

Abaissement intensif du cholestérol LDL par l'atorvastatine chez des patients atteints de maladie coronarienne stable : commentaires relatifs à l'étude TNT

Marcin Zakrzewski-Jakubiak, Raymond Hreiche, Jacques Turgeon

Titre de l'article : Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2005;352;1425-35.

Auteurs : The Treating to New Targets (TNT) Investigators

Commanditaires : Pfizer®

Objectif de l'étude : Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'abaissement du taux de cholestérol LDL (cLDL) à un niveau inférieur à 2,6 mmol/L chez des patients atteints de maladie coronarienne stable avec de l'atorvastatine 80 mg.

Cadre de l'étude : L'étude s'est déroulée dans 256 établissements des 14 pays suivants : États-Unis, Canada, Pays-Bas, Australie, Espagne, Afrique du Sud, Belgique, Royaume-Uni, France, Allemagne, Suisse, Italie, Irlande et Autriche. La randomisation a été effectuée entre juillet 1998 et décembre 1999. La durée médiane du suivi a été de 4,9 ans.

Devis : Essai clinique multicentrique randomisé, en parallèle, contrôlé avec placebo, à double insu et avec l'intention de traiter.

Patients : Les patients admissibles à l'étude étaient des hommes et des femmes âgés entre 35 et 75 ans et ayant une coronaropathie clinique définie par la présence d'au moins un des critères suivants : antécédent d'infarctus du myocarde, antécédent ou présence d'angine avec évidence objective de maladie coronarienne athérosclérotique ou antécédent de revascularisation coronarienne. Les critères d'exclusion étaient les suivants : une hypersensibilité aux statines; une maladie active du foie ou une dysfonction hépatique définie comme un taux d'alanine aminotransférase ou d'aspartate aminotransférase >1,5 fois la limite normale supérieure; les femmes enceintes ou allaitantes; les patients atteints d'un syndrome néphrotique; un diabète mellitus non contrôlé; une hypothyroïdie non contrôlée; une hypertension non contrôlée; un infarctus du myocarde, une revascularisation coronarienne ou

une angine grave/instable survenant pendant le premier mois de sélection; toute procédure chirurgicale prévue pour le traitement d'athérosclérose; une fraction d'éjection < 30 %; une maladie valvulaire hémodynamiquement importante; une maladie gastro-intestinale limitant l'absorption des médicaments ou un pontage iléal partiel; toute malignité excluant la peau; un mélanome malin ou toute autre maladie limitant la survie; un taux de créatine phosphokinase > 6 fois la limite normale supérieure et inexpliqué; une thérapie concomitante à long terme avec des immunosuppresseurs; une thérapie concomitante avec des agents régulant le profil lipidique non spécifiés comme un traitement actif dans le cadre du protocole; une histoire d'abus d'alcool; et une participation concurrente dans une autre étude clinique ou à l'intérieur des 30 jours avant la sélection. De plus, pour être admis dans l'étude, les patients devaient compléter une période d'essai de huit semaines durant laquelle ils recevaient de l'atorvastatine 10 mg. Après cette période d'essai, les patients ayant eu un taux moyen de cLDL < 3,4 mmol/L (aux 4^e et 6^e semaines) étaient admissibles à la randomisation.

Interventions : Toute thérapie hypolipémiante précédente a été discontinuée pendant la sélection, et les patients impliqués ont requis une période de « wash-out » de plus de six semaines. Les patients ont ensuite commencé la période d'essai de huit semaines avec une thérapie à l'atorvastatine 10 mg par jour (sans insu). Après la période d'essai, les patients admissibles ont été randomisés à une thérapie à double insu avec l'atorvastatine 10 mg ou 80 mg par jour. Pendant la première année, quatre visites

Marcin Zakrzewski-Jakubiak, B. Pharm., M. Sc., est étudiant au doctorat à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Raymond Hreiche, Pharm. D, M. Sc., est étudiant au doctorat à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Jacques Turgeon, B. Pharm., Ph. D., est vice-recteur à la recherche à l'Université de Montréal.



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

de suivi étaient prévues, soit à la semaine 12 et aux 6^e, 9^e et 12^e mois. Ensuite, les visites étaient effectuées aux six mois.

