

## Les médicaments « quelques années plus tard »

Cet article a été publié en anglais dans le numéro 77 (mars-avril 2010) de la *Therapeutics letter*<sup>2</sup>, publication indépendante du département de pharmacologie et thérapeutique de l'Université de Colombie britannique (Canada), sous le titre : *Do statins have a role in primary prevention? An update*. Cette fois encore, la conclusion des auteurs canadiens est formelle : « *l'utilisation de statines en prévention primaire n'a pas montré de bénéfices de santé avérés en population générale. Une prescription faite dans ce contexte est un mésusage des ressources limitées qu'il est souhaitable de consacrer à la santé* ». Nul doute que cette conclusion drastique provoque quelques réactions...

Comme pour tous les exemplaires de la *Therapeutics letter*, cette synthèse a fait l'objet de la relecture de 45 experts du sujet et généralistes afin de corriger d'éventuelles incohérences et de vérifier que l'information – fond et forme – correspondait bien à l'approche clinique du problème.

# Statines et prévention primaire du risque cardiovasculaire

## Une méta-analyse des données disponibles en 2010

La conclusion en 2003 de la *Therapeutics letter* n° 48 [1] que « *les statines n'avaient pas démontré de bénéfices pour la santé globale dans les essais de prévention primaire* » était basée sur l'analyse des cinq essais contrôlés randomisés publiés à ce moment [8-12]. Il y a eu depuis d'autres essais randomisés. Cinq revues systématiques de ces essais [2-6] conçues pour répondre à cette incertitude ont été

publiées depuis 2003. Malheureusement, elles ne répondent pas davantage à la question : « *les avantages des statines l'emportent-ils sur les inconvénients chez des personnes n'ayant pas de pathologie vasculaire occlusive avérée ?* ». Cette question est pourtant extrêmement importante à la fois pour les patients, les médecins et le bon usage des ressources de santé.

La *Collaboration Cochrane* est considérée comme l'étalon-or des revues systématiques. Un de ses principes fondamentaux est d'éviter tout doublon inutile : tout chercheur indépendant suivant une méthodologie appropriée devrait inclure les mêmes études, extraire les mêmes données et parvenir aux mêmes interprétations et conclusions. La méta-analyse est mise à jour au fur et à mesure de la publication des nouveaux essais.

Les 5 revues systématiques publiées [2-6], dont aucune n'est une revue *Cochrane*, divergent pour

1. Traduction-adaptation JP Vallée, rédacteur en chef de *Médecine*, avec la permission de JM Wright, co-auteur et éditeur de la *Therapeutics letter*.

2. La *Therapeutics letter* s'appuie sur l'analyse critique des données factuelles issues en priorité des essais contrôlés, donc à des patients semblables à ceux qui ont été inclus dans les essais, ce qui ne permet pas nécessairement de les extrapoler à d'autres patients. *Therapeutics Initiative* a le soutien financier du ministère de la santé de Colombie britannique. La *Therapeutics letter* est en accès libre et gratuit sur [www.ti.ubc.ca](http://www.ti.ubc.ca)

James M. Wright  
M. Bernard  
Ken L. Bassett<sup>1</sup>  
University of British  
Columbia

**Mots clés :**  
méta-analyse,  
morbidité, mortalité,  
statine

DOI : 10.1684/med.2010.0614

l'inclusion des essais, le résumé des estimations d'effet, les conclusions et les conflits d'intérêts déclarés des auteurs (*tableau 1*). Deux de ces revues rapportent une diminution de la

mortalité totale, tandis que 3, incluant les essais les plus récents, concluent que la mortalité n'est pas diminuée par les statines dans ce contexte.

