

Mots
clés :

DT2,
Statine,
Risque
Cardio-
vascu-
laire,
Préven-
tion

Faut-il prescrire des statines à tous les diabétiques ?

La question d'une prescription systématique de statines, même en l'absence d'hypercholestérolémie avérée, se pose chez les diabétiques comme chez les hypertendus. Chez ceux-ci, l'utilité dépend plus de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire (CV) que des seuls chiffres de lipides¹. Chez les diabétiques, le risque CV est augmenté, bien que leurs chiffres lipidiques soient similaires à ceux de la population générale². Quatre grands essais randomisés apportent des données sur ce point : trois concernaient des hypertendus avec des sous groupes importants de diabétiques, le plus récent ne concernait que des diabétiques². Ces quatre études apportent-elles une réponse à notre question ?

ALLHAT-LLT : réponse négative¹. Ce bras de l'essai ALLHAT comparait pravastatine (40 mg/j) vs soins usuels sur la mortalité toute cause et l'incidence d'infarctus mortels ou non. Les 10335 patients américains hypertendus inclus (âge moyen 66 ans), traités pour HTA, avaient une hypercholestérolémie modérée et au moins un autre facteur de risque CV, dont un diabète de type 2 pour 3638 patients. Après environ 5 ans de suivi, il n'y a pas eu de différence significative ni chez l'ensemble des patients ni chez les diabétiques, tant pour la mortalité que pour les événements CV. Le LDL cholestérol en fin d'étude était inférieur de 0,6 mmol/l dans le groupe statine.

ASCOT-LLA : réponse non significative¹. Ce bras de l'essai ASCOT comparait atorvastatine (10 mg/j) vs placebo sur la survenue d'événements coronariens, mortels ou non. Les 10305 patients, anglo-scandinaves hypertendus (âge moyen 63 ans) avaient une hypercholestérolémie modérée et au moins 3 facteurs de risque CV associés, mais pas d'antécédent coronarien. Parmi eux, 2532 avaient un diabète de type 2. Au bout de 3 ans, la réduction des événements coronariens et vasculaires cérébraux était significative dans le groupe atorvastatine pour l'ensemble des patients, mais pas dans le sous-groupe des diabétiques (3% d'événements vs 3,6% avec le placebo, NS). La différence de LDL cholestérol entre les deux groupes était de 1,02 mmol/l après 3 ans de suivi.

HPS : réponse positive³. HPS comparait simvastatine (40 mg/j) vs placebo sur l'incidence de maladies CV chez des patients ayant un cholestérol \leq au seuil d'intervention. Les 20536 anglais inclus (âge moyen 64 ans) avaient un cholestérol > 3,5 mmol/l et soit un antécédent de maladie CV, soit un diabète (5 963, analysés séparément) ou une hypertension. Le taux moyen de LDL cholestérol était de 3,2 mmol/l (1,32 g/l). Sur 5 ans, la simvastatine a significativement réduit la mortalité et les événements CV (25% en moyenne) chez l'ensemble des patients et chez les diabétiques (y compris les 2912 diabétiques sans antécédent CV à l'inclusion, ou ayant un LDL cholestérol initial < 3 mmol/l). En fin d'étude, le LDL cholestérol était de 2,3 vs 3,3 mmol/l.

CARDS : réponse positive⁴. CARDS comparait atorvastatine (10 mg/j) vs placebo sur l'incidence des événements CV chez 2838 anglais diabétiques de type 2 (âge moyen 62 ans) ayant par ailleurs une HTA, ou un tabagisme, ou une rétinopathie ou une albuminurie, mais n'ayant ni complication CV ni hypercholestérolémie (LDL cholestérol < 4,14 mmol/l). Après 4 ans, l'atorvastatine a réduit de 37% (IC 95% : -52 à -17, p=0.001) l'incidence annuelle des événements CV (83 (1,5%) vs 127 (2,5%)), même en cas de LDL < 3,1 mmol/l. La réduction des décès n'était pas significative. Le LDL a été réduit en moyenne de 1,2 mmol/l dans le groupe statine.

Comment analyser ces réponses discordantes ?

- la méthodologie même de ces essais peut être en cause. Des patients ont arrêté les statines dans le groupe statine, ou les ont ajoutées dans le groupe contrôle, principalement dans ALLHAT-LLT, ce qui a pu réduire les différences entre les groupes. Dans ASCOT-LLA, le bénéfice, significatif pour l'ensemble des patients, ne l'était plus pour les diabétiques, sans doute par manque de puissance statistique dans ce sous-groupe.

- les risques de base sont peu homogènes dans ces 4 essais. Même s'il s'agit de patients d'Europe du nord, au risque CV de base assez élevé, le niveau de risque est très variable. Il s'agit d'essais de prévention primaire chez des patients diabétiques (si l'on ne prend en considération dans l'essai HPS que les 2912 diabétiques sans antécédents CV). Pourtant, c'est bien du risque de base que dépend la réponse à notre question. Ainsi, dans l'exemple des diabétiques de HPS, le taux à 5 ans de premier événement CV dans le groupe placebo passait de 13% en l'absence d'antécédents CV à 36% en cas d'antécédents : traiter 1000 patients diabétiques pendant 5 ans évitait un accident CV sévère chez 45 patients sans antécédents CV, et chez 120 avec antécédents⁵.

Faut-il alors prescrire une statine à tous les diabétiques de type 2 ? « Pas si vite », répond l'éditorialiste du Lancet⁵. La prescription d'un médicament en prévention du risque CV doit prendre en compte le risque CV global et non les seuls chiffres de chaque facteur de risque considéré isolément. Le rapport bénéfice/risque est d'autant moins favorable que le niveau de risque est modéré (diabétiques de type 2 de moins de 40 ans ou sans autre facteur de risque, femmes préménopausées) : il faudrait en traiter beaucoup pour éviter un seul accident, au prix de plus nombreux effets délétères. Chez ces patients, les approches non médicamenteuses doivent être tentées avant toute prescription⁶. Chez les diabétiques avec autre facteur de risque, a fortiori en prévention secondaire, un élargissement des prescriptions est justifié.

Références :

- 1 -Faut-il prescrire des statines à tous les hypertendus ? Bibliomed 2003 ; 308.
- 2- Lindholm LH. Major benefits from cholesterol-lowering in patients with diabetes. Lancet 2003 ; 361 : 2000-1.
- 3 - Heart protection collaborative study. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo controlled trial. Lancet 2003 ; 361 : 5-16.
- 4- Colhoun MH et al. 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.
- 5- Collins R et al. Comments on the MRC/BHF Heart Protection Study. Lancet 2003 ; 362 : 744-5.
- 6- Garg A. Statines for all patients with type 2 diabetes : not to soon. Lancet 2004 ; 364 : 641-2.