypothèse qu'il pouvait exister des bénéfices à traiter ces patients de manière encore plus intensive^{2,3,4}. Le but de l'étude PROVE-IT était donc de comparer l'effet d'un traitement recommandé à un traitement intensif dans le but de prévenir la mort ou un événement cardio-vasculaire après un syndrome coronarien aigu.

Bien que certaines limites de l'étude restreignent son application directe et immédiate dans la clinique actuelle, plusieurs éléments intéressants s'en dégagent. Soulignons d'abord que les différences entre les deux traitements ont été notées dès les premiers mois de suivi (différence statistiquement significative à six mois), alors que les écarts ne devenaient apparents qu'après des périodes s'étalant entre 12 et 18 mois dans les études impliquant des individus plus stables, telles 4S et HPS^{4,5,6}. De plus, les courbes d'incidence d'événements dans l'étude PROVE-IT tendaient toujours à se séparer après deux années de traitement. Plusieurs issues secondaires étaient significativement réduites ou démontraient une tendance vers la réduction dans le groupe atorvastatine, exception faite des accidents vasculaires cérébraux, peu fréquents.

PROVE-IT suggère donc qu'un traitement intensif du cholestérol, amorcé tôt après un syndrome coronarien aigu, procure les bénéfices optimaux. Toutefois, plusieurs questions demeurent : s'agit-il d'un effet de dose, comme désiraient l'étudier les auteurs, ou encore la molécule en elle-même est-elle importante? Malheureusement, les deux éléments étant en cause dans cette étude, on ne peut, à partir de ses résultats, séparer l'impact de la dose de celui des caractéristiques inhérentes aux molécules individuelles.

L'étude REVERSAL a elle aussi soulevé ces mêmes interrogations⁷. Cette étude comprenait 502 patients avec maladie coronarienne stable, randomisés dans les groupes atorvastatine 80 mg ou pravastatine 40 mg. Après 18 mois de suivi, l'atorvastatine s'est révélée supérieure en matière de limitation de la progression de l'athérome (évaluée à l'aide d'ultrasonographie intravasculaire) ($p = 0,02$). Les auteurs de REVERSAL ont indiqué que la réduction seule du cholestérol LDL (atorvastatine : 2,04 mmol/L; pravastatine : 2,84 mmol/L) ne pouvait expliquer toutes les différences d'efficacité. En fait, parmi les hypothèses avancées, on indiquait que les écarts observés pouvaient être le résultat d'une plus grande réduction de la lipoprotéine athérogénique et de la protéine C-réactive chez les gens recevant l'atorvastatine⁷. De la même manière, on ne peut établir hors de tout doute que les conclu-

sions de l'étude PROVE-IT ne tiennent qu'aux bénéfices des réductions de cholestérol.

PROVE-IT ne permet donc pas de statuer si une molécule, notamment l'atorvastatine, s'avère supérieure à une autre statine, indépendamment de la réduction du cholestérol. En outre, la population cible qui pourrait bénéficier de la philosophie d'un traitement intensif n'est pas exactement définie. Les populations des études cliniques sont choisies avec soin : elles présentent peu de morbidités concomitantes, et les interactions importantes sont évitées. Il est difficile de statuer si, dans le contexte clinique réel, les bénéfices seraient aussi grands et l'absence d'effets indésirables, aussi éloquente. De même, le spectre des interactions médicamenteuses demeure d'une importance cruciale et non négligeable, surtout lorsque des doses élevées de médicaments sont en jeu. Récemment, par exemple, l'interaction possible entre le clopidogrel et l'atorvastatine nous a rappelé les implications potentielles de ces éléments⁸.

Parmi les autres limites de l'étude PROVE-IT, citons que l'observance n'a pas été mesurée et que plusieurs individus ont cessé le traitement avant la fin du suivi (33 % dans le groupe pravastatine et 30,4 % dans le groupe atorvastatine à deux ans). Les auteurs n'avancent pas d'explications réelles pour justifier la pauvre persistance au traitement. Considérant que le traitement hypocholestérolémiant est instauré pour la vie, il aurait été vivement intéressant de connaître les raisons évoquées pour en interrompre le cours. Par ailleurs, la médication concomitante reçue par les patients dans les deux groupes n'est pas mentionnée. Le taux d'utilisation de β -bloqueurs, d'IECA et d'agents antiplaquettaires différait-il entre les groupes? A-t-on ajusté le traitement pour ces facteurs afin de déterminer l'effet individuel du traitement hypocholestérolémiant? Il aurait certes été pertinent de connaître la réponse à ces questions pour statuer sur l'effet individuel véritable des deux traitements.

Enfin, malgré les bénéfices éventuels de la thérapie intensive du cholestérol que laisse présager PROVE-IT, il est bon de rappeler que le traitement standard du cholestérol n'est pas optimal dans la pratique actuelle. En fait, plus de 200 millions d'individus dans le monde pourraient bénéficier d'un traitement avec une statine, alors que seuls 25 millions le reçoivent⁶. Aux États-Unis, ces nombres s'élèvent à 36 et 11 millions respectivement⁶. Il convient de se demander si les efforts ne devraient pas d'abord être engagés vers la résolution de cette problématique. Par ailleurs, il ne faut pas négliger les coûts importants qui seraient générés par l'utilisation plus étendue et plus intensive des agents hypocholestérolémiants. En fait, d'autres évidences devront probablement être mises en place avant l'instauration définitive du traitement intensif du cholestérol après un syndrome coronarien aigu. Certaines études en cours devraient d'ailleurs permettre de mieux répondre aux questions générées par l'étude

PROVE-IT. Ainsi, l'étude IDEAL s'intéresse à la comparaison de l'atorvastatine 80 mg die à la simvastatine 20/40 mg die chez les patients avec infarctus du myocarde⁹. L'étude TNT se penche quant à elle sur la comparaison de l'atorvastatine 10 mg die et 80 mg die chez des patients souffrant de maladie coronarienne^{9,10}. Enfin, l'étude SEARCH se propose de comparer la simvastatine 20 mg die à 80 mg die chez les patients atteints de maladie coronarienne⁹.

Certes, l'attention sur les statines n'est pas prête de s'évanouir. Cependant, alors que certains auteurs prédisent un raz-de-marée dans la façon de traiter les maladies athérosclérotiques, le temps n'est peut-être pas encore venu d'entrer dans la vague du traitement intensif⁶.

Pour toute correspondance :
Caroline Sirois, pharmacienne
Hôpital Laval, département de pharmacie
2725, chemin Sainte-Foy
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5
Téléphone : (418) 656-8711
Courriel : csirois@uresp.ulaval.ca

Références

1. The TIMI Study Group. Results of PROVE It Trial Presented at ACC 2004. <http://www.timi.org> (site visité le 28 juin 2004).
2. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: 2003 update. *CMAJ* 2003;169(9):921-4.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 356 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
6. Topol, EJ. Intensive Statin Therapy - A Sea Change in Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med* 2004;350(15):1562-4.
7. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et coll. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071-80.
8. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS et coll. Atrovastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. *Circulation* 2003;107:32-7.
9. Waters DD, Hsue PY. Low-density-lipoprotein cholesterol goals for patients with coronary disease: treating between the lines. *Circulation* 2001;104(22):2635-7.
10. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C; TNT Steering Committee Members and Investigators. 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(2):154-8.