**Tableau 1. Méta-analyses publiées.**

Année	Nombre d'essais inclus	Mortalité totale RR (IC 95 %)	Taux total d'événements cardio-vasculaires RR (IC 95 %)	Conclusions	Conflits d'intérêts déclarés
2006 [7]	7 [8-14]	<b>0,92</b> (0,84-1,01)	<b>0,71</b> (0,60-0,83)	Mortalité inchangée	4 auteurs/4 : pas de conflit déclaré
2007 [8]	8 [8-14, 17]	<b>0,95</b> (0,89-1,01)	<b>0,77</b> (0,71-0,83)	Mortalité inchangée	1 auteur : pas de conflit déclaré 1 auteur consultant Pfizer
2008 [9]	20 [8-12, 14-18, 20-29]	<b>0,93</b> (0,87-0,99)	<b>0,77</b> (0,63-0,95)	Réduction significative de mortalité	6 auteurs/6 : pas de déclaration
2009 [10]	10 [8-14, 17-19]	<b>0,88</b> (0,81-0,96)	<b>0,70</b> (0,61-0,81)	Réduction significative de mortalité	6 auteurs/12 : conflit d'intérêt financier
2010 [11]	11 [8-12, 14-19]	<b>0,91</b> (0,83-1,01)	NR*	Mortalité inchangée	5 auteurs/7 : conflit d'intérêt financier

NR : non rapporté.

## Comment expliquer les variations du risque relatif ?

En partie, cela est dû à la date de réalisation des méta-analyses et de disponibilité des essais pour l'inclusion.

La méta-analyse de 2006 [2] n'avait pas accès à 3 des essais [17-19].

La méta-analyse de 2007 [3] n'avait pas accès à 2 des essais [18, 19].

La méta-analyse de 2008 [4] n'a pas inclus 2 essais [13, 19] mais 10 autres [20-29] qui ne figurent dans aucune des autres études.

Les méta-analyses de 2009 et 2010 [5, 6] avaient accès aux mêmes essais et montraient de très faibles différences entre les essais inclus (*tableau 1*). La raison de la variation des données de mortalité globale entre les méta-analyses de 2009 et 2010 est que les auteurs de la publication de 2010 ont interrogé et obtenu des détails complémentaires des auteurs des essais, ce qui a permis l'exclusion de 3 659 patients qui étaient en fait en situation de prévention secondaire dans 4 grands essais [8, 10-12].

## Pourquoi une nouvelle méta-analyse est-elle nécessaire ?

Les différences d'interprétation des données et les conclusions qui en découlent dans ces méta-analyses qui n'ont pas le label *Cochrane* sont source de confusion pour les

cliniciens. La méthodologie *Cochrane* peut y remédier, notamment en utilisant les outils de reconnaissance et d'exclusion des biais de la collaboration *Cochrane*. C'est pourquoi nous avons effectué un nouvel examen systématique commençant par les 22 essais randomisés inclus dans au moins un de ces 5 revues systématiques. Nous avons exclu les 10 essais [20-29] inclus dans la seule méta-analyse de 2008 parce que les patients étudiés étaient pour la plupart ou en totalité des patients atteints de pathologie vasculaire occlusive au début des essais. Nous avons inclus les 12 autres essais [8-19] qui publiaient des données sur au moins un des 3 résultats que nous jugions les moins sujets à biais et les plus significatifs pour les patients : la mortalité toutes causes, le taux de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave et le taux de patients ayant eu au moins un événement cardiaque coronaire grave. La mortalité toutes causes est un événement majeur pour laquelle nous avons utilisé les données les plus exactes de la méta-analyse de 2010. Le total des événements indésirables graves regroupe la mortalité toutes causes et l'ensemble des morbidités graves. Le total des événements coronariens majeurs (infarctus du myocarde non fatals et décès par maladie coronarienne) est le résultat spécifiquement réduit par les statines et moins sujet à des biais que d'autres événements cardiovasculaires tels que les revascularisations et les AVC.

## Résultats

Les 12 essais inclus rapportent le total des événements coronariens majeurs ; 11 la mortalité toutes causes et 6 les événements indésirables graves (*figures 1 à 6*). Notre méta-analyse montre que la réduction de la mortalité et des

