

Des statines pour tous ? Analyser les études pour décider.

Yves Le Noc*, Pierre Gallois*

La dyslipidémie, un facteur de risque cardio-vasculaire.

La prévention cardio-vasculaire occupe une place de plus en plus importante dans les préoccupations des patients. Par définition le risque cardio-vasculaire est composite incluant de multiples facteurs. A côté de l'âge, du tabac, du diabète de type 2 et de l'hypertension artérielle la dyslipidémie est un des principaux facteurs de risque bien connu, *souvent placé au premier plan par le grand public*. Les études épidémiologiques ont montré une relation croissante, continue et linéaire entre les taux de cholestérol et la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Réciproquement les études d'intervention ont montré un parallélisme équivalent entre la réduction de ces taux et celle du risque cardio-vasculaire. En valeur absolue, cette réduction est, bien entendu, proportionnelle à celle du risque initial du patient.[1]

Les statines, une prescription en progression indépendamment du risque cardio-vasculaire.

A côté des mesures relatives à une meilleure hygiène de vie, diététique et activité physique, les médicaments, en particulier les statines, ont prouvé leur efficacité préventive chez les patients hypercholestérolémiques. De même en prévention secondaire, chez des patients à haut risque cardio-vasculaire, y compris ceux ayant un taux de cholestérol normal, la prescription de statines a permis une réduction significative du nombre d'évènements vasculaires majeurs [2-4]. A la suite des dernières études, une tendance se fait jour d'un élargissement de leur prescription indépendamment de l'évaluation du risque personnel du patient et sans pour autant évaluer précisément le rapport bénéfice / risque d'une telle attitude.

Une information largement diffusée, mais souvent difficile à interpréter.

Au delà des informations quotidiennes qu'il reçoit, le médecin dispose maintenant de recommandations crédibles et largement diffusées. Dans ce domaine, elles définissent clairement des seuils d'intervention qui sont des repères importants pour la pratique clinique. Mais la rapidité d'évolution des connaissances et la lourdeur des processus d'élaboration d'une recommandation font qu'un délai souvent long est nécessaire entre la parution des nouvelles études et leur transposition dans une recommandation. Les résultats de ces études sont ainsi entre temps présentés et largement commentés sous des supports multiples, entre autre la presse et la visite médicale, et il n'est pas toujours simple pour un médecin isolé de faire le tri, de distinguer parmi ces informations ce qui est crédible, véritablement prouvé, et surtout utile pour la pratique.

L'objectif de cet atelier est donc de proposer à des petits groupes de médecins une méthode de travail et des repères pour analyser la validité scientifique d'une information médicale, répondre à une demande d'information du patient, avant de l'intégrer dans la prise de décision médicale. En effet la décision médicale est fondée non seulement sur la connaissance et l'application des données actuelles de la science, mais aussi sur leur adaptation à un patient donné avec toutes ses particularités et dans un contexte précis. Ce sont les principes de base de la médecine fondée sur les preuves (Evidence based-medicine, EBM) [5,6]. La lecture, la mise en commun et l'analyse en petits groupes, sous la forme de groupes d'échanges de pratique ou de clubs de lecture, éventuellement complétée d'une expertise extérieure, peut faciliter ce tri de l'information et représenter une aide pour la décision médicale.

UNE ANALYSE EN QUATRE PHASES.

* Centre de Documentation et de recherche en Médecine Générale (CDRMG) de l'UnaformeC

Il s'agit de proposer à des médecins répartis en petits groupes de cinq ou six une analyse en quatre phases. Les participants devront successivement :

- identifier, parmi les informations récentes sur le thème de la dyslipidémie, une ou des études originales présentant un caractère innovant et pertinent pour la pratique ;
- analyser la validité de l'information ;
- replacer cette information dans le contexte des données connues et identifier parmi ces informations les données validées, les incertitudes et les questions ;
- évaluer les apports et les limites de l'information et les conditions de sa mise en œuvre dans la pratique.

