

## Outils

L'objectif de cette « revue systématique » Cochrane (une méta-analyse en fait) était d'évaluer les effets « à la fois négatifs et bénéfiques d'un traitement par statine chez les sujets indemnes de maladie coronarienne » [1]. Les auteurs ont analysé 14 essais randomisés avec au moins un an de traitement et six mois de suivi, et n'ayant inclus que 10 % au plus de patients avec maladie coronarienne. Dans certains de ces essais avaient été inclus des patients avec une sténose carotidienne ou un diabète. Au total ces essais avaient inclus 34 272 participants. La mortalité toute cause est réduite par les statines (RR = 0,83, IC 95 % : 0,73-0,95). Les autres types d'événements considérés étaient aussi statistiquement réduits sous statines : les événements coronariens fatals ou non, les revascularisations. Aucun surcroît d'effets indésirables n'a été mis en évidence. Les auteurs concluent cependant que les arguments en faveur d'un traitement coût-efficace sont limités et que les statines ne doivent être prescrites en prévention primaire chez les sujets à bas risque qu'avec beaucoup de retenue.

# Statines et prévention primaire du risque cardiovasculaire

## Une lecture critique de la revue systématique Cochrane

### Lecture critique<sup>1</sup>

#### *Lire ou ne pas lire ?*

La question de l'efficacité des statines en prévention primaire ne peut qu'intéresser. Comme c'est une méta-analyse et qu'elle provient de la Collaboration Cochrane, nous devons lire.

#### *L'information peut-elle être utile pour le prescripteur ?*

À l'évidence.

#### *L'étude est-elle fiable ?*

La méta-analyse est plutôt bien menée. Mais il y a des critiques.

1. Nous utilisons pour guider un premier survol de cette publication les têtes de chapitre de la grille de lecture publiée dans *Médecine* entre mars 2007 et janvier 2008 (articles disponibles gratuitement sur [www.revue-medecine.com](http://www.revue-medecine.com)), bien qu'elle ait été conçue pour les essais cliniques et non les méta-analyses.

#### *La différence envisagée dans l'analyse mesure-t-elle l'effet du traitement ?*

Oui, les divers critères ne sont pas de fiabilité identique mais sur la mortalité toute cause qui est, d'une part, le critère résumant tout (effets favorables et effets néfastes) et, d'autre part, peu sujet à erreur, le résultat est significatif (RR = 0,83 ; 0,73-0,95).

#### *La différence observée est-elle due au hasard ?*

Bien peu de chance.

#### *La différence est-elle cliniquement significative ?*

Ah, voilà probablement le hic. Ce qui explique l'apparente discordance entre les résultats et la conclusion des auteurs. Cette discordance et la signification clinique des résultats vont nous conduire à une réflexion sur l'efficacité.

### Le résultat est-il cohérent ?

Oui, aussi bien avec d'autres méta-analyses des statines en prévention primaire (mais elles portaient peu ou prou des mêmes essais<sup>2</sup>) ou en prévention secondaire.

### Le résultat peut-il être mis en pratique ?

Bien sûr, après avoir réfléchi à l'efficacité...

## Quelques difficultés de cet exercice nécessaire

La méta-analyse, est un exercice nécessaire dès qu'existe plus d'un essai du même traitement dans la même maladie. Mais elle se heurte presque toujours à des difficultés qui sont particulièrement prononcées dans le cas qui nous intéresse. Non pas tant du fait des médicaments, car les statines constituent une classe assez homogène, que du fait de la situation pathologique concernée, ou plus exactement des situations pathologiques.

### Qu'est-ce que la situation de prévention primaire ?

S'agit-il d'une absence de facteurs de risque ou simplement d'une absence d'antécédents cardiovasculaires ? Un diabète sans complication entre-t-il dans la prévention primaire ? Et une insuffisance rénale ?

Ces incertitudes se répercutent sur les critères d'inclusion des essais qualifiés d'essais de prévention primaire. On pourra voir un essai sélectionnant des sujets hypercholestérolémiques dont certains ont déjà présenté un événement coronarien.

### Choix et fiabilité des critères

La mortalité toutes causes présente comme critère d'efficacité des interventions de prévention des maladies cardiovasculaires les avantages suivants :

1. Elle constitue l'objectif thérapeutique prioritaire (quoique non absolu) en décision médicale individuelle et en santé publique.
2. Il s'agit d'un critère intégratif, résumant les effets attendus se traduisant par un allongement de la survie et les effets néfastes mortels. Dans le cas des statines, de par leur pharmacologie et de la physiopathologie des accidents liés à l'athérosclérose et au risque cardiovasculaire, les effets attendus sont une réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Des effets néfastes graves pouvant conduire au décès ont été évoqués avec ces substances : myolyses et cancers.

2. Deux méta-analyses visant à répondre à la même question peuvent sélectionner des essais ne se recoupant qu'en partie par le fait de critères de sélection différents. Nous pouvons par exemple relire la méta-analyse canadienne dont nous avons publié la traduction française dans *Médecine*, dont les auteurs avaient des critères de sélection d'articles « prévention primaire » plus sélectifs que ceux retenus par la revue *Cochrane* [2].

