

Des statines pour tous les patients diabétiques?

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.

Analyse: P. Sunaert, T. Christiaens, L. Feyen

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité cardiovasculaire préventive de 10 mg d'atorvastatine, versus placebo, chez des patients diabétiques de type 2 sans antécédent cardiovasculaire et présentant des valeurs de LDL-cholestérol relativement basses?

Contexte

Chez les patients diabétiques de type 2, l'évaluation du profil de risque cardiovasculaire (facteurs liés au mode de vie, pression artérielle et lipides) et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires, ont une importance au moins équivalente à celle du contrôle de la glycémie. L'étude Steno¹ a démontré l'importance d'une telle prise en charge multifactorielle. Dans ce contexte, chez les patients diabétiques présentant des antécédents de pathologie cardiovasculaire, un traitement par statine est initié, également en cas de profil lipidique considéré jusqu'il y a peu comme favorable. L'efficacité préventive d'une statine chez des patients diabétiques de type 2 sans pathologie cardiovasculaire reste imprécise.

Population étudiée

Au départ de 132 centres en Angleterre et en Irlande, 2 838 patients diabétiques de type 2 sans pathologie cardiovasculaire (angor, infarctus, chirurgie coronaire, accident vasculaire cérébral (AVC), artérite périphérique sévère) sont recrutés s'ils présentent au moins un des facteurs de risque suivants: hypertension, rétinopathie, micro- ou macroalbuminurie ou tabagisme. Ils doivent également présenter un LDL-cholestérol <160 mg/dl et des trigly-

cérides <600 mg/dl. Les participants ont un âge moyen de 62 ans (40 à 75 ans), 68% sont des hommes et 94% sont de race blanche. Leur valeur moyenne de LDL-cholestérol est de 117 mg/dl; 65% des patients sont traités avec des antidiabétiques oraux et 19% avec de l'insuline.

Protocole de l'étude

Les patients de cette étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, multicentrique, reçoivent, en complément de leur traitement habituel, soit 10 mg d'atorvastatine soit un placebo. Le suivi est mensuel durant les trois premiers mois, et bimensuel ensuite. Lors du suivi, le médecin traitant garde la possibilité de rajouter, si nécessaire, une statine aux médicaments de l'étude.

Mesure des résultats

Les critères de jugement primaires sont la survenue du premier évènement cardiovasculaire, notamment une ischémie coronarienne aiguë (angor instable, infarctus du myocarde y compris infarctus silencieux, décès brutal d'origine coronarienne et réanimation d'arrêt cardiaque), chirurgie coronaire et AVC. Les critères de jugement secondaires sont l'effet de l'atorvastatine sur la mortalité totale et sur un critère cardiovasculaire composite. L'analyse est effectuée en intention de traiter.

Résultats

L'étude s'est clôturée en juin 2003, avec deux années d'avance sur les prévisions, en raison de résultats intermédiaires positifs. Le suivi moyen est de 3,9 ans. Une moyenne de 85% des personnes incluses dans le groupe



Tableau: Critères de jugement primaires et secondaires de l'étude CARDS.

	Placebo n=1 410	Atorvastatine 10 mg n=1 428	HR (IC 95%)	Valeur p	NST/ 4 ans#
Critères de jugement primaires					
Ischémie coronarienne aiguë*	127 (9,0%)	83 (5,8%)	0,63 (0,48 - 0,83)	0,001	27
Ischémie coronarienne aiguë (angor instable exclu)	77 (5,5%)	51 (3,6%)	0,64 (0,45 - 0,91)	Nd	45
Revascularisation coronaire	68 (4,8%)	47 (3,3%)	0,67 (0,53 - 0,97)	Nd	58
AVC	34 (2,4%)	24 (1,7%)	0,69 (0,41 - 1,16)	Nd	NS
Tous les évènements cardiovasculaires rassemblés	39 (2,8%)	21 (1,5%)	0,52 (0,31 - 0,89)	Nd	69
Critères de jugement secondaires					
Mortalité totale	82 (5,8%)	61 (4,3%)	0,73 (0,52 - 1,01)	0,059	NS
Tous les évènements cardiovasculaires rassemblés	189 (13,4%)	134 (9,4%)	0,68 (0,55 - 0,85)	0,001	23

* ischémie coronarienne aiguë: infarctus du myocarde, y compris infarctus silencieux, angor instable, décès coronarien, réanimation d'arrêt cardiaque