Critères d'évaluation : Le critère d'efficacité principal étudié était la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (une mortalité de cause cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non fatal non relié à une procédure, une ressuscitation après un arrêt cardiaque ou un accident vasculaire-cérébral (AVC)). Les critères d'efficacité secondaire étudiés étaient la survenue d'un événement coronarien majeur (la mortalité de cause cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non fatal non relié à une procédure, une ressuscitation après un arrêt cardiaque), un événement vasculocérébral (un AVC ou une attaque ischémique transitoire), une hospitalisation pour une insuffisance cardiaque, une maladie artérielle périphérique, une mortalité de toute cause, tout événement cardiovasculaire et tout événement coronarien (un événement coronarien majeur, une procédure de revascularisation, un infarctus du myocarde relié à une procédure ou une angine). En février 2003, le comité d'évaluation a ajouté l'AVC au critère d'efficacité principal. Ce changement a été effectué avant toute révision de données et précédait la première analyse intérimaire. À l'époque, de plus en plus de données pointaient vers un rôle bénéfique des statines dans la réduction du risque d'un AVC. Le changement dans le critère d'efficacité principal a été accompli afin de clarifier ce rôle.

Résultats : Un total de 18 469 patients ont été examinés au triage, dont 15 464 ont été jugés admissibles pour la période d'essai de huit semaines. Après cette période d'essai, 5 461 patients ont subséquemment été exclus de l'étude, car ils ne respectaient pas les critères de randomisation, ils avaient subi des effets indésirables ou subi un événement ischémique, étaient jugés non assidus au traitement ou étaient décédés. Un total de 10 001 patients ont été randomisés (5 006 = atorvastatine 10 mg et 4 995 = atorvastatine 80 mg).

Les deux groupes ont été bien répartis au départ, et le profil d'utilisation de la médication concomitante était comparable. La population étudiée était composée en majorité d'hommes (81 %) et de sujets de race blanche (94,1 %). La moyenne d'âge était d'environ 61 ans et le profil lipidique en pré-randomisation était comme suit : le cLDL à $2,5 \pm 0,5$ mmol/L, le cHDL à $1,2 \pm 0,3$ mmol/L, le cholestérol total à $4,5 \pm 0,7$ mmol/L et le taux de triglycérides à $1,7 \pm 0,9$ mmol/L.

Le taux de cLDL moyen pendant l'étude était de 2,0 mmol/L chez les patients recevant 80 mg d'atorvastatine et de 2,6 mmol/L chez les patients en recevant 10 mg. Les niveaux de cholestérol total et de triglycérides ont été assujettis à une baisse significative perçue à 12 semaines dans le groupe recevant 80 mg d'atorvastatine ($p < 0,001$ c. groupe 10 mg) pour ensuite demeurer stables pendant la période d'étude. Les deux doses ont produit une hausse non significative du cLDL comparativement aux valeurs

de départ, sans entraîner de différences significatives entre les groupes durant le parcours de l'étude.

Au total, 434 patients dans le groupe de 80 mg d'atorvastatine et 548 patients dans le groupe de 10 mg ont subi un événement principal pendant l'étude, ce qui représente un taux d'événements de 8,7 % et 10,9 %, respectivement. La réduction absolue d'événements principaux était donc de 2,2 %, ce qui se traduisait en une réduction relative de 22 % (RR=0,78; IC à 95 %, 0,69-0,89; $p < 0,001$). Concernant les issues secondaires, les patients ayant reçu 80 mg d'atorvastatine ont également eu des réductions statistiquement significatives du risque d'apparition d'un événement coronarien majeur, tout événement coronarien, un événement vasculocérébral, une hospitalisation pour une insuffisance cardiaque et tout événement cardiovasculaire. Les résultats individuels des issues étudiées figurent dans le tableau I. Cependant, le risque de mortalité de toute cause n'était pas différent entre les deux traitements. La mortalité de cause cardiovasculaire était à la limite du seuil de différence statistiquement significatif avec 155 décès (3,1 %) dans le groupe de 10 mg et 126 décès (2,5 %) dans celui de 80 mg ($p = 0,09$). Une situation inverse a été observée pour les décès de cause non cardiovasculaire : 127 décès dans le groupe de 10 mg contre 158 dans celui de 80 mg ($p = 0,03$). Le cancer a été la cause de plus de la moitié de ces décès (75 pour le groupe de 10 mg c. 85 pour le groupe de 80 mg; $p = 0,42$). De plus, des causes non traumatiques autres que les cancers ont été associées à 43 décès dans le groupe de 10 mg et 58 décès dans celui de 80 mg ($p = 0,13$).

