

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité précise (type d'événement prévenu) versus placebo d'un traitement par hypolipidémiant chez des patients diabétiques par rapport à des non diabétiques, et en fonction d'autres caractéristiques cliniques de ces patients ?

## Analyse

P. Chevalier

## Référence

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.

## Contexte

Plusieurs guidelines recommandent de traiter tout patient diabétique par un hypolipidémiant sur la base d'analyses en sous-groupes dans différentes études<sup>1</sup>, études qui présentent cependant des limites méthodologiques. Une précédente méta-analyse<sup>2,3</sup> évaluait la différence entre traitement en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire et illustrait la persistance des questions sur les bénéfices d'un tel traitement en l'absence d'anamnèse de pathologie vasculaire occlusive. L'efficacité sur certains critères précis, en fonction du type de diabète, du profil lipidique ou d'autres facteurs restait aussi à préciser.

## Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### Sources consultées

Collecte et analyse des résultats individuels des sujets en collaboration avec des auteurs de chacune des études incluses.

### Etudes sélectionnées

- études randomisées évaluant un traitement hypolipidémiant sans autre intervention pour modifier le risque cardiovasculaire
- incluant au moins 1 000 patients pendant minimum 2 ans
- 14 RCTs incluses, durée moyenne de 4,3 ans (1,9-6 ans).

### Population étudiée

- 18 686 personnes diabétiques (1 466 de type 1; 17 220 de type 2) versus 71 370 non diabétiques
- critères de diabète : suivant déclaration du patient et les définitions de type 1 ou 2 dans l'étude
- seules des études avec une statine sont isolées.

## Mesure des résultats

- incidence de différents événements cardiovasculaires ou de décès en relation avec la diminution du LDL-cholestérol (par tranche de 1,0 mmol/L)
- analyses en sous-groupes prévues dans le protocole.

## Résultats

- pas de différence entre les diabétiques et les non diabétiques (*voir tableau*)
- incidence d'événements CV majeurs semblable dans tous les sous-groupes de diabétiques envisagés (e. a. type 1 ou 2, hommes et femmes, plus ou moins de 65 ans, fumeurs ou non)
- réduction des événements cardiovasculaires majeurs par mmol/L de réduction de LDL-cholestérol : similaire suivant la catégorie de risque CV initial
- bénéfique absolu plus important en cas de pathologie CV initiale : 57 versus 36 événements vasculaires en moins/1 000 patients/ml de réduction de LDL-cholestérol.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement par statine doit être envisagé chez tous les sujets diabétiques qui présentent un risque suffisamment élevé d'événement vasculaire.

**Financement :** Nombreuses sociétés scientifiques ou institutions nationales ou européennes qui ne sont intervenues en rien dans l'étude.

**Conflits d'intérêt :** plusieurs auteurs ont reçu des défraiements de l'industrie pharmaceutique pour les frais de participation à des réunions scientifiques.

Tableau : Risque Relatif entre les groupes traités par statine et par placebo, pour les patients diabétiques et non diabétiques, pour différents événements cardiovasculaires et les décès, par mmol/L de réduction de LDL-cholestérol.

Critère	Patients diabétiques RR (IC à 99%); valeur p	Patients non diabétiques RR (IC à 99%); valeur p
Décès de toutes causes	0,91 (0,82 à 1,01) ; 0,02	0,87 (0,82 à 0,92) ; <0,0001
Décès vasculaires	0,87 (0,76 à 1,00) ; 0,008	0,82 (0,76 à 0,88)
Décès non vasculaires	0,97 (0,82 à 1,16) ; 0,7	0,95 (0,87 à 1,04)
Événement cardiovasculaire majeur	0,79 (0,72 à 0,86) ; <0,0001	0,79 (0,76 à 0,82) ; <0,0001
Infarctus du myocarde ou décès coronarien	0,78 (0,69 à 0,87) ; <0,0001	0,77 (0,73 à 0,81)
Revascularisation coronarienne	0,75 (0,64 à 0,88) ; <0,0001	0,76 (0,72 à 0,81)
AVC	0,79 (0,67 à 0,93) ; <0,0002	0,84 (0,76 à 0,93)

1. Vijan S, Hayward RA, American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:650-8.
2. Costa J, Borges M, David C, Vaz Cameiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-24.
3. Chevalier P, van Driel M. Hypolipidémiant: différences entre patients diabétiques ou non? *MinervaF* 2007;6(3):34-6.

4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
5. Wanner C, Krane V, März W, et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.

