Minerva - Analyse - 5/06/2026

Stratégies thérapeutiques médicamenteuses alternatives au traitement par statines à haute intensité en prévention cardiovasculaire secondaire ?

Référence
Lee Y, Hong B, Yun KH, et al. Alternative LDL cholesterol-lowering strategy vs high-intensity statins in atherosclerotic cardiovascular disease. A systematic review and individual patient data meta-analysis. JAMA Cardiol 2025;10:137-44. DOI: 10.1001/jamacardio.2024.3911

Analyse de
Paul De Cort, em.
Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet

Question clinique

Quel est, chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, l'effet sur la mortalité, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou la revascularisation coronarienne après 3 ans, et quel est le profil de sécurité d'un traitement alternatif visant à réduire le cholestérol LDL, avec un ajustement posologique des statines en fonction des objectifs de cholestérol LDL ou une association avec d'autres médicaments, par rapport à un traitement fixe par statines à haute intensité ?

Contexte

Une méta-analyse des RCTs a démontré que chez les patients ayant subi un évènement cardiovasculaire, un traitement intensif par statines (doses plus élevées ou statines plus puissantes) réduit le risque de récidives cardiovasculaires par rapport à un traitement moins intensif visant à réduire le cholestérol LDL (1). Cependant, certains éléments indiquent que l'utilisation de statines plus puissantes peut s'accompagner d'effets indésirables et d'intolérance accrus, tels que des troubles de la fonction hépatique (2,3) et des crampes musculaires (2). C'est pourquoi la recherche de stratégies alternatives pour atteindre un taux cible de cholestérol LDL compris entre 50 et 70 mg/dl revêt une grande pertinence scientifique. L'analyse d'un vaste ECR publié dans Minerva a montré que l'ajout d'ézétimibe (10 mg par jour) à un traitement initial par statine (simvastatine 40 mg par jour) chez des patients ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu réduisait de manière statistiquement significative l'incidence d'un critère d'évaluation composite comprenant la mortalité cardiovasculaire, d'évènements coronariens majeurs et d'AVC non mortels. Pour les composantes individuelles de ce critère d'évaluation, l'effet n'a toutefois pas été démontré et la pertinence clinique des résultats était en outre discutable (4). Des RCTs récentes ont examiné à la fois l'effet d'un traitement combiné associant des statines et de l'ézétimibe (5) et celui d'une augmentation progressive de la dose de statines pour atteindre un taux cible de cholestérol LDL compris entre 50 et 70 mg/dl (6). Dans les deux études, un effet thérapeutique statistiquement significatif a pu être démontré, mais la puissance statistique était insuffisante pour tirer des conclusions sur les effets indésirables et la tolérance. Une étude récente a cherché à clarifier ces points (7).

Résumé

Méthodologie

Revue systématique et méta-analyse à partir des données individuelles des patients.

Sources consultées

- PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, Société européenne de cardiologie, tctMD
- depuis le début jusqu'au 19 avril 2024.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : 1) RCTs, 2) au moins 1000 participants atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, 3) comparaison entre un traitement par statines à haute intensité et un traitement alternatif par statines, associé ou non à un médicament non statine, 4) suivi d'au moins 1 an avec des critères d'évaluation cardiovasculaires et 5) définition standardisée par des experts des critères d'évaluation cliniques
- critères d'exclusion : 1) études non-RCTs, 2) focus sur les participants intolérants aux statines, 3) traitement par statines à haute intensité dans le bras alternatif de l'étude, 4) axé sur l'effet additif d'un médicament non-statine sur une statine de même intensité et 5) études en cours
- inclusion finale de 2 RCTs :
    - l'étude ouverte RACING (5) : une statine à intensité modérée* associée à l'ézétimibe versus une dose fixe de statine à haute intensité* pendant 3 ans
    - l'étude ouverte LODESTAR (6) : atteinte d'un taux cible de cholestérol LDL compris entre 50 et 70 mg/dl par titrage d'une statine à haute intensité* (10 mg de rosuvastatine ou 20 mg d'atorvastatine) par rapport à une dose fixe de statine à haute intensité* (40 mg d'atorvastatine ou 20 mg de rosuvastatine) pendant 3 ans.

Population étudiée

- les 3780 participants à l'étude RACING présentaient au moins l'une des maladies cardiovasculaires athéroscléreuses suivantes : antécédents d'infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, revascularisation coronarienne, AVC ischémique, maladie artérielle périphérique
- 4400 participants à l'étude LODESTAR présentaient soit une cardiopathie coronarienne stable, soit un syndrome coronarien aigu
- les caractéristiques de base entre les deux populations étudiées présentaient des différences statistiquement significatives en termes d'âge moyen (63,8 et 65,1 ans), de sexe (25,2% et 27,9% de femmes), d'un BMI moyen (25,1 et 24,7 kg/m²), de la prévalence du diabète (37% et 33,4%), du prédiabète (44,4% et 38,5%), de l'insuffisance rénale chronique (10,4% et 7,2%), du tabagisme (16,9% et 13,7%), maladie vasculaire périphérique (3,6% et 1,8%), maladie coronarienne et concentrations de LDL et de HDL (respectivement 31,3 et 32,1 mg/dl et 13,0 et 11,5 mg/dl).