MISE EN ŒUVRE DE LA METHODE

1. Identifier le thème

Compte tenu des conditions de réalisation limitée dans le temps de cette présentation nous avons choisi nous-mêmes à titre d'exemple le thème de la dyslipidémie et ceci pour plusieurs raisons :

- selon une enquête du CREDES sur « Santé, soins et protection sociale » [7] et une autre de la Société Française de Médecine Générale sur les motifs de consultation [8] elle représente avec l'hypertension les motifs de consultation les plus fréquents en médecine générale ;
- de nombreuses études ont, depuis quelques années, mis en avant les effets bénéfiques des statines non seulement sur la réduction des taux de cholestérol, mais aussi sur la réduction du risque cardio-vasculaire chez des patients à haut risque ;
- la publication récente de nouvelles études tendant à faire élargir leur prescription chez des patients à faible risque, sans évaluation précise du rapport bénéfice / risque de cette attitude, la seule diminution d'un taux de cholestérol ne représentant qu'un critère intermédiaire qui ne peut suffire à elle seule à évaluer le bénéfice en terme de morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Mais la méthode appliquée pour ce thème ne sert que d'exemple et peut s'appliquer à l'identique quelque soit le thème des études.

Les participants auront à disposition une traduction en Français d'un résumé de l'étude [9], des articles de synthèse et de présentation des résultats de cette étude et des articles récents sur l'utilisation des statines dans la presse diffusée auprès des médecins, et le résumé des dernières recommandations de l'ANAES [10] et de l'AFSSAPS [11] sur le diagnostic et la prise en charge des dyslipidémies[†].

2. Analyser la validité de l'information

Après s'être assurés de la pertinence du thème de l'étude par rapport à la pratique les participants devront dans un premier temps, en se fondant sur les principes de l'analyse critique de l'information médicale [11] [12], analyser l'importance de l'étude, ses limites, ses lacunes, son apport pour la pratique :

- l'objectif de l'étude est-il énoncé clairement, unique, pertinent pour la pratique ;
- l'étude est-elle comparative ; les groupes sont-ils comparables ; la répartition des patients dans les groupes a-t-elle été randomisée ; l'aveugle a-t-il été respecté ;
- le critère principal de jugement est-il unique, adapté au but énoncé de l'essai ; les critères secondaires ont-ils été exposés dans le protocole initial et limités en nombre ;

[†] Un dossier documentaire peut être fourni par le CDRMG de l'UnaformeC à des groupes de médecins désireux de mettre en pratique cette méthode de travail sur ce thème comme sur d'autres.

- l'analyse des résultats a-t-elle été faite sur la totalité des patients inclus et n'y a-t-il pas trop de perdus de vue ; les différences de résultats sont-elles statistiquement significatives ;
- les auteurs ont-ils exposé les modalités de financement de l'étude et leurs conflits d'intérêt potentiels ;

Dans une deuxième étape les participants devront analyser les présentations et commentaires parus au sujet de l'étude dans différents supports d'information et d'en vérifier la crédibilité et la conformité aux résultats. En s'aidant d'une grille de lecture rapide d'un article biomédical [12,13] l'analyse portera sur :

- **le support et les auteurs** : la revue est-elle indépendante ; existe-t-il un comité de lecture ; le texte est-il présenté dans une rubrique scientifique ; la présentation est-elle dépendante d'un laboratoire ; ne s'agit-il pas d'une conférence de presse de présentation d'un produit ; les auteurs sont-ils connus ; les éventuels conflits d'intérêt sont-ils identifiés ;
- **le titre** : est-il en accord avec le texte et les conclusions ;
- **le texte** : les données présentées sont-elles fondées sur des faits, ou correspondent-elles à des opinions personnelles ;
- **la discussion** : les discordances, les incertitudes et les questions non résolues sont-elles analysées ?

3. Replacer l'information dans le contexte des données connues et identifier les données validées, les incertitudes et les questions

Les données nouvelles doivent ensuite être confrontées aux données servant de référence, notamment les recommandations (ANAES, Afssaps), et aux éventuels articles de synthèse indépendants (Prescrire, ...).

L'objectif est alors d'identifier les apports réellement nouveaux, les différences et éventuelles discordances entre les conclusions de l'étude et les recommandations, les incertitudes et les questions en suspens pouvant faire l'objet de recherches d'informations complémentaires.

4. Evaluer les apports et les limites de l'information et les conditions de sa mise en œuvre dans la pratique

La dernière étape de ce travail consiste pour le groupe à faire une synthèse et pour chacun à identifier en quoi l'information peut modifier sa pratique, ses difficultés de mise en œuvre, les modalités d'application.

