

Concepts

En 2011, la *Cochrane* concluait qu'il fallait rester prudent dans la prescription des statines en prévention primaire chez des personnes à risque cardiovasculaire faible [1]. Sa mise à jour 2013 fait donc sursauter puisqu'elle affirme l'inverse [2] : à partir des mêmes études (les 3 dernières incorporées ne diffèrent en rien des précédentes), l'interprétation des mêmes auteurs est diamétralement opposée ! La bonne question ne porte pas sur les données (elles n'ont pas changé) mais sur les opinions (pourquoi cette bascule ?). Il est vrai que la même équipe avait fait également en 2011 une méta-analyse aux résultats décevants sur l'efficacité des interventions sur le mode de vie (alimentation et exercice physique) en prévention primaire du risque cardiovasculaire [3]. Si l'on relit attentivement la correspondance à propos de la revue de 2011 sur les statines (in 2), on y voit un débat « à fleurets mouchetés » avec Rory Collins, qui dirigeait l'équipe de la CTT Collaboration qui a fait en 2012 une méta-analyse de 26 essais sur le même thème, incluant 170 000 patients [4]. Dans le débat actuel sur les statines, cela mérite réflexion.

Jean-Pierre Vallée

Rédacteur en chef
de Médecine
jeanpierre.
vallee38@sfr.fr

Mots clés :

dyslipidémies ;
inhibiteurs
de l'hydroxyméthyl-
glutaryl-CoA
réductase ;
prévention primaire

Abstract: Statins in primary prevention: Yes or No?

The Cochrane meta-analysis of 2013 raises questions that are not new. However, we can warn against its curious incentive in widening the prescriptions which are already far beyond reasonable. Perhaps the authors could explain their sudden and unusual change of mind?

Key words: Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors; Dyslipidemias; Primary Prevention

Statines en prévention primaire : oui ou non ?

Cochrane Collaboration 2013 : nouvelle évaluation favorable...

Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Review)

Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 1

<http://www.thecochranelibrary.com>



Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Review)
Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Pas de nouvelles données par rapport à 2011

Les conclusions générales de l'équipe britannique n'ont pas réellement changé entre 2011 et 2013 : les statines réduisent bien le taux de cholestérol et sont associées à une réduction de la mortalité toutes causes (de l'ordre de 15 %), du taux de maladies cardiovasculaires et AVC, et du taux de revascularisations, dans des essais d'intervention qui ont duré entre 18 mois et 5 ans. C'était vrai en 2011 (16 essais, 34 000 patients en prévention primaire), c'est toujours vrai en 2013 (19 essais, 57 000 patients).

Il n'y a pas d'augmentation du taux de cancer, mais une augmentation des diabètes incidents (+ 4 pour 1 000 patients traités pendant 4 ans) et des accidents hémorragiques cérébraux (+ 5 pour 10 000 patients traités 5 ans). La version 2013 ne signale pas plus qu'en 2011 d'autres effets secondaires notables, musculaires (rhabdomyolyses comprises : 3 cas seulement) ou généraux (fatigabilité, perte de concentration, etc.) largement décrits dans des études d'observation, mais absents de ces essais

DOI : 10.1684/med.2013.0984

d'intervention. En 2011, les auteurs s'en étonnaient : ou les populations « testées » étaient totalement exceptionnelles et bien sélectionnées, ou ces effets avaient été curieusement « oubliés », ce qui posait une première question, celle de la crédibilité de ces essais pour ce qui est du « négatif ». Ils regrettaient de même le caractère « monolithique » des essais, presque tous réalisés sous financement privé de l'industrie, l'arrêt prématuré d'études comme JUPITER, et soulignaient le caractère arbitraire de retenir comme études de « prévention primaire » toutes celles qui avaient inclus moins de 10 % de patients qui étaient en fait en prévention secondaire. Rien n'est changé de tous ces points de vue en 2013, mais il n'en est plus fait mention dans la mise à jour.