Mesure des résultats

- critère d'évaluation principal : critère composite comprenant la mortalité totale, l'infarctus du myocarde, l'AVC et la revascularisation coronarienne après 3 ans
- critères d'évaluation secondaires en termes d'efficacité : 1) critère composite de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'AVC et de revascularisation coronarienne, 2) critère composite de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'AVC, de revascularisation coronarienne et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 3) critère d'évaluation composite de la mortalité cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde et de l'AVC, 4) toutes les composantes individuelles des critères d'évaluation composites
- critères d'évaluation secondaires en matière de sécurité : 1) nouveau diagnostic de diabète, 2) initiation d'un traitement antidiabétique, 3) chirurgie de la cataracte, 4) arrêt ou réduction de la dose du traitement attribué en raison d'une intolérance et 5) élévation des transaminases ou de la créatine kinase dans le sang
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- pour le critère d'évaluation principal : aucune différence statistiquement significative entre la statine à haute intensité et les stratégies médicamenteuses alternatives
- pour les critères d'évaluation secondaires :
    - aucune différence statistiquement significative pour les 3 critères d'évaluation composites, ni pour l'ensemble des composantes individuelles (mortalité totale, mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, revascularisation coronarienne et hospitalisation pour insuffisance cardiaque)
    - dans les groupes sous traitements médicamenteux alternatifs, on a observé moins de nouveaux diagnostics de diabète (10,2% contre 11,9% ; p = 0,047), moins de mises sous antidiabétiques (6,5% contre 8,2% ; p = 0,02) et moins d'arrêts ou de réductions de dose en raison d'une intolérance au traitement (4,0% contre 6,7%, p < 0,001)
    - il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les opérations de la cataracte et l'augmentation des transaminases ou de la créatine kinase dans le sang.

Conclusion des auteurs

Les résultats de cette revue systématique et de cette méta-analyse basées sur les données individuelles des patients suggèrent que, par rapport à un traitement intensif aux statines, une stratégie alternative de réduction du cholestérol LDL a, après 3 ans, un effet comparable sur la mortalité ou les évènements cardiovasculaires chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, et ce, tout en s'accompagnant d'une baisse plus importante du cholestérol LDL et d'un risque moindre de développer un diabète et une intolérance.

Financement de l'étude

Sans plus de détails, des fonds destinés à un soutien administratif, technique et matériel sont mentionnés.

Conflits d'intérêts des auteurs

Seul l'auteur principal mentionne des honoraires de conférencier versés par plusieurs laboratoires pharmaceutiques**.**

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Les auteurs de cette revue systématique et méta-analyse chinoise n'ont retenu, parmi les 29 études éligibles, que deux RCTs chinoises répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion. Les critères de sélection étaient très stricts, mais la pertinence de certains critères d'inclusion, tels que « les études comptant au moins 1000 participants », n'est pas claire. Les chercheurs ont utilisé l'outil Cochrane Risk of Bias pour évaluer la qualité méthodologique de ces deux études. La randomisation s'est déroulée correctement dans les deux études, ce qui a réduit le risque de biais de sélection. Aucun biais n'a non plus pu être démontré en matière de données manquantes et de rapport sélectif. Comme il s'agit d'études ouvertes, il existe toutefois un risque réel de biais de performance et de biais de rapport. Le risque de biais de détection est toutefois faible pour les critères d'évaluation cardiovasculaires, car les critères d'évaluation cliniques « durs » pour l'affectation ont été strictement objectivés par un comité central indépendant qui ignorait la randomisation. Au cours de l'étude, des changements ont été apportés aux interventions initialement prévues. Ainsi, plusieurs participants du groupe recevant un traitement médicamenteux alternatif ont reçu des statines à haute intensité, et cette utilisation a progressivement augmenté, passant de 25,4% au début de l'étude à 31% après 3 ans. De même, les participants du groupe sous statines à haute intensité ont souvent reçu de l'ézétimibe, la proportion passant de 0,3% au début à 6,9% après 3 ans. Le traitement par statines à haute intensité a donc partiellement chevauché les stratégies thérapeutiques alternatives, ce dont il faut tenir compte lors de l'interprétation des résultats. Bien qu'il n'y ait pas eu d'hétérogénéité statistique pour le critère de jugement principal (I^2 = 0%), il

convient néanmoins de souligner une importante hétérogénéité clinique en termes de caractéristiques de base, de stratégies alternatives et de choix du type et de la dose des statines utilisées.