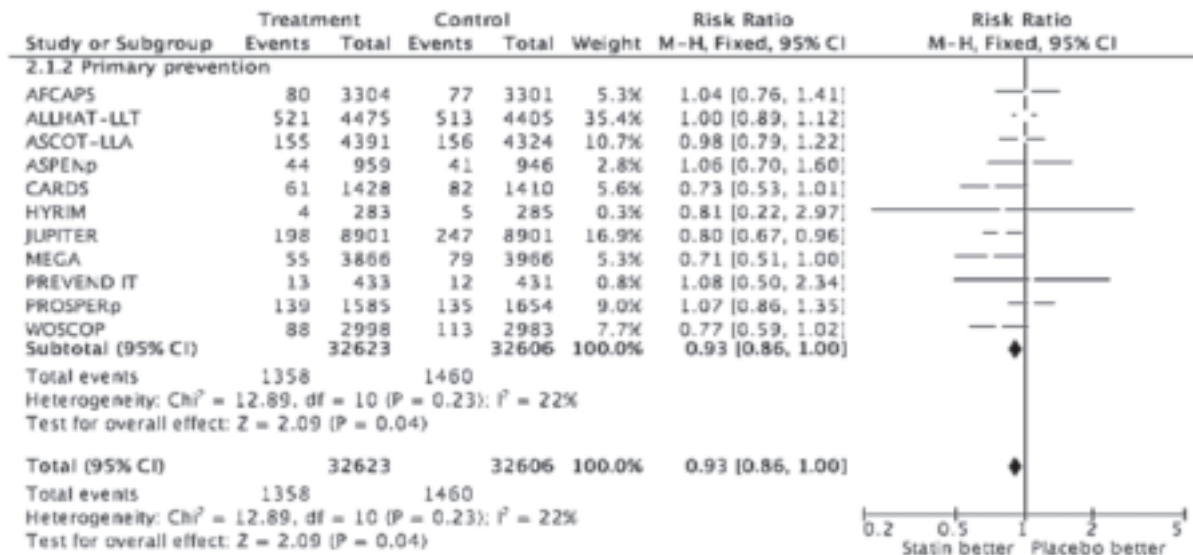


Figure 1. Mortalité toutes causes dans les 12 essais inclus.

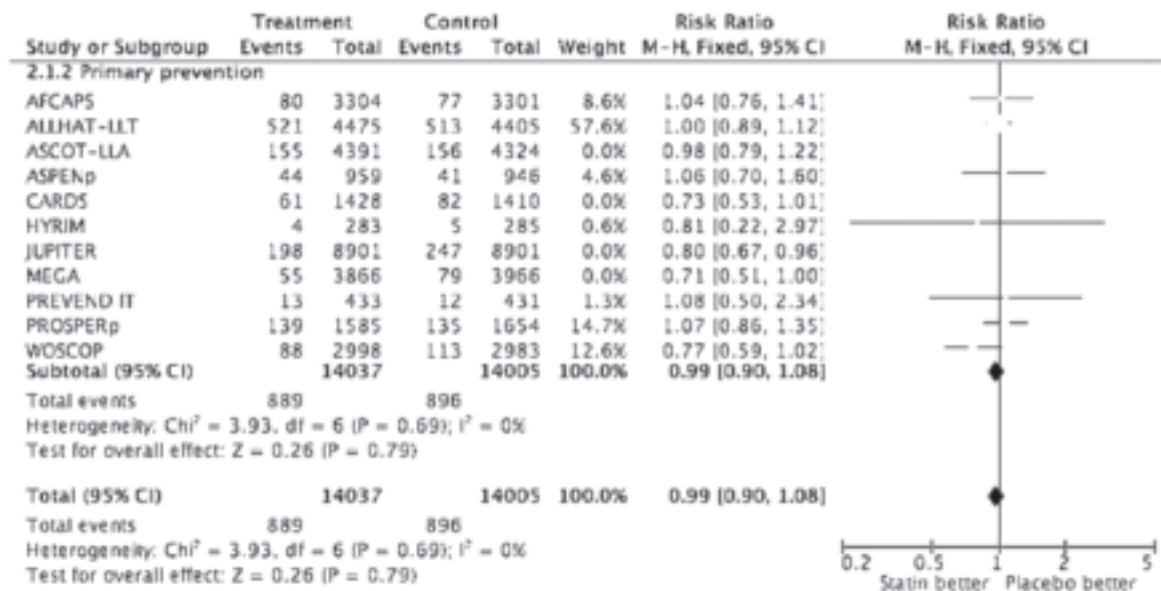


Figure 2. Mortalité toutes causes après exclusion des 4 essais à haut risque de biais.