NST calculé sur base du nombre d'années patients (5 166 années patients dans le groupe placebo, 5 384 dans le groupe atorvastatine)

NS: non significatif; Nd: non disponible dans l'article

intervention et de 9% de celles reprises dans le groupe placebo a pris une statine durant l'étude. Un total de 210 premiers événements cardiovasculaires est enregistré: 83 (5,8%) dans le groupe intervention et 127 (9%) dans le groupe placebo. Le **rapport de hasards**, non corrigé, de la survenue d'un premier événement cardiovasculaire est de 0,63 (IC à 95% de 0,48 à 0,83; $p=0,0001$) en faveur du groupe atorvastatine (*voir tableau*). Une correction pour l'âge, le sexe et le centre d'étude n'a pas d'effet substantiel: HR 0,64 ($p=0,002$). Les patients présentant, lors de la randomisation, une valeur LDL supérieure ou inférieure à 120 mg/dl, obtiennent des résultats thérapeutiques similaires (HR 0,62; IC à 95% de 0,43 à 0,91 versus HR 0,63; IC à 95% de 0,42 à 0,94 pour le critère de jugement primaire). Quarante-deux patients du groupe placebo et 61 du groupe atorvastatine décèdent en cours d'étude. Dans les deux groupes, le traitement est arrêté par le médecin chez 1% des patients en raison d'effets indésirables possiblement liés à la médication de l'étude. Pas de cas de rhabdomyolyse.

DISCUSSION

Prévention primaire dans une population à risque élevé

Les patients diabétiques de type 2 ont un risque de mortalité cardiovasculaire augmenté de 2 à 4 fois en comparaison avec les patients non diabétiques. Une étude de cohorte finlandaise (sur un suivi de sept ans) observe que le risque d'infarctus du myocarde chez un patient diabétique sans pathologie coronarienne équivaut au risque du patient non diabétique avec pathologie coronarienne^{2,3}. Un tel risque élevé demande une prise en charge rigoureuse des facteurs de risque cardiovasculaire, comparable à celle réalisée en prévention secondaire. Les données concernant l'efficacité des statines auprès de patients diabétiques sans pathologie cardiovasculaire étaient limitées et contradictoires⁴. L'étude CARDS est la première étude bien conçue comparant l'effet d'une statine uniquement chez des patients diabétiques de type 2 sans pathologie cardiovasculaire prouvée. Les patients de cette étude avaient, en plus de leur diabète, au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. L'étude ne peut donc apporter de réponse définitive concernant les patients diabétiques sans facteur de risque additionnel.

Implications pour la pratique

Il n'est pas aisé d'isoler, dans cette publication, des résultats cliniquement pertinents. Le nombre de patients qui doivent être traités durant quatre ans pour éviter un premier événement cardiovasculaire (NST) est mentionné uniquement pour le critère de jugement primaire composite. Un travail de recherche et de calcul doit être effectué pour connaître le NST pour les autres critères cliniques. Sur base des données disponibles, il n'est pas possible non plus de calculer un intervalle de confiance pour le NST. Pour le lecteur moyen, la comparaison des résultats de cette étude avec les autres est donc difficile. L'étude CARDS confirme les résultats de l'étude HPS,

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'administration de 10 mg d'atorvastatine est efficace et sûre en prévention d'un premier événement cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 sans valeur élevée de LDL. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une valeur seuil de LDL-cholestérol. Selon les auteurs, il ne faut plus se poser la question «*Est-il nécessaire de donner une statine à tous les patients diabétiques?*» mais bien «*Existe-t-il des diabétiques présentant un risque suffisamment bas pour ne pas recevoir une statine?*».

Financement

UK Department of Health, Diabetes UK et Pfizer.

Conflits d'intérêt

Les sponsors sont des membres ayant droit de vote dans le groupe d'accompagnement de l'étude. Le suivi, la collecte et l'introduction des données sont faits par la firme Pfizer. Plusieurs auteurs ont reçu un défraiement de Astra Zeneca, Merck Sharp & Dohme et Pfizer. Le centre de coordination est financé par Pfizer.

qui a montré que la prise quotidienne de 40 mg de simvastatine chez 2 912 diabétiques de type 2 sans antécédent cardiovasculaire, diminue le risque de pathologie cardiovasculaire de 33% (NST 24 sur cinq ans)⁵. Les auteurs de l'étude CARDS conseillent de prescrire une statine à tout patient diabétique de type 2, sauf en cas de risque cardiovasculaire démontré suffisamment faible. Sur base d'études de cohorte et des résultats positifs des deux études précitées, l'European Societies Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice⁶ et l'ADA⁷ entre autres, ont adapté leurs directives. Ils conseillent de prescrire une statine à tous les diabétiques de type 2, également chez des patients sans antécédent de pathologie cardiovasculaire. Les arguments justifiant une telle approche sont le nombre important de patients diabétiques de type 2 présentant un risque élevé de pathologie cardiovasculaire et la commodité de traduire un tel message dans la pratique, c'est-à-dire «une statine pour tout patient diabétique de type 2».

