

L'utilisation de l'atorvastatine pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type II

Judith Marin

Titre : Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.

Auteurs : Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, Thomason M, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JF, en représentation des investigateurs de CARDS.

Commanditaires : L'étude CARDS a été subventionnée par les groupes « UK Department of Health », « Diabetes UK », et la compagnie Pfizer.

Cadre de l'étude : Entre novembre 1997 et juin 2001, 132 cliniques de Grande-Bretagne et d'Irlande ont été sélectionnées afin d'identifier des patients potentiellement admissibles à l'étude.

Devis : Essai clinique à double insu randomisé contrôlé avec l'intention de traiter.

Patients :

Critères d'inclusion :

1. Patients âgés entre 40 et 75 ans.
2. Diagnostic de diabète de type II, défini selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé, plus de six (6) mois précédant l'inclusion du patient à l'étude.
3. Patients présentant l'un des critères suivants : une histoire d'hypertension (définie par la prise d'un traitement antihypertenseur ou une tension artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou encore une tension artérielle diastolique ≥ 90 mmHg à au moins deux reprises successives) ; un diagnostic de rétinopathie, de maculopathie ou de photocoagulation ; une présence de macroalbuminurie ou de microalbuminurie à deux occasions successives ; un fumeur actif (aucun minimum de cigarettes consommées quotidiennement).

Critères d'exclusion :

1. Histoire médicale d'infarctus du myocarde, d'angine, de chirurgie coronaro-vasculaire ou de maladie vasculaire périphérique grave.

2. Au début de l'étude, une moyenne de LDL-cholesterol sérique $\leq 4,14$ mmol/l ou une moyenne de triglycérides sériques ≤ 6.78 mmol/l.

3. Sérum créatinine ≥ 150 mmol/l.

4. Hémoglobine glyquée (HbA1c) > 12 %.

5. Observance < 80 % avec le placebo durant la période préparatoire à l'étude.

Intervention : Répartition aléatoire de tous les patients admissibles, soit dans le groupe devant prendre quotidiennement l'atorvastatine 20 mg, soit dans le groupe placebo. Les patients ont été répartis au hasard en tenant compte de la clinique à laquelle ils appartenait.

Points évalués : L'objectif primaire de cette étude consiste à évaluer l'impact qu'a le traitement sur un problème comportant des événements cardiovasculaires majeurs, défini par le premier des événements survenus par la suite : infarctus du myocarde (incluant la présence d'un infarctus du myocarde silencieux), angine instable, décès d'origine cardiovasculaire, arrêt cardiovasculaire ressuscité, procédure de revascularisation des vaisseaux coronariens et accident vasculaire cérébral. Les problèmes secondaires observés étaient constitués des événements cardiovasculaires non cumulés mentionnés ci-dessus, du taux global de mortalité ainsi que de l'incidence de n'importe quel événement cardiovasculaire confirmé par une visite à l'hôpital des patients appartenant au groupe traitement et au groupe placebo.

Résultats : Après une durée moyenne du suivi de 3,9 années, 127 patients du groupe placebo sur 1 410 et 83 patients du groupe atorvastatine sur 1 428 ont subi un

Judith Marin, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D., est pharmacienne à l'unité de transplantation d'organes solides et néphrologie au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.



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

événement cardiovasculaire majeur (HR 0,63 %, IC95 % 0,48 à 0,83). Le groupe prenant l'atorvastatine a également présenté une incidence plus faible d'événements coronariens aigus (5,5 % contre 3,6 % (HR 0,64, IC 95 % 0,45 à 0,91)), d'accidents vasculaires cérébraux (2,8 % contre 1,5 % (HR 0,52 IC 95 % 0,31 à 0,89)), de n'importe quel événement cardiovasculaire confirmé par une visite à l'hôpital (13,4 % contre 9,4 % (HR 0,68, IC 95 % 0,55 à 0,85)). Les valeurs initiales de LDL-c, HDL-c et du cholestérol total n'ont pas semblé avoir d'impact sur le nombre d'événements cardiovasculaires rapportés.