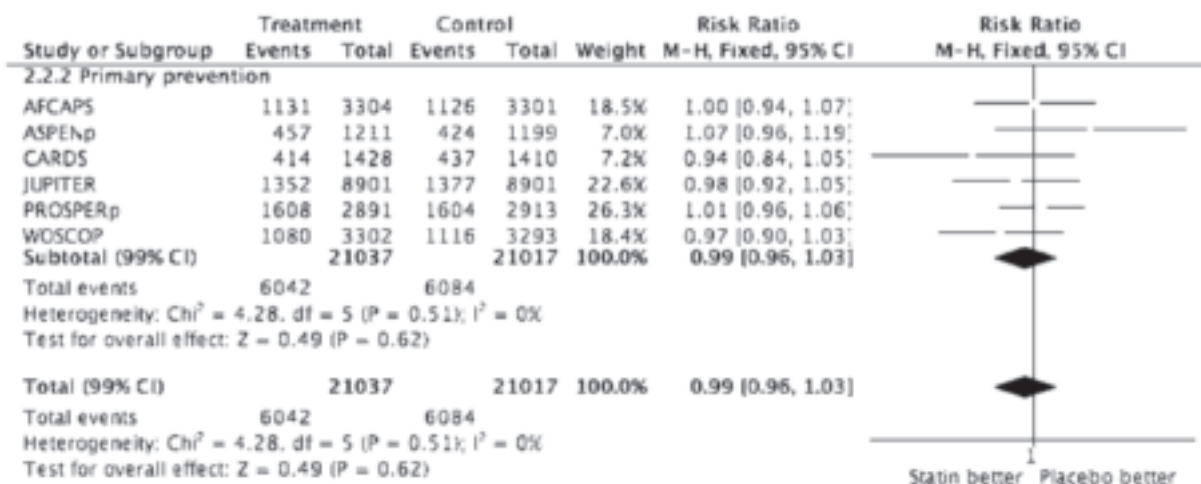


Figure 3. Événements indésirables graves.

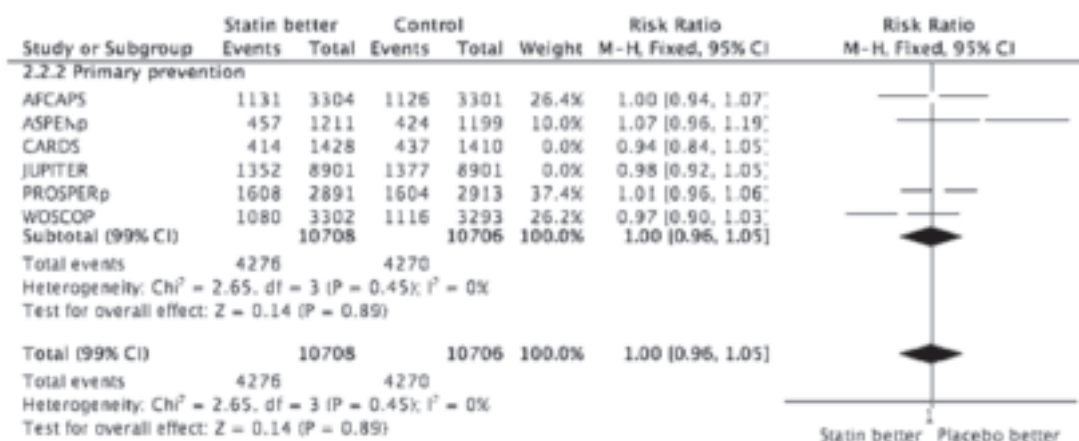


Figure 4. Événements indésirables graves après exclusion des 4 essais à haut risque de biais.

