

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude LIPS : prévention par la fluvastatine des accidents cardiaques après angioplastie coronaire percutanée

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'étude prospective contrôlée *versus* placebo LIPS ("Lescol Intervention Prevention Study") démontre l'effet protecteur cardio-vasculaire de la fluvastatine (80 mg/jour, Lescol Excel®) chez des patients coronariens (angor stable ou instable, ischémie silencieuse), sans hypercholestérolémie majeure (135 à 270 mg/dl), ayant subi avec succès une première angioplastie percutanée. Par rapport au groupe placebo (n = 833), le groupe fluvastatine (n = 844) montre une réduction de 22 % du risque relatif d'accidents cardiaques majeurs (risque relatif : 0,78; intervalle de confiance à 95 % : 0,64-0,95; p = 0,01) après une durée médiane de suivi de 3,9 ans. Cet effet est observé indépendamment du taux de cholestérol basal, de la présence d'un diabète ou de l'existence d'une maladie multivessel. Ces résultats suggèrent que la fluvastatine pourrait influencer favorablement le processus de resténose dans les suites d'une angioplastie coronaire, même en l'absence d'hypercholestérolémie importante.

La maladie coronaire reste la première cause de décès dans les pays industrialisés. Sa prise en charge a néanmoins fait des progrès remarquables au cours des deux dernières décennies, aussi bien dans sa prévention au long cours que dans son traitement à la phase aiguë. Ces progrès résultent de l'utilisation de médicaments de plus en plus puissants (antiagrégants, fibrinolytiques, hypocholestérolémiant, ...) et du recours à des techniques de revascularisation de plus en plus performantes (pontages aorto-coronaires, dilatation percutanée, mise en place de stents, ...). L'angioplastie transluminale percutanée, réalisée pour la première fois en 1977, a connu en quelque 25 années une expansion remarquable et de très nombreux patients coronariens ont pu en bénéficier. La resténose demeure cependant un problème majeur pouvant atteindre jusqu'à 60 % dans certaines études. Seulement 4/5 des patients suivis à 5 ans et 1/3 de ceux examinés après 10 ans resteraient indemnes d'accidents cardiaques majeurs (1). Diverses approches ont été proposées comme la mise en place de stents simples, de stents contenant du sirolimus ou encore un traitement par brachythérapie, qui permettent de réduire considérablement le risque de resténose, mais au prix d'un coût non négligeable. Diverses approches pharmacologiques ont également été essayées, avec des antiagrégants, des anticoagulants, des anti-inflamma-

THE LIPS STUDY : PREVENTION OF CARDIAC EVENTS FOLLOWING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

SUMMARY : The prospective placebo-controlled LIPS study ("Lescol Intervention Prevention Study") demonstrated a significant cardiovascular protection by fluvastatin in patients with coronary artery disease (stable or unstable angina, silent ischemia), without major hypercholesterolaemia (135-270 mg/dl) following successful completion of their first percutaneous coronary intervention. When compared to the placebo group (n = 833), the fluvastatin group (n = 844) showed a relative risk reduction by 22 % (relative risk : 0.78; 95 % confidence interval : 0.64-0.95; p = 0.01) of major adverse cardiac events after a median time of follow-up of 3.9 years. This effect is observed independently of baseline total cholesterol, of the presence of diabetes mellitus or the existence of multivessel disease. These results suggest that fluvastatin may favorably influence the restenosis process after percutaneous coronary intervention, even in the absence of severe hypercholesterolaemia.

KEYWORDS : *Coronary heart disease - Death - Fluvastatin - Hypercholesterolaemia - Myocardial infarction - Percutaneous angioplasty*

toires, des antimitotiques, etc, hélas sans grand succès à long terme jusqu'à présent (1).