Conclusion : Chez les patients diabétiques de type II correspondant à la population visée par cette étude, l'ajout quotidien d'atorvastatine 10 mg permet de diminuer l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs (Nombre de patients à traiter (NPT) : 32 patients pendant un suivi de 4 ans). Toutefois, il est important de prendre en compte le fait que nous n'avons aucune donnée sur l'utilisation de statines dans cette population pendant une durée supérieure à quatre (4) ans et que les résultats de cette étude sont difficilement généralisables à l'ensemble de la population diabétique de type 2, compte tenu des critères d'inclusion et d'exclusion très rigides de cette étude.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement ?	OUI, il s'agit d'un essai randomisé à double insu contrôlé par placebo.
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 mené à terme ?	Les données sur la morbidité et la mortalité étaient disponibles pour 99 % des participants à la fin de l'étude. La durée moyenne du suivi tel qu'il était planifié à l'origine était de cinq (5) ans. Mais l'étude a été arrêtée plus tôt étant donné les différences statistiquement significatives en faveur du groupe traitement quant à l'issue primaire déterminée. La durée moyenne du suivi a été de 3,9 années (intervalle IQ 3,0 à 4,7 années).
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?	Toutes les analyses ont été effectuées sur la base de l'intention de traiter. Des analyses de sous-groupes (âge, genre et valeurs initiales du bilan lipidique) ont également été prédéterminées avant le début de l'étude.
Les traitements ont-ils été pratiqués à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel ayant participé à l'étude ?	Le traitement a été pratiqué à l'insu des investigateurs, des pharmaciens, des administrateurs de l'étude et des patients.
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.

Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?	Se référer au tableau I
Quel est le degré de précision de l'évaluation de l'effet ?	Se référer au tableau I

Les résultats me seront-ils utiles dans le cadre des soins pharmaceutiques que je prodigue ?

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients ?	Ces résultats peuvent être appliqués aux patients correspondant aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude. Ils sont difficilement généralisables à tous les patients diabétiques de type II.
Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils été pris en considération ?	Une faible importance a été accordée à l'innocuité de la thérapie à base de statine. De plus, une étude s'étendant sur une période de 4 ans est de trop courte durée pour pouvoir évaluer le degré de sécurité d'une telle thérapie.
Les bénéfices obtenus sont-ils cliniquement significatifs ?	Les variables cliniques évaluées dans cette étude sont des variables valables. Toutefois, la généralisation de ces résultats à l'ensemble de la population diabétique de type II est plutôt difficile, compte tenu des critères d'inclusion et d'exclusion de cette étude.

Tableau I. Résumé des résultats de l'étude CARDS.

Variables	Groupe atorvastatine (n=1428)	Groupe Placebo (n=1410)	Réduction relative du risque (RRR) (Intervalle de confiance de 95 %)	Réduction absolue du risque (RAR)	Nombre de patients à traiter sur 3,9 années (NPT)
Nombre de problèmes cardiovasculaires majeurs	83	127	0,63 (0,48-0,83)	4,8 % (3,9 %-5,7 %)	32 patients
Problèmes coronariens aigus	51	77	0,64 (0,45-0,91)	1,9 % (1,3 %-2,5 %)	53 patients
Revascularisation coronarienne	24	34	0,69 (0,41-1,16)	-	-
Accidents vasculaires cérébraux	21	39	0,52 (0,31-0,89)	1,3 % (0,7 %-1,9 %)	77 patients
Mortalité globale	61	82	0,73 (0,52-1,01)	-	-
Tous les problèmes cardiovasculaires confirmés par une visite à l'hôpital	134	189	0,68 (0,55-0,85)	4,0% (3,1%-4,9%)	25 patients

Discussion

On s'attend à ce que l'incidence du diabète de type II atteigne une ampleur épidémique dans les prochaines années. On estime qu'en 2010, 221 millions de personnes à travers le monde auront ce diagnostic, ce qui représente une augmentation de l'incidence du diabète de type II de 46 % au cours de la décennie. La situation canadienne est de même nature¹. En 1999, on estimait à 2,25 millions le nombre de Canadiens atteints de diabète². De ce nombre, environ le tiers des patients ignoraient leur diagnostic². Par ailleurs, environ 60 000 nouveaux cas de diabète sont diagnostiqués chaque année au Canada². Le diabète est associé à de multiples complications de nature macro et microvasculaire, telles que les maladies cardiovasculaires.