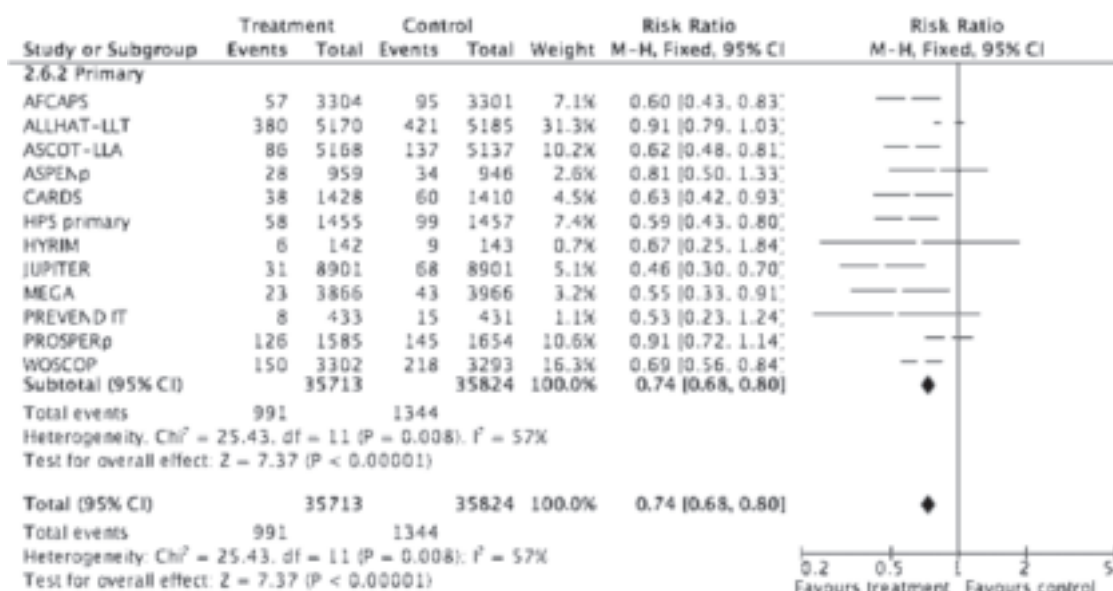


Figure 5. Événements coronariens majeurs.

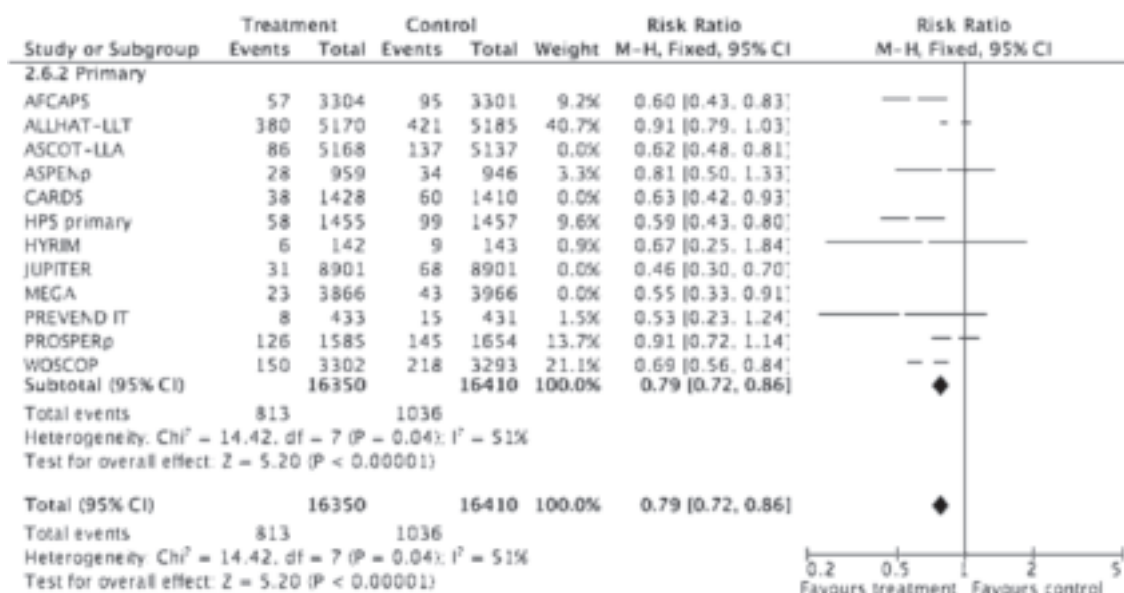


Figure 6. Événements coronariens majeurs après exclusion des 4 essais à haut risque de biais.

