



## Résultats différents de méta-analyses

P. Chevalier

Nous avons déjà présenté dans Minerva<sup>1</sup> les résultats des études comparant directement l'efficacité de différentes doses de statines (ou de doses d'une même statine). Dans ces études originales, concernant soit la période post syndrome coronarien aigu (SCA, 2 études), soit une ischémie coronarienne stable (ICS, 2 études), les critères de jugement primaires étaient tous composites, rassemblant plusieurs éléments parmi les suivants : décès lié à une ischémie coronarienne, total des décès, décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, hospitalisation pour syndrome coronarien aigu, AVC fatal ou non fatal, intervention de (re)vascularisation, réanimation après arrêt cardiaque. Deux études sur 4 montraient une différence significative pour le critère primaire en faveur du traitement le plus dosé (traitement plus intensif). En tenant compte de l'indication, c'est aussi une étude sur 2 qui montre cet avantage. Plusieurs méta-analyses de ces études ont été faites, en y ajoutant parfois des résultats d'autres RCTs. Les résultats (voir tableau) en semblent divergents.

**Tableau : Résultats pour les méta-analyses comparant des doses différentes de statines, avec critère de jugement et indication (ischémie coronarienne stable ICS ou syndrome coronarien aigu SCA) ; différence traitement intensif versus moins intensif donnée en Odds Ratio ou Hazard Ratio (avec IC à 95%).**

Publication	Nombre RCTs	Critère de jugement utilisé pour la méta-analyse	Dans l'indication	Traitement intensif versus moins intensif (IC à 95%)
Cannon 2006 <sup>2</sup>	4	Décès coronarien ou tout événement cardiovasculaire	ICS ou SCA	<b>OR 0,84 (0,80 à 0,89)</b>
		Décès cardiovasculaire	ICS ou SCA	OR 0,88 (0,78 à 1,00)
		Décès non cardiovasculaire	ICS ou SCA	OR 1,03 (0,88 à 1,20)
		Tous les décès	ICS ou SCA	OR 0,94 (0,85 à 1,04)
Afilalo 2007 <sup>3</sup>	6	Tous les décès	SCA	<b>OR 0,75 (0,61 à 0,93)</b>
			ICS	OR 0,99 (0,89 à 1,11)
			SCA et ICS	OR 0,93 (0,83 à 1,04)
		Événement CV majeur	SCA	OR 0,86 (0,73 à 1,01)
			ICS	<b>OR 0,82 (0,75 à 0,91)</b>
			SCA et ICS	<b>OR 0,72 (0,62 à 0,83)</b>
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	SCA	<b>OR 0,63 (0,46 à 0,86)</b>		
	ICS	<b>OR 0,77 (0,64 à 0,92)</b>		
Murphy 2007 <sup>4</sup>	2	Tous les décès	SCA	<b>HR 0,77 (0,63 à 0,95)</b>
Josan 2008 <sup>5</sup>	7	Infarctus du myocarde ou décès coronarien	SCA	<b>OR 0,84 (0,72 à 0,97)</b>
			ICS	<b>OR 0,83 (0,77 à 0,91)</b>
			SCA et ICS	<b>OR 0,83 (0,77 à 0,91); I<sup>2</sup>=0%</b>
		AVC	SCA	OR 0,91 (0,61 à 1,35)
			ICS	<b>OR 0,82 (0,71 à 0,95)</b>
	SCA et ICS	<b>OR 0,83 (0,77 à 0,91)</b>		

#### Comment interpréter ces différences (apparentes) ?

- notons d'abord que les critères de jugement ne sont pas ceux des études originales
- observons ensuite que suivant le critère utilisé (parfois une recombinaison d'un critère composite), les résultats dans une indication précise ou dans la somme des 2 indications sont statistiquement favorables ou non à une dose intensive
- remarquons que le résultat est influencé par l'ampleur de la population, par exemple pour le critère AVC : pour 8 659 patients dans les 2 études en cas de syndrome coronarien aigu pas de différence significative ; pour 20 734 patients en cas d'ischémie stable, résultat significativement favorable à un traitement intensif ; pour la sommation (syndrome coronarien aigu et ischémie coronarienne chronique) de ces 29 393 patients, différence statistiquement significative
- soulignons l'absence d'hétérogénéité statistique entre les études incluses, mais, par contre la présence d'une hétérogénéité clinique : les populations des différentes études présentent des caractéristiques cliniques relativement divergentes (diabète, pontage coronarien, mise en place d'une endoprothèse).

L'analyse des résultats de ces différentes méta-analyses nous invite donc à une grande prudence, particulièrement en raison de l'hétérogénéité clinique de ces études. Vouloir tirer des conclusions globales et puis essayer de les extrapoler pour une population précise n'est pas conceptuellement correct. Nous atteignons ici aussi une des limites des méta-analyses. Pour la pratique, des études originales de bonne méthodologie sont parfois plus instructives qu'une méta-analyse.

#### Références

1. Lemiengre M. Statines: bénéfice proportionnel à la dose ? MinervaF 2006;5(6):82-5
2. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006;48:438-45.
3. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. Heart 2007;93:914-21.
4. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 trials). Am J Cardiol 2007;100:1047-51.
5. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ 2008;178:576-84.