L'étude MRFIT a été la première étude à démontrer qu'un diagnostic de diabète équivalait à la présence de deux ou trois (2 ou 3) facteurs supplémentaires de maladies cardiovasculaires lorsque le risque de décès causé par un problème cardiovasculaire est calculé selon l'âge des patients³. De plus, cette étude a démontré qu'un patient sans antécédents de maladies cardiovasculaires, qui est atteint de diabète, court un risque de décès par maladies cardiovasculaires équivalent à un patient non diabétique ayant une histoire de maladies cardiovasculaires, ce risque étant estimé à environ 20 % après sept (7) ans³. De plus, tel que l'étude InterHeart l'a démontré, la dyslipidémie, définie par une élévation du ratio ApoB/ApoA1, représente le risque le plus important d'infarctus du myocarde pour la population en général⁴. C'est dans cette optique que les recommandations canadiennes appuient l'usage des inhibiteurs de la 3-hydroxy-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, ou statines, comme premier choix thérapeutique pour les patients souffrant de dyslipidémie (excepté pour les patients ayant une hypertriglycéridémie importante)⁵. De plus, plusieurs études ont démontré que les statines diminuent le risque d'événements cardiovasculaires, qu'elles soient utilisées pour la prévention primaire ou secondaire des maladies

cardiovasculaires. En ce qui a trait spécifiquement à la population diabétique, une récente méta-analyse a démontré une diminution du taux d'événements cardiovasculaires majeurs lors de l'addition d'une thérapie hypolipémiant à la pharmacothérapie habituelle, à titre de prévention primaire (RR 0,80, IC 95 % 0,71 à 0,90) ou secondaire (RR 0,79, IC 95 % 0,69 à 0,90) des maladies cardiovasculaires⁶. C'est dans cette optique que l'étude CARDS a été conçue, la première étude posant spécifiquement la question de l'impact de la prise de statines par la population diabétique de type II.

L'étude CARDS est une étude randomisée à double insu, ayant comme objectif primaire de déterminer l'impact d'une dose quotidienne de 10 mg d'atorvastatine, pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires, sur l'incidence d'événements majeurs cardiovasculaires dans une population de DMII, ayant, au départ, un taux de LDL-c inférieur à 4,14 mmol/l et courant un risque additionnel de maladies cardiovasculaires⁷. Les résultats de l'étude vous sont présentés au tableau I. Les auteurs de l'étude CARDS ont conclu que la prise quotidienne d'atorvastatine par cette population est sûre et efficace pour diminuer l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs. Toutefois, quelques bémols doivent être apportés à cette conclusion.

Tout d'abord, l'applicabilité des résultats de l'étude CARDS à la population diabétique de type II en général est à mettre en doute. L'étude CARDS incluait des patients ayant un taux de base de LDL-c relativement bas, en majorité des Caucasiens masculins, âgés principalement entre 60 et 70 ans et ayant un diabète traité uniquement à l'aide d'hypoglycémiant oraux. Ainsi, le degré d'efficacité et d'innocuité de l'atorvastatine chez les patients âgés de moins de 40 ans, une population qui court des risques croissants de maladies cardiovasculaires, chez les femmes ou encore chez les patients étant sous insulinothérapie combinée ou non à des agents oraux nous est inconnu. De plus, il aurait été intéressant d'évaluer le

risque de maladies cardiovasculaires couru par cette population après dix (10) ans de traitement, afin de guider les cliniciens dans l'application des résultats de cette étude. L'outil de calcul inspiré de l'étude « UKPDS » est un bon exemple permettant au clinicien d'évaluer le risque que court un patient diabétique d'être victime d'un événement cardiaque et la possibilité qu'il a de bénéficier d'une thérapie hypolipémiante⁸. L'utilisation universelle de statines pour soigner la population diabétique courant un risque faible ou modéré de maladies cardiovasculaires est encore controversée.

