

La saga du cholestérol : volet 2 : A quelles études se vouer ?

Numéro 829 du 06 octobre 2016

Contexte

La saga du cholestérol a débuté avec l'étude de Framingham. Nous avons vu dans un précédent numéro de Bibliomed (827) que des calculateurs permettent d'évaluer le risque cardiovasculaire de sujets en prévention primaire de maladies cardiovasculaires. La question qui intéresse les cliniciens est de savoir quels sont, parmi ces patients, ceux qui peuvent bénéficier d'une intervention, et, plus particulièrement, de la prescription d'une statine.

Pour les autres interventions, nous invitons le lecteur à se rapporter aux numéros de Bibliomed consacrés à ces sujets (771, 523, 507).

Données de la littérature

- L'essai thérapeutique prospectif, randomisé contre placebo : la méthode étalon des essais thérapeutiques

Historiquement, le premier essai thérapeutique pour une statine utilisée en prévention primaire est l'étude WOSCOPS. Réalisée en Ecosse de l'Ouest, dans une population européenne à risque cardiovasculaire élevé, la prescription de 40 mg de pravastatine par jour pendant cinq ans a diminué le risque absolu de mourir d'une maladie cardiovasculaire de 0,67 %. Il a été nécessaire de traiter 1 167 personnes pour éviter 1 décès par cause cardiovasculaire [1].

JUPITER, est une étude plus récente (Bibliomed 771) avec la prescription de 20 mg de rosuvastatine pendant 1,9 année. La population de JUPITER a été sélectionnée sur un taux élevé de CRP ultrasensible, critère non utilisé en clinique. L'étude a été interrompue précipitamment devant des résultats positifs. Leur « ampleur » est une diminution du risque absolu de décéder d'une maladie cardiovasculaire de 0,07%. Dans cette étude, le nombre de patients à traiter pour éviter une mort de cause cardiovasculaire est faramineux : 2819. Notons que dans ces deux études, le critère de jugement principal était composite, puisqu'il associait les événements cardiovasculaires mortels et non mortels, et pour JUPITER, les revascularisations qui peuvent avoir une indication très variable d'un centre investigateur à un autre (l'étude se déroulait dans 26 pays) [2].

Ces deux études montrent un intérêt très relatif des statines en prévention primaire. Elles ne permettent pas de conclure pour la population française : cette dernière a un risque de mortalité par cardiopathie ischémique moitié moindre que la population britannique et étasunienne et de l'ordre de 3 fois moins que la population d'Ecosse de l'Ouest, lieu de l'expérimentation WOSCOP [3].

Pourtant, les effectifs de ces deux études (6595 patients dans WOSCOPS, 17802 dans JUPITER) ont un poids important dans les méta analyses. Prenant en compte ces deux essais et 25 autres, une publication en 2012 du Cholesterol Collaborative Trialist (CCT) a eu un retentissement élevé dans le cadre de l'élaboration des recommandations étasuniennes, britanniques et européennes récentes (BIBLIOMED 771), et dans de nombreuses méta analyses [4]. Le CCT est un collectif, qui regroupe des auteurs de publications sur les essais thérapeutiques, principalement des statines, dont les conflits d'intérêt sont bien présentés dans cette publication. Les auteurs concluent que « chez les personnes ayant un risque d'évènements cardiovasculaires majeurs inférieur à 10% à 5 ans, chaque mmol (0,77g/L) de LDL-cholestérol produit une réduction du risque absolu de ces évènements de 11/1000 sur 5 ans. Ce bénéfice dépasse largement les dangers des traitements par statine. Dans les recommandations actuelles (cette publication date de 2012, NDLR), ces personnes ne sont pas vues

comme éligibles pour un abaissement du LDL-C par un traitement par statine ». Ce rapport suggère que les recommandations doivent être revues.

C'est essentiellement sur ce rapport que les recommandations internationales ont été modifiées. La méthodologie du CCT pose problème : aucune des études reprises dans la méta analyse n'a stratifié le risque des patients en fonction de la valeur de LDL-C obtenue par le traitement. Il s'agit d'une analyse a posteriori, qui elle aussi prend en compte des critères de jugement composites : événements coronariens majeurs (infarctus mortels et non mortels, AVC et revascularisations). Nous avons vu plus haut les limites de la pertinence de ces indicateurs. De plus, les statines utilisées sont variées (toute la pharmacopée est utilisée). Deux des principales études prises en compte par le CCT, dont nous avons brièvement rappelé les résultats plus haut, souffrent de biais et de limites majeurs. C'est pourtant bien sur cette publication que reposent les recommandations récentes de prescription de statines chez des sujets à bas risque et à cholestérolémie LDL « moyenne ».

Que retenir pour notre pratique ?

WOSCOPS a étudié une population à risque cardiovasculaire élevé. JUPITER présente des biais très importants, qui mettent en doute ses résultats.

Les valeurs cibles qui sont proposées dans la plupart des recommandations, et rejetées par les recommandations étatsuniennes, reposent sur une publication du CCT dont la qualité de preuve est très basse.

L'efficacité des statines à prévenir la mortalité cardiovasculaire en prévention primaire n'est pas nulle. Elle est très faible. Le nombre de patients à traiter (1167 dans une population à haut risque en prévention primaire dans WOSCOPS, 2819 dans une population à bas risque dans JUPITER) pour éviter un décès de cause cardiovasculaire posent de vraies questions en termes de santé publique, de coût de la santé, et de réflexion sur les stratégies visant le style de vie.

Nous sommes donc dans une situation d'incertitude sur le rapport bénéfices/risques des statines en prévention primaire. Comment gérer cela avec nos patients ? Ce sera l'objet du troisième volet de ce dossier.

Références.

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med [Internet]. 1995;333(20):1301–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7566020>
2. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med [Internet]. 2008 ;359(21):2195–207. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa08076463>.
3. British Heart Foundation. Cardiovascular disease statistics 2014. file:///Users/yveslenoc/Dropbox/Telechargements%20iCloud/bhf_cvd-statistics-2014_web_2.pdf
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 ; 380 (9841): 581–90.

Mots clés : dyslipidémies ; risque cardiovasculaire ; prévention ; recommandations [*dyslipidemias; cardiovascular risk ; prevention*].

Par qui et comment est écrit Bibliomed ?

Bibliomed est une revue d'analyse critique de la SFDRMG et du Centre de Documentation de l'UNAFORMEC. Cette publication est disponible uniquement sur abonnement. La diffusion se fait par courrier électronique.

Bibliomed <http://www.mbp-unaformec.net/unaformec-2015/index.php?page=le-nouveau-bibliomed>

Pour contacter les auteurs et pour toute suggestion : sfdrmg@unaformec.org