Une certaine réserve est-elle justifiée?

Dans le groupe de patients diabétiques de type 2 sans pathologie cardiovasculaire, de grandes différences de risque existent en fonction de la présence ou non d'autres facteurs de risque en dehors du diabète. Dans l'étude CARDS, 63% des patients présentent un facteur de risque complémentaire, 30% deux et 7% plus de deux. Plus de 80% des sujets présentent une hypertension dont nous savons qu'elle augmente fortement le risque de pathologie cardiovasculaire. Nous manquons de données concernant l'intérêt d'administrer une statine chez des patients diabétiques sans facteur de risque supplémentaire, de même que sur le bénéfice d'une administration prolongée de statines. En outre, n'oublions pas que deux précédentes études, l'étude ALLHAT-LLA et l'étude

ASCOT-LLA n'avaient pu montrer d'efficacité pour ce traitement en prévention primaire chez des patients diabétiques de type 2^{8,9}. Dans l'étude ALLHAT, cette absence d'efficacité peut éventuellement être expliquée par une faible différence d'utilisation d'une statine entre le groupe placebo et le groupe d'intervention (40% seulement), avec, comme conséquence, une différence limitée dans les valeurs de LDL-cholestérol obtenues (23,8 mg/dl)⁸. Dans l'étude CARDS, la LDL-cholestérolémie diminue de 40% (-47 mg/dl). Une explication possible

pour l'étude ASCOTT-LLA est le nombre limité d'événements coronariens (3% dans le groupe atorvastatine et 3,6% dans le groupe placebo) survenus chez les patients diabétiques en cours d'étude⁸⁻¹⁰.

Tant dans l'étude HPS que dans l'étude CARDS, la réduction de risque n'est pas influencée par les valeurs initiales des lipides. Ce ne sont pas les valeurs des lipides, mais le profil de risque global qui est déterminant pour prendre la décision d'instaurer un traitement avec une statine. Cette étude n'apporte pas de réponse sur les valeurs cibles.

CONCLUSION



Cette étude montre que l'administration de 10 mg d'atorvastatine réduit le nombre de premiers événements cardiovasculaires chez des diabétiques de type 2 présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. La réduction est indépendante des valeurs initiales du LDL-cholestérol. Alors que certaines directives recommandent, sur base de ces résultats, d'instaurer un traitement par statine chez tout patient diabétique de type 2, il reste important de calculer, pour chaque patient individuellement, le profil de risque global et de décider, sur base de cette évaluation, de prescrire ou non une statine. Les arguments sont encore insuffisants pour prescrire systématiquement une statine chez les patients diabétiques de type 2 sans risque additionnel.

Références

1. Sunaert P, Feyen L. L'étude Steno-2: prise en charge multifactorielle du diabète de type 2. *MinervaF* 2004;3(2):29-32.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
4. Lemiegre M. Traitement hypocholestérolémiant en 2004: ALLHAT-LLT. *MinervaF* 2004;3(4):58-68.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
6. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. 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;24:1601-10.
7. American Diabetes Association Standards of Medical Care. *Diabetes Care* 2005;28(S1):4-36.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
9. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-the-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
10. Garg A. Statins for all patients with type 2 diabetes: not so soon. *Lancet* 2004;364:641-2.

Le café protège-t-il du diabète?

Tuomilehto J, Hu G, Bidel S et al. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004;291:1213-9.

Analyse: G. Laekeman

RÉSUMÉ

Question clinique

Existe-t-il un lien entre la consommation de café et l'incidence du diabète sucré de type 2?

Contexte

Différentes études épidémiologiques ont recherché les effets positifs ou négatifs du café et de la caféine sur les ma-

ladies cardiovasculaires, sur les affections neurologiques, sur différents types de cancer, sur les lithiases vésicales et rénales et sur le diabète. Une étude de cohorte récente montre que les buveurs de grande quantité de café (plus de sept tasses par jour) ont moins de risque de développer un diabète¹.