Ensuite, bien que les auteurs de l'étude CARDS se soient prononcés en faveur de l'utilisation à long terme de statine par les patients diabétiques de type II, le degré d'innocuité de cette thérapie à longue échéance demeure encore inconnu. L'étude CARDS, qui devait à l'origine s'étendre sur cinq (5) ans, s'est terminée prématurément parce qu'elle avait obtenu la réponse aux critères d'efficacité déterminés au début de l'étude. La durée moyenne de l'étude a été de 3,9 années (intervalle interquartile (IQ) 3,0 à 4,7 ans). On peut penser que, dans le contexte clinique actuel, la durée d'utilisation d'une statine par la population étudiée dans une recherche serait d'une durée supérieure à quatre (4) ans. Il est d'autant plus inquiétant que, durant l'étude CARDS, un plus grand nombre de patients du groupe atorvastatine que du groupe placebo ont commencé une thérapie combinée d'insulinothérapie et d'hypoglycémifiants. L'utilisation d'atorvastatine a d'ailleurs déjà été associée à une détérioration du contrôle glycémique dans les populations diabétiques et non diabétiques⁹. Le mécanisme d'action sous-jacent de l'atorvastatine est encore spéculatif. De plus, bien que cette étude n'ait démontré aucune incidence de rhabdomyolyses, myalgies, désordres hépatiques ou de détérioration du contrôle glycémique (rapportée par des mesures d'hémoglobine glyquée), nous pensons que cette étude n'avait pas la puissance nécessaire pour démontrer des différences significatives en ce qui a trait à ces variables.

En conclusion, l'utilisation d'atorvastatine à faibles doses à titre de prévention primaire chez un patient DMII ayant un taux de LDL-c inférieur à 4,14 mmol/l diminue l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs après 4 ans de traitement. Toutefois, l'application générale des résultats de cette étude à l'ensemble de la population diabétique de type II laisse planer quelques doutes, et l'innocuité de l'utilisation prolongée de statine par la population diabétique est encore incertaine. L'étude FIELD a récemment été publiée. Elle porte sur l'impact de l'utilisation de fénofibrate micronisée durant cinq (5) ans sur l'incidence d'événements coronariens chez des patients DMII ayant ou non une histoire de maladies cardiovasculaires (prévention primaire et secondaire)¹⁰. Contrairement aux résultats de l'étude CARDS, cette étude n'a pas démontré que l'utilisation de fénofibrate diminuait l'incidence d'événements coronariens dans cette population¹⁰. Plusieurs

études sont actuellement en cours afin de déterminer la thérapie hypolipémiante adéquate à adopter pour la population DMII. Il est à souhaiter que ces études nous aideront à mieux définir la population DMII pouvant bénéficier d'une telle thérapie et à évaluer le degré d'innocuité de celle-ci à longue échéance.

Pour toute correspondance :

Judith Marin

Pharmacienne à l'unité de transplantation d'organes solides et néphrologie

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Hôpital Hôtel-Dieu

3840, rue Saint-Urbain

Montréal (Québec) H2W 1T8

Téléphone : (514) 890-8008, poste 14842

Télécopieur : (514) 412-7205

Courriel : Judith.marin.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimate and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14 (Suppl 5): S1-S85.
2. Santé Canada. Diabetes in Canada; National statistics and opportunities for improved surveillance, prevention and control. Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/dic-dac99/pdf/Diab99_e.pdf. (Site visité le 20 août 2006).
3. Stenler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wenworth D. Diabetes, other risk factors and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezun A, Lanus F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
5. Genest J, Frohlich J, Fodor G et al. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: 2003 update. *CMAJ* 2003; 169: Online-1 - Online-10.
6. Costa J, Borges M, David C, Carneiro AV. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2006; 332: 1115-24.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et coll. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
8. Diabetes Trials Unit. The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. UKPDS Risk Engine. Disponible à : <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/> (Site visité le 20 août 2006).
9. Ohmura C, Watada H, Hirose T, Tanaka Y, Kawamori R. Acute onset and worsening of diabetes concurrent with administration of statins. *Endocr J* 2005; 52: 369-72.
10. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et coll. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.