Il reste cependant dans la version 2013 un pas que les auteurs n'ont pas franchi : certes, ils recommandent l'utilisation de statines en prévention primaire du risque cardiovasculaire. Mais ils concluent prudemment d'une part que nous ne savons pas si des patients sont prêts à le faire pour très longtemps, en l'occurrence vie durant (sic...) et d'autre part quels seraient les effets d'une prise prolongée chez de jeunes adultes ou enfants (re-sic...).

Commentaires

Il est dans « l'air du temps » de soulever la question du cholestérol et des statines, contre une « pensée médicale » largement dominante, il est vrai.

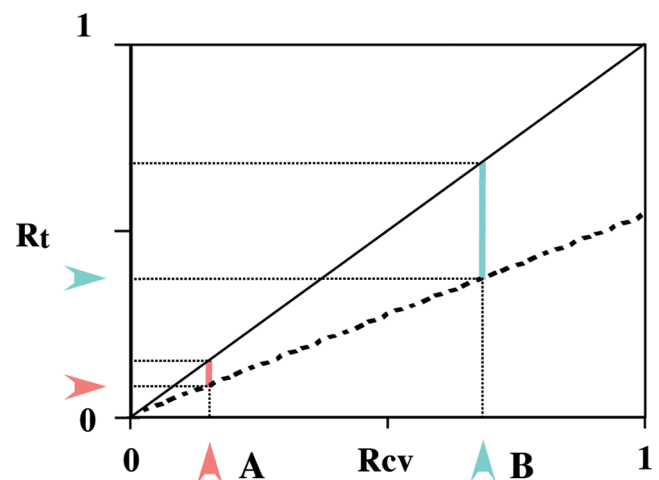
Nous avons publié dans Médecine en 2010 une traduction de la méta-analyse du Canadien Wright [5], faite selon les règles Cochrane (Wright a d'ailleurs cosigné certaines des méta-analyses Cochrane). Cette publication est citée (dans sa version initiale anglaise bien sûr) et écartée par les auteurs *Cochrane* de 2013.

Or que disait cette méta-analyse : qu'il fallait sélectionner « mieux » les études de prévention primaire, toute incorporation de patients en situation de prévention secondaire faussant les résultats ; qu'il fallait exclure les études comportant des biais majeurs, comme celui d'arrêt prématuré dans JUPITER (mais il en existe d'autres...) ; et qu'il fallait analyser soigneusement les « effets indésirables graves » (et/ou comprendre pourquoi il n'en existait pas dans certaines études). En respectant ces 3 règles, Wright et ses collègues ne renaient que 11 études, et même 7 après exclusion soigneuse des études biaisées. Ils concluaient que la réduction de mortalité attribuée aux statines utilisées en prévention primaire était « plus probablement l'effet de biais qu'un effet réel ».

Dans la mise à jour 2013 de la *Cochrane*, le gain de mortalité retenu par la méta-analyse est de 14 % (risque relatif 0,86) ; l'intervalle de confiance à 95 % de ce résultat (c'est-à-dire qu'il y a 95 % de chances que cet effet ne soit pas celui du seul hasard) va de 0,79 à 0,94, ce qui signifie dans la « mauvaise hypothèse » que le gain maximum espéré n'est plus que de 6 % et qu'il est toujours possible que ce soit moins, puisque le choix de 95 % est arbitraire. Si l'on avait choisi 99 % comme dans de rares études, pour diminuer encore la possibilité d'effet du seul hasard de 5 % à 1 %, on

obtiendrait d'autres chiffres. Dans la méta-analyse de Wright, ce risque « relatif » de mortalité est de 0,93 si l'on retient 11 études, de 0,99 si l'on est encore plus rigoureux et que l'on en retient 7. Dans le 1^{er} cas, l'intervalle de confiance va de 0,86 à 1, donc hypothèse la plus favorable aux statines de 14 % comme pour la Cochrane 2013, mais hypothèse défavorable de gain nul. Dans le 2^e cas, il va de 0,90 à 1,08...