Nous résumons ici les résultats de l'étude LIPS ("Lescol Intervention Prevention Study") qui viennent d'être publiés dans le JAMA du 26 juin 2002 (2). Cette étude a pour but d'analyser si la prescription de fluvastatine permet d'améliorer significativement l'incidence des accidents coronariens majeurs après une première angioplastie percutanée. Elle a eu recours à une nouvelle forme galénique à libération prolongée de fluvastatine dosée à 80 mg (Lescol Excel®) (3). La fluvastatine est un agent hypocholestérolémiant bien connu, sans doute moins puissante mg par mg que les autres statines (ce qui a amené à la commercialisation de cette nouvelle forme plus dosée), mais dotée d'un profil de sécurité intéressant en raison de ses propriétés pharmacocinétiques (4-6).

ETUDE LIPS

L'étude LIPS est une étude prospective contrôlée comparant l'efficacité de la fluvastatine (80 mg/jour) à un placebo dans la prévention des accidents cardiaques majeurs chez des patients coronariens présentant un angor stable, un angor instable ou une ischémie silencieuse ayant subi avec succès une première manœuvre d'angioplastie coronaire percutanée. Elle a été

(1) Chargé de Cours, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

réalisée dans 57 centres parmi 10 pays, dont la Belgique. Au total, 1677 patients âgés de 18 à 80 ans (médiane de 60 ans), avec un taux de cholestérol total compris entre 135 et 270 mg/dl (médiane de 200 mg/dl avec un LDL à 131 mg/dl et un HDL à 38 mg/dl) et des concentrations de triglycérides < 400 mg/dl (médiane de 160 mg/dl), ont été randomisés en deux groupes, l'un traité par fluvastatine 80 mg (n = 844), l'autre traité par placebo (n = 833). Les caractéristiques anthropométriques, cliniques, coronarographiques, biologiques et pharmacologiques des deux groupes sont comparables à l'inclusion dans l'étude.

L'intervalle entre la manoeuvre de revascularisation (angioplastie simple dans 36 %, mise en place d'un stent dans 64 % des cas) et la première administration du médicament a été de 2 jours et la durée médiane de suivi a été de 3,9 années. Le critère d'évaluation principal choisi, composite, consiste dans la survenue d'un accident cardiaque majeur, défini par un décès d'origine cardiaque, un infarctus non mortel ou une procédure de revascularisation myocardique. Le traitement par fluvastatine a entraîné une réduction du taux de cholestérol total de 27 % par rapport au placebo tout au long du suivi et une diminution des concentrations des triglycérides de 14 à 22 %. La durée de survie sans accident cardiaque majeur a été significativement plus longue sous fluvastatine que sous placebo ($p = 0,01$). Plus précisément, 181 des 844 patients traités par fluvastatine (21,4 %) ont présenté au moins un événement par comparaison à 222 des 833 patients ayant reçu le placebo (26,7 %), soit une réduction du risque absolu de 5,3 %. Le risque relatif (RR) est donc de 0,78 avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,64 à 0,95 ($p = 0,01$). Ces résultats suggèrent que traiter 19 patients de ce type par fluvastatine pendant 4 ans permet d'éviter un accident cardiaque majeur, fatal ou non (nombre de sujets à traiter ou NNT = 19; 95 % IC : 11-82). Cet effet favorable est indépendant des taux de cholestérol total de base : ainsi, le RR est de 0,76 (95 % IC 0,56-1,04) chez les patients avec une cholestérolémie supérieure à la valeur médiane (200 mg/dl) alors qu'il est de 0,77 (95 % IC : 0,57-1,02) chez les patients avec une cholestérolémie inférieure à cette valeur. Une analyse par sous-groupes démontre que l'effet de protection est également présent, voire d'amplitude encore plus marquée, chez les patients diabétiques (n = 202; RR = 0,53; 95 % CI : 0,29-0,97; $p = 0,04$) et chez les patients avec une maladie multitraonculaire (n = 614; RR = 0,66; 95 % CI : 0,48-0,91; $p = 0,01$).

Le traitement par fluvastatine a été bien toléré. Aucun cas d'élévation des taux de créatine phosphokinase (CPK) à des valeurs au-dessus de 10 fois la norme supérieure, ni de rhabdomyolyse n'a été rapporté.