3. Son diagnostic est à peu près dépourvu de biais ou d'incertitude, ce qui n'est le cas pour les critères de morbidité ou les causes spécifiques de décès, dont les définitions dans le domaine cardiovasculaire varient dans le temps et dans l'espace et dont les processus de validation dans les essais ne sont ni standardisés ni exempts de cause de biais.

4. Elle est presque constamment renseignée dans les comptes-rendus d'essais cliniques même à critère primaire biologique. Alors que les autres critères jugés plus spécifiques ne sont documentés au mieux que dans 50 % des essais.

## Pourquoi des résultats et des interprétations différents selon les méta-analyses ?

À titre d'exemple, voir le *tableau 1*. Pour la mortalité toute cause, les résultats vont de non significatif à  $p < 0,0001$ , d'un risque relatif à 0,83 à une efficacité bien moindre de 0,92. Pourquoi ces différences ? D'abord les nombres d'essais inclus sont variables, les plus récentes publications collectant plus d'études. Mais ce n'est pas systématique : ainsi Thavendirathan en 2006 travaille sur sept essais alors que Ward l'année suivante n'en retient que trois. Interviennent deux autres facteurs mentionnés plus haut : les critères de sélection des essais et la difficulté de s'assurer que les essais ont réellement inclus des patients en situation de prévention primaire ou en prévention secondaire, liée à la difficulté de distinguer sans ambiguïté les deux situations. Ward distingue même les essais de prévention primaire cardiovasculaire des essais de prévention primaire coronarienne, sans que l'on saisisse bien la nuance.

## Efficacité « significative » : combien de décès en moins ?

Poser ainsi la question indique que la réponse ne peut être que celle du bénéfice pour le patient : il faut donc passer de la **significativité statistique** à la **significativité clinique**.

Dans le cas des statines, il est possible d'y répondre avec une approximation acceptable. Les chiffres du *tableau 2* l'illustrent.

Remarquons d'abord que, **comme pour toute action de prévention peu ciblée, le bénéfice individuel des statines est assez modeste**.

Seconde remarque qui nous met sur la piste de l'explication de la discordance apparente entre la conclusion des auteurs et leurs résultats : **le bénéfice attendu d'une prescription de statines diminue avec le risque de décès du patient**. Il est divisé par deux lorsque le risque est divisé par deux, divisé par cinq lorsque le risque est divisé par cinq.

**En prévention primaire le risque moyen des patients est plus faible qu'en prévention secondaire. Donc le bénéfice moyen sera plus faible. Et chez certains patients tellement faibles qu'on peut se demander si le jeu en vaut la chandelle !**

Tableau 1. Quelques méta-analyses des essais de prévention cardiovasculaire par statines

Premier auteur	Année de publication	Particularités	Critère(s)	Résultats
Ebrahim	1999	Prévention primaire et secondaire	Mort totale, événements coronariens, mortalité cardiovasculaire, AVC non fatal	Pas de résultat significatif pour la mort totale en prévention primaire
Vreecer	2003	Prévention primaire et secondaire	Mort totale, événements coronariens, mortalité cardiovasculaire, AVC non fatal	Pas de distinction entre prévention primaire et secondaire. Globalement la mort totale est réduite : risque relatif : 0,85 (p < 0,0001).
NICE	2006	Prévention primaire et secondaire. Pour la prévention primaire, 2 essais et 3 sous-groupes d'autres essais avaient inclus des sujets sans signe clinique de maladie ischémique, quatre essais et 3 sous-groupes d'autres essais avaient inclus des sujets sans antécédents coronariens	Mort totale et les autres événements, y compris les AVC	Le risque relatif pour la mortalité totale est à 0,83 (p < 0,05). Il est également significatif pour les IDM fatals, les IDM non fatals et l'angor stable. Mais pas pour les autres critères. Pas de différence entre prévention primaire et prévention secondaire.
Thavendiranthan	2006	Prévention primaire (90 % des patients inclus n'avaient pas d'antécédents cardiovasculaires). 7 essais	Mort totale, événements cardiovasculaires, AVC...	Pas de réduction significative de la mort totale : risque relatif : 0,92 (p = 0,09)
Ward	2007	Prévention primaire et secondaire. Pour la prévention primaire, inclusion des sous-groupes d'essais ayant inclus les deux types de population	Mort totale (3 essais pour la prévention primaire) et accidents coronariens non fatals	Risque relatif pour la mort totale : 0,83 (p < 0,05) Pour la mortalité cardiovasculaire : non significatif
Mills	2008	Au moins 12 mois ; prévention primaire. 20 essais	Mort totale (19 essais), IDM (17 essais), mort cardiovasculaire (18 essais),	Mort totale : RR = 0,87 (p = 0,03) Mort cardiovasculaire : RR = 0,89 IDM : RR = 0,77
Brugts	2009	MA des essais de prévention primaire et des essais comportant au moins 80 % de sujets sans antécédents de maladie cardiovasculaire ou rapportant indépendamment les sous ?groupes de prévention primaire. Au moins un an de suivi et 50 événements	Mortalité toutes causes (9 essais), événements cardiovasculaires (9 essais), coronariens (8 essais)	Risque relatif pour la mortalité : 0,88. Pas d'hétérogénéité pour l'âge, le sexe, la mention d'un diabète