Les faits sont toujours d'interprétation difficile lorsque sont en jeu autant de facteurs complexes... et de définitions aussi compliquées que celles de prévention primaire ou secondaire (quelqu'un qui a un diabète ou une hypertension, mais sans accident cardiaque, est-il encore en prévention primaire ?). Si l'on admet l'intérêt des statines en prévention secondaire, c'est-à-dire chez des malades qui ont déjà fait des accidents cardiovasculaires comme l'infarctus ou cérébrovasculaires comme l'AVC, il est assez logique qu'il existe un effet bénéfique à long terme chez des individus plus jeunes n'ayant jamais eu ce type d'accidents, surtout s'ils sont à risque cardiovasculaire élevé. Ce que l'on peut d'abord affirmer des « chiffres » des uns et des autres est que ce « bénéfique » est d'autant plus modeste que le risque « spontané » est faible, et qu'il y a continuité entre les 2 types de prévention sans que nous puissions déterminer de « seuil » entre les deux. La figure ci-dessous [extraite de 6] illustre assez bien cette réalité :



B peut attendre une réduction absolue de son risque d'AVC ou d'infarctus triple (environ) de celle de A, que le traitement prescrit soit un diurétique ou une statine. Il n'existe pas de seuil naturel au bénéfice. Faut-il traiter tout le monde ?

Les données des essais, notamment concernant l'absence d'effets indésirables, sont tout aussi discutables en 2013 qu'en 2011. Mais on ne peut pas affirmer dans la même publication, dans le résumé qu'il n'existe « aucune preuve d'effets adverses graves des statines », et dans le texte qu'il y a risque d'AVC hémorragique, de diabète de type 2, et autres troubles psychiques constatés dans de « petits essais », sans au moins envisager que ces médicaments sont consommés par des millions d'individus a priori bien portants de par le monde (plus de 5 millions pour la seule France).

Conclusion

Quel rôle joue réellement le cholestérol dans la maladie cardiovasculaire ? Certains soulignent avec vigueur qu'il n'en a pas. D'autres soutiennent le contraire. Aucune étude ne peut raisonnablement affirmer qu'elle apporte une solution « définitive ». Mais il est tellement facile d'imaginer qu'un petit comprimé peut éviter tout effort !

Pourquoi y a-t-il de si extravagantes variations « géographiques » du risque cardiovasculaire de base ? Pourquoi ne pas investir davantage dans l'étude des modes de vie, d'alimentation, de génétique, etc. ? Quel argent public est-il possible d'investir pour des recherches dans ce domaine capables de concurrencer les recherches sur fonds industriels ?

Quel risque est-il acceptable de faire courir à une multitude de gens qui ne demandent rien pour apporter un « bénéfice » quelque peu hypothétique à une petite minorité ? Et quel coût peut ainsi supporter une société où la solidarité devant la maladie est la règle ? Les « milliards d'euros » dont il est question avec les statines ont d'autant plus de zéros qu'il y a de consommateurs « inutiles ».

La méta-analyse *Cochrane* de 2013 soulève des questions qui ne sont pas nouvelles. On peut cependant mettre en garde contre son incitation curieuse à un élargissement des prescriptions, déjà très largement au-delà du raisonnable. Peut-être les auteurs pourraient-ils s'expliquer clairement sur ce revirement peu banal ?

Liens d'intérêts : L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

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.
2. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1.
3. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease : meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;9841:581-90.
5. Wright JM, Bernard M, Bassett KL. Statines et prévention primaire du risque cardiovasculaire : mise à jour des données 2010. *Médecine*. 2010;6:399-404.
6. Boissel JP. Statines et prévention primaire du risque cardiovasculaire. Une lecture critique de la revue systématique *Cochrane*. *Médecine*. 2011;7:323-6.