événements coronariens majeurs, tous les deux effets indésirables graves, ne se traduit pas par une réduction de l'ensemble des effets indésirables graves (tableau 2). Les résultats sont similaires si on se limite aux 6 essais [8, 9, 11, 14, 16, 19] qui ont déclaré des effets indésirables graves :

- Mortalité toutes causes : risque relatif de 0,90 (0,79-0,98), réduction du risque absolu 0,4 %.
- Événements coronariens majeurs : risque relatif 0,70 (0,62 à 0,79), réduction du risque absolu 1,0 %.

Cependant, obtenir des données exactes saisies et analysées est insuffisant à lui seul. La méthodologie *Cochrane* nécessite d'évaluer le risque de biais pour chaque essai inclus en utilisant l'outil de détection et d'exclusion du risque de biais. Avec cet outil, nous avons constaté un risque de biais pour chacun des 12 essais inclus. La perte de l'insu à l'allocation de traitement a probablement eu lieu dans les 12 essais, parce qu'il était prévisible de voir les statines réduire le cholestérol LDL et que les médecins en charge des patients connaissaient les paramètres lipidiques. Cette perte de l'insu a probablement biaisé les décisions cliniques concernant les procédures de revascularisation et de la façon dont les résultats ont été classés (par exemple, accident ischémique transitoire ou déficit neurologique ischémique réversible). Le fait qu'il y ait moins de procédures de revascularisation dans le groupe statine à la suite de la perte de l'insu entraînerait moins de complications secondaires aux procédures, par exemple des infarctus du myocarde.

D'autres risques de biais ne touchent que certains essais. Parmi les risques de biais les plus importants, il y a celui lié à l'arrêt précoce de l'essai (essais [12], [14], [19]) et celui de données incomplètes (l'analyse de l'essai [18] n'est pas en intention de traiter). Une étude récente a démontré que l'amplitude de l'effet de l'arrêt précoce d'un essai randomisé est étonnamment importante et robuste, avec un risque relatif de 0,71 (0,66-0,77) [7]. Évaluer l'importance de ce biais dans l'essai JUPITER interrompu avant son terme fait passer le risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs de 0,54 à 0,76 et réduit à néant le bénéfice sur la mortalité.

Afin de vérifier l'effet des biais de ces 4 essais, nous les avons exclus de l'analyse. La méta-analyse des 7 essais restants (tableau 2, deuxième ligne) ne montre pas de réduction de la mortalité toutes causes. **Ceci suggère que le bénéfice de mortalité revendiqué avec des statines en prévention primaire est plus probablement la conséquence d'un biais qu'un véritable effet.** Exclure les 4 essais potentiellement biaisés a aussi diminué l'ampleur de la réduction du risque relatif d'évènement coronarien majeur de 26 % à 21 %.

## Comment le risque d'événements coronariens majeurs peut-il diminuer et pas celui de l'ensemble des événements indésirables graves ?

Tous les événements coronariens majeurs sont des événements indésirables graves et sont comptés dans les deux catégories. Par conséquent, une réduction du taux d'événements coronariens majeurs devrait induire une réduction du total des effets indésirables graves. Le fait que ce n'est pas le cas laisse à penser que d'autres effets indésirables graves sont augmentés par les statines, annulant la diminution des événements coronariens majeurs dans cette population. Une limite de notre analyse est que nous n'avons pas pu obtenir la totalité des données concernant les effets indésirables graves dans tous les essais. Cependant, il est plus que probable que les données manquantes dans 6 essais ne modifieraient pas les résultats, puisque ces 6 essais ne concernent que 41,2 % de la population totale et comprennent ALLHAT-LLT [10], où l'on ne s'attendait pas à une réduction du total des effets indésirables graves ; dans cet essai, il n'y a eu aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire ou le taux d'événements coronariens majeurs.