DISCUSSION

Compte tenu de la forte prévalence de la maladie coronarienne et de l'importance prise par l'angioplastie coronarienne percutanée, la prévention des resténoses et des accidents cardiaques après cette manoeuvre de revascularisation représente un important problème de santé publique (1). Divers facteurs de risque de resténose ont été individualisés, comme l'âge supérieur à 60 ans, la présence d'un diabète sucré, le tabagisme, l'angine de poitrine de classe IV, ou les dyslipidémies, outre diverses caractéristiques vasculaires bien connues des spécialistes de la coronarographie (1). Conceptuellement, la resténose peut être considérée comme une forme de cicatrisation excessive d'une lésion localisée, conduisant à une hyperplasie intimale.

Plusieurs agents pharmacologiques ont été testés de façon empirique dans l'espoir de prévenir ce mécanisme de resténose. L'héparine et les antiagrégants plaquettaires (inhibiteurs des prostaglandines, plus récemment antagonistes des récepteurs GPIIb/GPIIIa), réduisent le risque de thrombose aiguë survenant précocement après la manoeuvre d'angioplastie, mais se sont révélés décevants pour prévenir la resténose tardive. Les antagonistes calciques ne se sont pas montrés plus efficaces.

Les dyslipidémies représentent un trouble métabolique qui joue un rôle important dans la prolifération cellulaire, amenant à l'initiation et à la progression de l'athérosclérose. En plus de leurs effets spécifiques sur le profil lipidique (essentiellement une diminution des taux de cholestérol total et LDL), les statines ont des effets pléiotropes qui peuvent modifier directement la pathophysiologie de la paroi artérielle (6). Les effets extralipidiques des statines peuvent conduire à stabiliser la plaque athéromateuse, à améliorer la fonction endothéliale et à prévenir, voire faire régresser, l'athérosclérose. Les résultats des grandes études de prévention secondaire avec la simvastatine (4S) et avec la pravastatine (CARE, LIPID) et de prévention primaire avec la pravastatine (WOSCOPS) ont déjà fait l'objet d'une description dans la revue (7, 8). L'atorvastatine à la dose de 80 mg/jour a apporté la preuve de son efficacité dans des études particulières, comme l'étude AVERT dans l'angor stable en comparaison avec l'an-

gioplastie (9) et l'étude MIRACL dans les 16 semaines suivant un accident coronarien aigu (angor instable ou infarctus sans onde Q) (10). Enfin, la fluvastatine a également démontré son efficacité à la dose de 40 mg/jour sur le processus d'athérosclérose dans une étude angiographique de 2,5 ans, l'étude LCAS (11).

Les trois statines les plus étudiées, à savoir la simvastatine, la pravastatine et l'atorvastatine, n'ont pas été évaluées pour leur efficacité à prévenir la resténose et à diminuer l'incidence des accidents cardio-vasculaires après angioplastie. La première statine testée dans cette indication a été la lovastatine (commercialisée aux Etats-Unis, mais pas en Belgique). Cette étude angiographique pilote comprenant 400 patients n'a pas permis de montrer un effet bénéfique de la lovastatine sur l'incidence de resténose (12). Il est possible que ces résultats négatifs s'expliquent par un effectif insuffisant ou encore par une efficacité moindre de la lovastatine 20 mg. Une première étude réalisée avec la fluvastatine (étude FLARE) a montré que cette statine, administrée à la dose de 2 x 40 mg par jour dès 2 à 4 semaines avant une angioplastie (sans stent) et poursuivie au long cours, ne permet pas de prévenir le processus de resténose tel qu'il peut être apprécié par une nouvelle angiographie réalisée 26 semaines plus tard (13). Par ailleurs, ce traitement n'a pas influencé significativement le critère principal d'évaluation clinique composite de l'étude, comprenant les décès, les infarctus du myocarde et les manoeuvres de revascularisation, après 40 semaines de suivi (22,4 % *versus* 23,3 %, $p = 0,74$, NS). Cependant, dans l'étude FLARE, la fluvastatine a permis de réduire l'incidence de décès et d'infarctus du myocarde dans les 40 semaines suivant l'angioplastie par rapport à un traitement par placebo (1,4 % *versus* 4,0 %, $p = 0,025$). Les auteurs concluaient que cette dernière observation devait être confirmée par un nouvel essai.