A ce stade plusieurs méthodes sont envisageables :

Un groupe structuré peut parfaitement fonctionner sous la forme d'un groupe de Pairs ou d'un groupe d'échanges de pratique à partir de dossiers de patients et de situations cliniques réelles.

Un travail autour de cas cliniques pré établis[†] peut également permettre d'aborder la plupart des situations cliniques rencontrées dans la pratique.

Dans le cadre de cette présentation en un temps limité et entre praticiens ne se connaissant pas nous avons fait le choix, pour l'exemple, d'un débat où chacun apporte sa pratique, ses difficultés, son adhésion ou ses objections à la mise en pratique des données nouvelles.

Ce débat portera ainsi sur des problèmes cliniques pratiques liés à la prescription ou la non prescription des statines au vu des recommandations qui, compte tenu des AMM, restent en tout état de cause la référence. Pourront ainsi être abordés les aspects liés :

[†] Le CDRMG de l'UnaformeC est susceptible de fournir des cas cliniques à des groupes de médecins désireux de mettre la méthode en pratique et qui en feraient la demande

- aux représentations que nous avons de l'hypercholestérolémie et des médicaments, ainsi que celles, à nos yeux, de nos patients ;
- les indications différenciées selon le terrain et les pathologies associées ;
- la tolérance individuelle des médicaments ;

Il ne s'agit nullement ici d'édicter de nouvelles « recommandations » ni d'arriver à un « consensus » entre les participants, mais de permettre à chacun de s'approprier quelques principes de base de l'analyse critique de l'information médicale pour l'aider dans sa pratique.

CONCLUSIONS

La médecine fondée sur les preuves (Evidence based medicine, EBM) s'impose dans toutes ses dimensions. Elle est le fondement même de la décision médicale et implique, non seulement une connaissance des données actuelles de la science, mais également une bonne analyse de l'information et une adaptation pertinente de l'ensemble à un patient donné avec toutes ses particularités dans une situation donnée.

La FMC classique en grands groupes, ou la lecture isolée, ne permettent pas la mise en commun, l'échange des pratiques, ni la confrontation des données scientifiques aux nuances de la pratique personnelle. Le principe des échanges en petits groupes apporte, nous semble-t-il, une forme de réponse.

Dans cet esprit le CDRMG de l'UnaformeC est prêt à apporter son aide à des petits groupes de médecins souhaitant s'engager dans cette démarche.

Références :

1. Collectif. Risque cardio-vasculaire: faut-il changer de paradigme? *Bibliomed* 2004 ; 346.
2. Scandinavian Simvastatine Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatine Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
3. West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: Identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996;348:1339-42.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatine in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
5. Gallois P. La décision médicale, fil conducteur de la FMC. in *La Formation Médicale continue*. Flammarion éditeur 1997 ;36 ;139-144.
6. Gallois P. La médecine fondée sur des preuves. in *La Formation Médicale continue*. Flammarion éditeur 1997 ;8 ;45-47.
7. Dumesnil S. Grandfils N. Le Fur Ph. Mizrahi An. Mizrahi AR. Santé, soins et protection sociale en 1996. CREDES Paris 1997. 218 p.
8. Annuaire statistique 94/95 de l'Observatoire de la Médecine Générale. La lettre de la médecine générale. SFMG 1998 N° 52.
9. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M and al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatine in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandivian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
10. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Modalités du dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire. Paris 2000 ;70 p.
11. Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé. La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. <http://www.agmed.sante.gouv.fr> (dernière visite le 23.08.04).
12. Charpentier JM, et al. Analyse critique de l'information médicale. in *La Formation Médicale continue*. Flammarion éditeur ;1997 ;34 ;123-133
13. Greenhalgh T. Savoir lire un article médical pour décider. Editions RAND 2000;180 p
14. Castaigne A. Conséquences de l'étude HPS. Un élargissement des indications de la simvastatine. *Rev Prat MG* 2003 ;17 ;602 :189-90.
15. Faut-il prescrire des statines à tous les hypertendus? Collectif *Bibliomed* 2003;308.
16. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:19:2486-97.
17. Collectif. Dyslipidémie en prévention primaire : où en est la prise en charge aujourd'hui. *Bibliomed* 2004 ;335.