Aucune augmentation significative des effets indésirables n'a été notée chez les patients ayant des taux de cLDL très bas ($< 1,8$ mmol/L) par comparaison avec ceux qui avaient des taux plus élevés. Les effets secondaires reliés au traitement sont survenus chez 406 patients dans le groupe de 80 mg d'atorvastatine comparativement à 289 patients dans le groupe de 10 mg (8,1 % c. 5,8 %, $p < 0,001$, nombre nécessaire pour nuire (NNH)=44 patients). Les abandons de l'étude dus aux effets secondaires ont également été plus élevés dans le groupe de 80 mg (7,2 % c. 5,3 %, $p < 0,001$). Même si le taux de myalgie rapportée n'était pas différent entre les deux groupes, 60 patients recevant 80 mg d'atorvastatine, contrairement à seulement 9 patients recevant la dose de 10 mg, avaient des élévations persistantes d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) (1,2 % c. 0,2 %, $p < 0,001$).

Conclusion : Chez des patients atteints de maladie coronarienne stable, l'utilisation d'atorvastatine 80 mg, qui entraîne une diminution intensive du cLDL au-delà des valeurs présentement recommandées de 2,5 mmol/L, rapporte des bénéfices cliniques significatifs. Cela survient avec une incidence plus élevée d'apparition des effets secondaires reliés au traitement et une élévation des enzymes hépatiques. Une attention particulière doit cependant être portée quant aux effets sur la mortalité de toute cause.

Tableau I : Résultats de l'étude TNT

	Atorvastatine 10 mg (n=5 006) nb. (%)	Atorvastatine 80 mg (n=4 995) nb. (%)	RRR (%)	RRA (%)	NNT	p
Issue principale						
Événements cardiovasculaires majeurs	548 (10,9)	434 (8,7)	22	2,2	46	<0,001
Mortalité de cause cardiovasculaire	127 (2,5)	101 (2,0)	20	0,5	NS	0,09
Infarctus du myocarde non fatal non relié à une procédure	308 (6,2)	243 (4,9)	22	1,4	72	0,004
Ressuscitation après arrêt cardiaque	26 (0,5)	25 (0,5)	4	0	NS	0,89
AVC	155 (3,1)	117 (2,3)	25	0,8	125	0,02
Issues secondaires						
Événement coronaire majeur	418 (8,3)	334 (6,7)	20	1,6	63	0,002
Événement vasculocérébral	250 (5,0)	196 (3,9)	23	1,1	91	0,007
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	164 (3,3)	122 (2,4)	26	0,9	112	0,01
Maladie artérielle périphérique	282 (5,6)	275 (5,5)	3	0,1	NS	0,76
Mortalité de toute cause	282 (5,6)	284 (5,7)	-1	-1	NS	0,92
Tout événement cardiovasculaire	1677 (33,5)	1405 (28,1)	19	5,6	18	<0,001
Tout événement coronaire	1326 (26,5)	1078 (21,6)	21	4,9	21	<0,001
RRR : réduction du risque relatif		NNT : nombre nécessaire pour traiter		nb. : nombre		
RRA : réduction du risque absolu		NS : non significatif				

Grille d'évaluation critique**Les résultats sont-ils valables?**

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI.
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, tous les patients randomisés ayant reçu une dose ont été inclus dans l'analyse. Le nombre de patients perdus lors du suivi a été faible et similaire dans les deux groupes (0,73 %).
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Toutes les analyses ont été effectuées sur une base d'intention de traiter.
Les traitements ont-ils été à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel impliqué?	OUI.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI. Le profil d'utilisation de médication concomitante était comparable.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Le taux d'événement principal était de 8,7 % dans le groupe de 80 mg d'atorvastatine et de 10,9 % dans le groupe de 10 mg (RRA=2,2 %; RRR=22 %; RR=0,78; IC=0,69-0,89; p<0,001). Plusieurs événements secondaires ont été significatifs en faveur du groupe recevant la dose de 80 mg d'atorvastatine (tableau I). Par contre, la mortalité de toute cause et la mortalité de cause cardiovasculaire n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes.
--	--

Grille d'évaluation critique (suite)