## Considérations sur la méthodologie

Il ne s'agit pas d'une nouvelle recherche mais d'une nouvelle publication d'un groupe qui a décidé en 1994 de produire des méta-analyses sur base des données individuelles des patients inclus dans les études d'une certaine importance (voir études sélectionnées dans le résumé). La collecte et l'analyse des résultats sont faites en collaboration avec des auteurs de chacune des études incluses qui se limitent aux statines. Le titre de la publication (traitement hypolipidémiant), comme celui de la précédente<sup>4</sup>, est donc trompeur. Une analyse reposant sur les données individuelles (comme s'il s'agissait d'une RCT sur une population très large) est intéressante : possibilités d'estimations en fonction d'événements et de caractéristiques cliniques ou biologiques particulières dans des analyses en sous-groupes. Il faut cependant souligner que les auteurs n'ont pas fait de recherche systématique dans la littérature et que les résultats d'études plus récentes (après 2004) ne sont pas inclus dans les **forest-plots** publiés, tout en étant analysés dans la discussion des auteurs. Des études de plus petite taille (< 1 000 participants), non publiées ou publiées dans une langue autre que l'anglais ne sont également pas reprises. Il est aussi regrettable qu'une analyse en fonction de la présence ou non d'une microalbuminurie n'ait pas été effectuée.

## Analyse des résultats

Cette méta-analyse montre qu'un traitement par statine réduit l'incidence d'événement coronarien majeur, de revascularisation, d'AVC, d'environ 1/5 par mmol/L de diminution de LDL-cholestérol obtenue chez les patients diabétiques quel que soit le profil lipidique initial ou d'autres caractéristiques (type de diabète, sexe, âge, hypertension traitée, IMC, pression artérielle systolique ou diastolique, tabagisme, filtration glomérulaire estimée). Les profils lipidiques différents observés en cas de diabète de type 2 (triglycérides élevés et HDL-cholestérol généralement plus bas) et dans le diabète de type 1 (triglycérides moins élevés et HDLc normal ou élevé) ne semblent donc pas un élément déterminant pour l'efficacité des statines. Cette analyse montre une réduction significative des événements macrovasculaires sous statines aussi en cas de diabète de type 1 et confirme que le bénéfice absolu du traitement est proportionnel au risque initial (supérieur en cas de prévention secondaire) et à la diminution absolue du LDLc sous statine, que ce soit chez une personne diabétique ou non.

## Autres études

Plusieurs études ne sont pas reprises dans cette méta-analyse. L'étude German Diabetes and Dialysis (4D)<sup>5</sup> chez 1 255 patients diabétiques insuffisants rénaux en dialyse, dans laquelle l'administration d'atorvastatine pendant 4 ans ne montre pas, versus placebo, de diminution significative pour le critère primaire (infarctus du myocarde, décès cardiaque, AVC). L'Atorvastatin Study for prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN)<sup>6</sup> qui inclut 2 410 diabétiques en majorité sans anamnèse d'incident vasculaire, ne montre pas de bénéfice significatif de l'administration d'atorvastatine durant 4 ans pour le critère primaire cardiovasculaire composite, malgré réduction du LDL-cholestérol supérieure à 1 mmol/L. L'étude Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA)<sup>7</sup> qui inclut 30% de diabétiques, ne montre également pas de réduction significative pour le critère primaire malgré une réduction de 45% du LDL-cholestérol. Les auteurs de la méta-analyse discutent des résultats des études ASPEN et 4D en indiquant que l'ajout des résultats de ces études à ceux de leur méta-analyse ne modifierait que très légèrement ses résultats (réduction pour les événements vasculaires majeurs passant de 21% à 20%). Ils citent en plus 4 autres études non incluses dont l'inclusion « n'affaiblirait probablement pas leurs conclusions ».

Dans la précédente méta-analyse commentée dans *Minerva*<sup>3</sup>, nous insistions sur l'absence de preuves solides (RAR) d'un bénéfice cardiovasculaire en prévention vasculaire primaire chez les personnes diabétiques.

## Pour la pratique

Les guides de pratique récents<sup>8,9</sup> comme d'autres guides, recommandent de prescrire une statine aux patients diabétiques qui souffrent d'une pathologie vasculaire ou s'ils présentent un risque de pathologie vasculaire supérieur à 20% à 10 ans (tables de Framingham). En l'absence de pathologie vasculaire, le score de risque est donc à estimer chez les patients diabétiques comme chez toute autre personne. Tous les facteurs de risque sont à considérer et à prendre en charge, les mesures d'hygiène de vie restant les premières à promouvoir : exercice physique, arrêt du tabagisme, alimentation saine et équilibrée. Une prise de décision négociée avec le patient y adjoindra éventuellement des médicaments en fonction de l'espérance de vie, des comorbidités et de la qualité de vie.

## Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse conforte l'intérêt de l'administration d'une statine chez les patients diabétiques en termes de prévention d'événements cardiovasculaires. Le bénéfice potentiel est d'autant plus grand que le risque est plus grand. En l'absence d'anamnèse d'incident cardiovasculaire, la détermination des facteurs de risque cardiovasculaires reste importante chez le patient diabétique, également pour évaluer le bénéfice potentiel d'une statine.

6. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JC, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85

7. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.

8. NICE. *Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.* [www.nice.org.uk/TA094](http://www.nice.org.uk/TA094)

9. Boland B, Christiaens T, Goderis C, et al. *Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Huisarts Nu* 2007;36:339-69.