L'objectif fixé est à présent atteint avec l'étude LIPS (2), testant la nouvelle forme galénique de fluvastatine dosée à 80 mg en une seule prise par jour (3). Il faut par ailleurs signaler que la diminution significative de 22 % du risque relatif d'accidents cardiaques majeurs sous fluvastatine par comparaison au placebo dans cette étude est sans doute sous-estimée. En effet, il faut tenir compte du fait qu'en fin d'étude, 24 % des patients dans le groupe placebo *versus* 10,7 % des patients dans le groupe fluvastatine avaient été placés sous un autre traitement hypolipidémiant (pour des raisons éthiques, l'étude étant menée en double aveugle) et que 19,3 % des patients sous fluvastatine ont fait preuve

d'une mauvaise observance thérapeutique, valeur comparable à celle rapportée dans d'autres essais thérapeutiques sous hypolipidémiants (14). Ainsi, la différence réelle entre les patients ayant pris régulièrement leur traitement par fluvastatine et ceux n'ayant reçu aucun médicament hypocholestérolémiant devrait-elle encore être plus importante que celle de 22 % rapportée.

Une conclusion essentielle de l'étude LIPS est que l'effet de protection observé est comparable chez les sujets avec un taux de cholestérol total inférieur ou supérieur à 200 mg/dl et une concentration de cholestérol LDL inférieure ou supérieure à 130 mg/dl. Ces constatations sont en accord avec les observations récentes de la grande étude prospective anglaise, la Heart Protection Study, réalisée avec la simvastatine 40 mg/jour chez environ 20.000 patients à haut risque coronarien (15). L'étude LIPS apporte donc un argument supplémentaire pour placer tout patient coronarien sous statine, quel que soit son taux de cholestérol initial (8).

CONCLUSIONS

L'essai clinique LIPS est la première étude à démontrer qu'un traitement par une nouvelle forme galénique de fluvastatine, à la dose de 80 mg par jour, chez des sujets ayant subi une première angioplastie coronarienne (avec ou sans stent) réduit le risque des accidents cardiaques majeurs de 22 % après un suivi de quelque 4 années, et ce, indépendamment du taux de cholestérol initial. Ces résultats plaident pour un traitement précoce par fluvastatine chez les patients coronariens ayant subi une angioplastie, même s'ils ne présentent pas d'hypercholestérolémie marquée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sopko G.— Preventing cardiac events and restenosis after percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2002, **287**, 3259-3261.
2. Serruys PWJC, de Feyter P, Macaya C, et al for the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators.— Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **287**, 3215-3222.
3. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto X, et al.— Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system : a pooled analysis. *Clin Ther*, 2001, **23**, 177-192.
4. Plosker GL, Wagstaff AJ.— Fluvastatin. A review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolaemia. *Drugs*, 1996, **51**, 433-459.

5. Scheen AJ.— Le médicament du mois. La fluvastatine (Lescol®). *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 442-444.
6. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al.— New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther*, 1999, **84**, 413-428.
7. Scheen AJ.— Les statines. Du récepteur LDL à la protection cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 95-99.
8. Scheen AJ.— Le risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie : d'un continuum à la notion de normalité, de seuil d'intervention et d'objectif thérapeutique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 17-21.
9. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al.— Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 70-76.
10. Scheen AJ.— L'étude "MIRACL" ou "Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering". *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 1064-1066.
11. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al for the LCAS Investigators.— Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). *Am J Cardiol*, 1997, **80**, 278-286.
12. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, et al.— Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1994, **331**, 1331-1337.
13. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, et al on behalf of the FLARE study group.— A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty. Final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J*, 1999, **20**, 58-69.
14. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
15. Heart Protection Study Collaborative Group.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 7-22.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.