Quelle est la précision de l'effet évalué?	L'intervalle de confiance (IC) de 95 % pour le taux d'événement principal était compris entre 0,69 et 0,89. Il est étroit et se démarque bien de la neutralité.
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?	OUI ET NON. En effet, abaisser le cLDL plus bas que les recommandations courantes semble bénéfique pour certaines issues. Par contre, pour atteindre ce taux, le traitement hypocholestérolémiant idéal (une statine c. une combinaison de traitements) reste à déterminer. De plus, on ne peut pas extrapoler les résultats à une population âgée de plus de 75 ans, non incluse dans l'étude, et à d'autres races, car 94 % de la population était blanche. En outre, le sexe féminin ne représentait qu'environ 19 % de l'échantillon.
Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?	OUI. Tous les impacts pertinents en matière de mortalité, de morbidité et d'innocuité ont été examinés.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	En partie (voir tableau I).

Discussion

L'intérêt de l'abaissement du taux de cLDL sanguin dans la prévention d'événements cardiovasculaires est bien documenté. Des études récentes ont démontré que la diminution des cLDL au-delà des taux actuellement recommandés (<2,5 mmol/L) apporte un bénéfice supplémentaire chez des patients en postsyndrome coronarien aigu¹⁻³. À la suite des études HPS4 et PROVE-IT¹, les lignes directrices de la thérapie hypocholestérolémiante ont été modifiées pour inclure comme nouveau but, quoique optionnel, un cLDL <1,8 mmol/L même si le patient présente déjà un cLDL <2,5 mmol/L. Par contre, si le bénéfice d'un traitement hypolipémiant agressif est déjà connu pour les patients à très haut risque¹, aucun essai n'avait été mené chez le coronarien stable. L'étude TNT⁵ était conçue pour tester cette hypothèse.

L'étude TNT procure des évidences que l'utilisation d'atorvastatine 80 mg pour abaisser le cLDL à des taux plus bas que ceux recommandés actuellement en pratique est associée à certains bénéfices cliniques chez les patients atteints d'une maladie coronarienne stable. Ces bénéfices sont : une diminution des infarctus du myocarde non fatals, une diminution des AVC, une diminution des hospitalisations pour une insuffisance cardiaque ainsi que quelques issues combinées. Par contre, la mortalité d'une cause cardiovasculaire ainsi que la mortalité de toute cause n'ont pas atteint le seuil de signification. Pour expliquer l'absence d'effet en matière de risque de mortalité de toute cause, les auteurs soulignent que la mortalité dans le groupe de 10 mg était plus faible que celle préalablement rapportée dans d'autres études ayant inclus des patients avec un risque de base similaire^{4,6,7}. De plus, ils affirment que l'étude manquait de puissance pour détecter un changement concernant cette issue. Cependant, comme le traitement à 80 mg diminuait de 20 % le risque de mortalité de cause cardiovasculaire (sans être statistiquement significatif) et que la mortalité de toute cause était pratiquement identique dans les deux groupes, il faut se demander quel autre facteur fait balancer cette équation et semble augmenter la mortalité dans

le groupe de 80 mg. Malgré cela, aucune autre cause ni aucun type de cancer n'ont pu être signalés, et les auteurs ont attribué cette découverte au hasard.

Même si l'étude TNT est une étude importante par elle-même, elle présente encore une plus grande importance lorsqu'elle est intégrée aux récentes études cliniques sur des statines réduisant intensivement le taux lipidique (tableau II). L'étude HPS⁴ était la première à indiquer que « plus bas, c'est mieux », puisque les patients recrutés avec des taux relativement bas de cLDL retiraient aussi des bénéfices, tout à fait comme ceux ayant des taux de cLDL plus élevés. Ensuite vint l'étude PROVE-IT¹ qui démontra que l'atorvastatine 80 mg par jour, en réduisant le cLDL de 2,7 à 1,6 mmol/L, procurait une plus grande protection en termes de mortalité et de morbidité (issue combinée) par rapport à de la pravastatine 40 mg par jour, qui n'abaisse le cLDL que de 2,7 à 2,5 mmol/L. L'étude TNT est en fait une extension de l'étude REVERSAL³, une étude mécanistique, et de PROVE-IT, en incluant un plus grand éventail de patients.