Évaluation des résultats
Cette méta-analyse n'a révélé aucune différence statistiquement significative dans la survenue d'un critère d'évaluation composite comprenant la mortalité totale, l'infarctus du myocarde, l'AVC et la revascularisation coronarienne entre deux stratégies visant à réduire le cholestérol LDL. La concentration moyenne de cholestérol LDL était toutefois statistiquement significativement plus faible avec la stratégie thérapeutique alternative qu'avec le traitement intensif par statines (64,8 (ET 19,0) contre 68,5 (ET 20,7) mg/dl ; $p < 0,001$). Il est possible qu'il y ait un manque de puissance en raison d'un chevauchement partiel des bras de l'étude (*voir ci-dessus*). En matière de sécurité, des différences statistiquement significatives ont toutefois été démontrées entre les deux stratégies : moins de nouveaux cas de diabète, moins de mise en place d'antidiabétiques en cas de diabète nouvellement diagnostiqué et moins d'arrêt et de réduction de la dose pour cause d'intolérance avec la stratégie thérapeutique alternative. La diminution des mises sous traitement antidiabétique dans le cadre de la stratégie thérapeutique alternative n'était statistiquement significative que dans l'étude de titrage, et non dans celle associant l'ézétimibe. S'agit-il d'une coïncidence ou faut-il approfondir cette question ?
L'extrapolation de cette étude chinoise, portant uniquement sur des sujets asiatiques, à la situation belge est problématique. L'étude se limitait en outre à la prévention secondaire. Le traitement combiné se limitait également à l'ajout d'ézétimibe à un traitement existant par statines. Une extrapolation à d'autres stratégies combinées n'est donc pas possible. Notons également qu'un suivi de 3 ans est plutôt limité pour évaluer correctement les effets à long terme des stratégies utilisées.

Que disent les guides de pratique clinique ?
Le guide NHG sur la prévention cardiovasculaire recommande, en cas de non-atteinte de la valeur cible du cholestérol LDL dans le cadre de la prévention secondaire après un syndrome coronarien, d'envisager une dose plus élevée de statine (si la dose maximale n'est pas encore atteinte) ou d'ajouter 10 mg d'ézétimibe au traitement par statine (8).

Conclusion de Minerva

Cette revue systématique et méta-analyse, qui s'appuie sur les données individuelles de patients issues de seulement deux études chinoises, montre qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative dans la prévention d'un critère d'évaluation composite comprenant la mortalité totale, d'infarctus du myocarde, d'AVC et de revascularisation coronarienne entre, d'une part, un traitement fixe par statines à haute intensité et, d'autre part, des stratégies alternatives telles que l'ajustement posologique des statines à haute intensité en fonction des valeurs cibles de cholestérol LDL et le traitement combiné avec l'ézétimibe. Le chevauchement partiel entre les deux stratégies complique l'interprétation des résultats. Les stratégies alternatives ont toutefois permis de réduire le nombre de cas de diabète et d'arrêts de traitement pour cause d'intolérance. En raison de l'hétérogénéité clinique, cette étude ne permet pas encore de déterminer clairement quelle combinaison de quelle statine (à faible, moyenne ou forte intensité) et à quelle dose avec 10 mg d'ézétimibe est optimale, ni comment le titrage d'une statine doit être effectué de manière optimale.

Références

1. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowerinig of LDL-cholesterol : a meta-analysis lowering of LSDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. Lancet 2010;376:1670-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
2. Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. BMJ 2021;374:n1537. DOI: 10.1136/bmj.n1537

3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Assessment of adverse effects attributed to statin therapy in product labels: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. Lancet 2026;407:689-703. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01578-8
4. Chevalier P. Associer de l'ézétimibe à la simvastatine post syndrome coronarien aigu ? MinervaF 2016;15(5):110-3. Une analyse de Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
5. Kim BK; Hong SJ, Lee YJ, et al; RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy vs high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease : a randomized, open-label, noninferiority trial. Lancet 2022;400:380-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00916-3
6. Hong SJ, Lee YL, Lee SJ, et al: LODESTAR Investigators. Treat-to-target or high-intensity statin in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. JAMA 2023;329:1078-87. DOI: 10.1001/jama.2023.2487
7. Lee Y, Hong B, Yun KH, et al. Alternative LDL cholesterol-lowering strategy vs high-intensity statins in atherosclerotic cardiovascular disease. A systematic review and individual patient data meta-analysis. JAMA Cardiol 2025;10:137-44. DOI: 10.1001/jamacardio.2024.3911
8. Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard (M84). Gepubliceerd: juni 2019. Laatste aanpassing: september 2024.

* Critères et exemples de statines à haute, moyenne et faible intensité selon l'American College of Cardiology :

	Haute intensité	Moyenne intensité	Faible intensité
Réduction du cholestérol LDL	≥ 50%	30-49%	<30%
	atorvastatine 40-80 mg rosuvastatine 20-40 mg	atorvastatine 10-20 mg rosuvastatine 5-10 mg simvastatine 20-40 mg pravastatine 40-80 mg	simvastatine 10 mg pravastatine 10-20 mg

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002. Epub 2013 Nov 12. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3024-3025. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 22;66(24):2812.