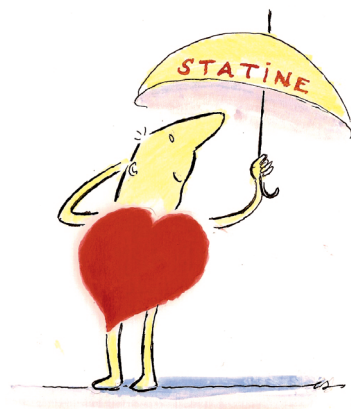


Tableau 2. Bénéfice attendu/risque de décès

Risque de décès du patient	1,00 %	0,50 %	0,10 %
Bénéfice moyen prédit pour ce patient	0,099 %	0,050 %	0,010 %
Bénéfice maximum prédit pour ce patient	0,128 %	0,064 %	0,013 %
Bénéfice minimum prédit pour ce patient	0,070 %	0,035 %	0,007 %

Voilà pourquoi les auteurs de la méta-analyse, tout en reconnaissant la capacité des statines à réduire la mortalité dans cette situation de 17 % [100 × (1-RR)] n'en recommandent pas un usage large.

## Prévention primaire et secondaire : pas de solution de continuité

... ce qui compte c'est bien le risque « spontané » des patients.

Il n'y a pas de différence entre la situation de prévention primaire et celle de prévention secondaire en termes d'efficacité des statines sur la mortalité toute cause. Cela ressort du tableau 1 et a été confirmé par une méta-analyse plus récente commandée par la HAS [3] : les risque relatifs sont,

### Références :

1. Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub4.
2. Wright JM, Bernard M, Bassett KL. Statines et prévention primaire du risque cardiovasculaire : mise à jour des données 2010. Médecine. 2010;6:399-404.

### Statins for the primary prevention of cardiovascular disease

The objective of this "systematic review" Cochrane (actually a meta-analysis) was to evaluate the effects "both adverse and beneficial of a treatment with statins in patients free of coronary disease". The authors analyzed 14 randomized trials with at least one year of treatment and a six month follow-up, and that included having more than 10% of patients with coronary artery disease. In some of these trials were included patients with carotid artery stenosis or diabetes. In total, these trials had included 34,272 participants. All-cause mortality is reduced by statins (RR = 0.83, 95% CI: 0.73-0.95). Other types of events were regarded as statistically reduced by statins: fatal coronary events or not, revascularization. No additional adverse effects have been highlighted. However, the authors conclude that the arguments in favor of a cost-effective treatment are limited, and that statins should be prescribed for primary prevention in patients at low risk, but only with great restraint.

Key words: metaanalysis, primary prevention, rate, death

pour respectivement la prévention primaire et la prévention secondaire, à 0,90 et 0,89 (dans cette méta-analyse 91 essais avaient pris en compte au total).

Continuons notre analyse. Dans la figure 1 ci-dessous les essais statines contre placebo ou rien sont disposés sur deux axes : en abscisse le risque dans le groupe contrôlé (risque spontané), en ordonnée le risque dans le groupe traité. Les essais de prévention primaire ou secondaire ne sont pas distingués.

La droite continue résume la position des points figurant les essais (la taille des « points » est fonction de l'effectif des essais). Elle est située en dessous de la droite représentative de l'égalité des risques, ou droite d'inefficacité (en pointillé). Cette droite ne présente aucun accident pouvant permettre de distinguer les deux situations de prévention en termes d'efficacité des statines. En revanche, nous constatons que le bénéfice absolu, différence entre abscisse et ordonnée, augmente avec le risque spontané. La décision doit bien reposer sur une analyse du risque du patient (ici le risque de décès).

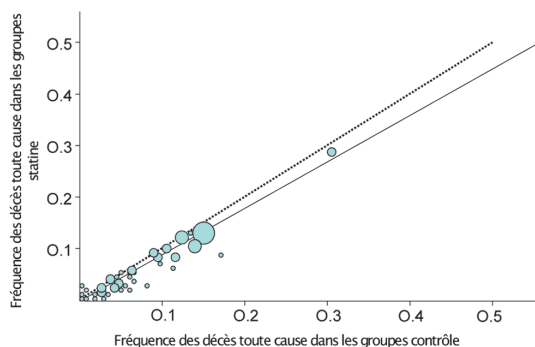


Figure 1. Données de mortalité statines vs placebo.

## Conclusion

Les statines réduisent la mortalité totale chez les patients en situation de prévention primaire comme chez ceux très clairement en situation de prévention secondaire. Mais ce n'est pas cette dichotomie assez artificielle qu'il faut prendre en compte pour décider ou non de prescrire une statine, c'est l'importance du bénéfice que le patient peut en attendre. Et celle-ci s'approche en pratique par l'évaluation de son risque cardiovasculaire.

Conflicts d'intérêts : aucun