Concernant l'innocuité des statines, la rhabdomyolyse est de loin l'effet secondaire le plus critique et qui nécessite une attention particulière. Avec seulement cinq cas de rhabdomyolyse sur 10 001 patients exposés, la sécurité d'une des plus puissantes statines sur le marché, utilisée à sa dose maximale, était excellente. Parmi les cinq cas rapportés, aucun n'a rempli les critères diagnostiques d'une rhabdomyolyse décrits par l'*American Heart Association* et le *National Heart, Lung, and Blood Institute for Rhabdomyolysis*⁸. De plus, seulement 1,2 % des patients dans le groupe 80 mg avaient des élévations persistantes des enzymes hépatiques et nécessitaient un réajustement des doses. Ainsi, avec ces deux effets secondaires majeurs, qui sont relativement absents dans cette étude, nous pouvons admettre que le profil de sécurité était positif mais non parfait. En effet, les effets secondaires totaux ont touché 8,1 % des patients traités avec 80 mg d'atorvastatine comparativement à 5,8 % de ceux traités avec la dose de 10 mg. Cette augmentation de 39 % des effets secondaires met en doute l'innocuité des

Tableau II : Comparaison des études TNT, PROVE-IT, HPS et REVERSAL

	TNT ^a	PROVE-IT ¹	HPS ⁴	REVERSAL ³
Description de l'étude				
Population	MC stable, cLDL <3,4 mmol/L	SCA ≤ 10 jours	MC, maladie artérielle occlusive ou DM	Au moins une obstruction ≥20 % et <50 % à l'angiographie
Groupe traitement	Atorvastatine 80 mg	Atorvastatine 80 mg	Simvastatine 40 mg	Atorvastatine 80 mg
Groupe placebo	Atorvastatine 10 mg	Pravastatine 40 mg	Placebo*	Pravastatine 40 mg
Nombre de patients	10 001	4 162	20 536	502
Durée moyenne	4,9 ans	2 ans	5 ans	1,5 an
Issue principale étudiée	Mortalité CV, IM non fatal, ressuscitation ou AVC	Mortalité, IM, hospitalisation pour AI, revascularisation ou AVC	Mortalité et événements vasculaires	% de changement dans le volume de l'athérome
Caractéristiques des patients				
Âge moyen (ans)	61	58	40-80	56
Race	94,1 % blancs	90,7 % blancs	ND	88,5 % blancs
% Hypertension	54	50	41	69
% DM	15	17,6	29	19
% antécédent IM	58	18,5	41	ND
% antécédent AVC	5,2	ND	16	ND
% antécédent IC	8	ND	ND	ND
cLDL au départ (mmol/L)	2,6	2,74	3,4	3,89

Résultats principaux

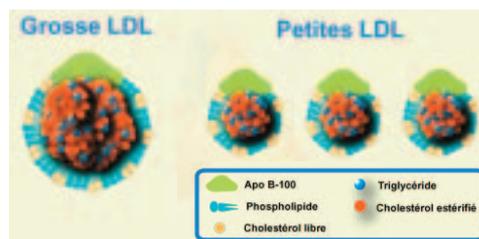
Mortalité totale (%)	Groupe Tx: 5,7 Placebo: 5,6	Tx: 2,2 Placebo: 3,2	[†] Tx: 12,9 Placebo: 14,7	NE
Mortalité CV (%)	Tx: 2,0 Placebo: 2,5	Tx: 1,1 Placebo: 1,4	[†] Tx: 5,7 Placebo: 6,9	NE
IM (%)	[†] Tx: 4,9 Placebo: 6,2	Tx: 6,6 Placebo: 7,4	[†] Tx: 3,5 Placebo: 5,6	NE
AVC (%)	[†] Tx: 2,3 Placebo: 3,1	Tx: 1,0 Placebo: 1,0	[†] Tx: 4,3 Placebo: 5,7	NE
cLDL à la fin (mmol/L)	[†] Tx: 2,0 Placebo: 2,6	[†] Tx: 1,6 Placebo: 2,46	[†] Tx: 2,3 Placebo: 3,3	[†] Tx: 2,05 Placebo: 2,85

MC: Maladie coronarienne, SCA: Syndrome coronarien aigu, IM: Infarctus du myocarde, CV: cardiovasculaire, AI: Angine instable, DM: diabète mellitus, IC: insuffisance cardiaque, Tx: traitement, ND: non disponible, NE: non évalué

*4 002 patients recevaient une statine hors protocole (selon médecin traitant)