**Tableau 2. Méta-analyse des essais randomisés statines vs placebo en prévention primaire\*.**

Mortalité toutes causes			Événements cardiovasculaires majeurs			Total des effets indésirables graves		
1 <sup>re</sup> analyse des 12 essais inclus								
Nb d'essais randomisés	RR (IC 95 %)	Réduction du risque absolu %	Nb d'essais randomisés	RR (IC 95 %)	Réduction du risque absolu %	Nb d'essais randomisés	RR (IC 95 %)	Réduction du risque absolu %
11	0,93 (0,86-1,00)	0,3	12	0,74 (0,68-0,80)	1,0	6	0,99 (0,96-1,03)	nil
2 <sup>e</sup> analyse après exclusion des 4 essais à haut risque de biais								
7	0,99 (0,90-1,08)	nil	8	0,79 (0,72-0,86)	1,3	4	1,00 (0,96-1,05)	nil

\* Voir figures 1 à 6.



### Références :

1. Therapeutics Initiative. Do statins have a role in primary prevention? Therapeutics Letter. Apr-Jun 2003;48:1-2. <http://ti.ubc.ca/letter48>
2. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2006;166(21):2307-13.
3. Abramson J, Wright JM. Are lipid lowering guidelines evidence-based? Lancet. 2007;369(9557):168-9.
4. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. J Am Coll Cardiol. 2008;52(22):1769-81.
5. Bruggs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardio-vascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;338:b2376. doi:10.1136/bmj.b2376
6. Ray KK, Sreenivasha RKS, Sebhat E, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. Arch Intern Med. 2010;170(12):1024-31.
7. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA. 2010;303(12):1180-7.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med. 1995;333(20):1301-7.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998;279(20):1615-22.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA. 2002;288(23):2998-3007.
11. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweaney BJ, Twomey C, Westendorp RG. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9346):1623-30, 2002 Nov 23.
12. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361(9364):1149-58.
13. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5 963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003;361(9374):2005-16.
14. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARDS investigators. 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(9435):685-96.
15. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al.; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. Circulation. 2004;110(18):2809-16.
16. Andersson SA, Hjelstuen AK, Hjermann I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. Atherosclerosis. 2005;178(2):387-97.
17. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, 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(7):1478-85. 2007;115(11):114-26.
18. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y. MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9542):1155-63.
19. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207.
20. Anonymous. Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. Journal of Atherosclerosis & Thrombosis. 2000;7(2):110-21.
21. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. Circulation. 1994;90(4):1679-87.
22. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR. Assessment of LEsol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2003;361(9374):2024-31.
23. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). Circulation. 2001;103(13):1721-6.
24. Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, Tatsukawa M, Kinukawa N, Koyanagi S, Kashiwagi S, Hayashi J. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST). J Am Coll Cardiol. 2002;39(4):610-6.
25. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. Circulation. 1995;92(7):1758-64.
26. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS, Descovich G, Ricci G, Rubba P, Mancini M, Gallus G, Bianchi G, D'Alo G, Ventura A. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. Am J Med. 1996;101(6):627-34.
27. Anonymous. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. Am J Cardiol. 1993;72(14):1031-7.
28. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancina G, Ventura A, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Sperti G, Magni A. PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial. Stroke. 2004;35(12):2807-12.
29. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. Circulation. 2003;108(12):1481-6.

## Conclusions et implications cliniques

- ▶ Les revues systématiques et méta-analyses sont difficiles et nécessitent bien plus que le simple recueil des essais randomisés et la compilation des données.
- ▶ La réduction de mortalité attribuée aux statines utilisées en prévention primaire est **plus probablement l'effet de biais qu'un effet réel**.
- ▶ La réduction du taux d'événements coronariens majeurs par les statines comparativement au placebo **ne se traduit pas par une réduction totale des événements indésirables graves**.
- ▶ L'utilisation de statines en prévention primaire n'a pas montré de bénéfices de santé avérés en population générale. Une prescription faite dans ce contexte est par conséquent un **mésusage des ressources limitées qu'il est souhaitable de consacrer à la santé**.

### Abstract: Do statins have a role in primary prevention? An update

- Systematic reviews and meta-analyses are challenging and require much more than locating RCTs and plugging in the numbers.
- The claimed mortality benefit of statins for primary prevention is more likely a measure of bias than a real effect.
- The reduction in major CHD serious adverse events with statins as compared to placebo is not reflected in a reduction in total serious adverse events.
- Statins do not have a proven net health benefit in primary prevention populations and thus when used in that setting do not represent good use of scarce health care resources.

Key words: meta-analysis, morbidity, mortality, primary prevention