[†] p<0,05

hautes doses de statines chez certains patients. En outre, lorsqu'on considère tous les effets secondaires advenus dans l'étude TNT, on remarque qu'environ 90 % des patients n'avaient aucun problème à utiliser l'atorvastatine à cette haute dose. Il est toujours possible d'argumenter que la période d'essai a pu exclure certains patients qui auraient eu des effets indésirables et hausser le taux de ces derniers dans l'étude. Cependant, il ne faut pas oublier que cette période d'essai a été effectuée avec une dose de 10 mg et qu'après randomisation, le taux des effets indésirables aurait vraisemblablement été réparti également dans les deux groupes. De plus, si ces patients n'avaient pas été capables de tolérer une dose de 10 mg, ils n'auraient jamais été candidats à une dose plus élevée. Conséquemment, ils n'auraient pu augmenter le taux des effets secondaires du 80 mg d'atorvastatine, puisqu'ils n'auraient pas été candidats à la recevoir.

Figure 1: Taille des LDL et athérogénéité

Les petites LDL sont significativement plus athérogéniques que les LDL de grosse taille. Pour une même concentration de cLDL, si l'Apo B est élevé, le risque d'apparition d'effets cardiovasculaires est beaucoup plus important.

Une des critiques de cette étude est la validité du marqueur utilisé qu'est le taux de cLDL. En effet, des études ont démontré que la taille des LDL était un facteur d'athérogénéité^{10,11}. Il semblerait que les petites LDL seraient significativement plus athérogéniques que les LDL de

grosse taille. Pour cela, la mesure des taux de cLDL ne permet pas, à elle seule, d'évaluer le risque d'événements coronariens. Ainsi, il aurait été judicieux et nécessaire de mesurer le taux d'apolipoprotéine B (Apo B) en combinaison avec le taux de cLDL. Sachant que chaque LDL exprime un seul Apo B, si des taux élevés de cLDL sont accompagnés d'un taux élevé d'Apo B, le risque athérogénique serait largement plus important qu'un faible taux d'Apo B (figure 1).

Conclusion

L'étude TNT démontre que nous pouvons tirer des bénéfices supplémentaires en abaissant les taux de cLDL plus bas que ceux couramment recommandés. Il est cependant important de souligner que ces bénéfices se présentent seulement au regard de la morbidité. La diminution de mortalité cardiovasculaire n'a pas atteint le seuil statistiquement significatif alors que la mortalité de toute cause est demeurée inchangée. Par ailleurs, avec un très faible taux de toxicité, sans effet négatif significatif et avec des issues positives relativement aux événements affectant la qualité de vie (p. ex. AVC, IM non fatal ou hospitalisation pour IC), cette étude renforce encore plus l'utilisation des statines chez des patients atteints d'une maladie coronarienne. Il ne reste maintenant qu'à démontrer si c'est l'abaissement du cLDL ou bien l'augmentation de la dose de la statine qui rapporte ces avantages. Il est probable qu'une certaine combinaison de thérapies abaissant le cLDL au même niveau qu'une dose de 80 mg d'atorvastatine pourrait procurer les mêmes bénéfices. De plus, jusqu'à quel taux peut-on, et doit-on, baisser le cLDL? Le risque d'apparition d'une courbe en J avec une augmentation de la mortalité lors d'une diminution intensive du cLDL n'a pas encore été exclu. Les études SEARCH (dose faible c. dose forte de simvastatine) et IDEAL⁹ (atorvastatine 80 mg c. simvastatine 20 mg), dont la publication est prévue dans les prochains douze mois, devraient clarifier cette situation et renforcer ou rejeter l'hypothèse du « plus bas, c'est mieux ».

Pour toute correspondance :
Marcin Zakrzewski-Jakubiak
Université de Montréal, Pavillon Jean-Coutu, local 3137
2900, boul. Edouard-Montpetit
Montréal (Québec) H3T 1J4
Téléphone : (514) 343-6111 poste 3268
Courriel : mzpharm@yahoo.ca

Références

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et coll. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
2. 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;44:1772-9.
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et coll. Effect of Intensive Compared with Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis : A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20 536 High-risk Individuals : A Randomised Placebo-controlled Trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et coll. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et coll. The Effect of Pravastatin on Coronary Events After Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
7. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
8. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JJ, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et coll. Design and Baseline Characteristics of the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study. *Am J Cardiol* 2004;94:720-4.
10. Carmena R, Duriez P, Fruchart J-C. Atherogenic Lipoprotein Particles in Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(suppl III):III-2-III-7.
11. Berneis K, Rizzo M. LDL size : does it matter? *Swiss Med Wkly* 2004;134:720-24.