

Utilité des statines chez des sujets à risque cardiovasculaire peu élevé

Analyse : S. De Weirdt, Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding, et M. Lemiengre, Vakgroep Huisartsge-neeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Référence : Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; for the Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. CMAJ 2011;183:E1189-202.

Questions cliniques

Les statines préviennent-elles versus placebo ou absence de statine les événements cardiovasculaires chez des patients avec un risque cardiovasculaire faible ? Existe-t-il une différence en termes d'efficacité entre des statines dites à forte et à faible puissance ?

Contexte

Les 2 premières études importantes concernant les statines ont été l'étude 4S¹ et l'étude WOSCOPS². L'étude 4S incluait des patients à risque cardiovasculaire élevé (infarctus du myocarde ou décès coronarien pour 36% de patients dans le groupe placebo en cours d'étude). L'étude WOSCOPS concernait des sujets dits en prévention « primaire » mais 10% d'entre eux présentaient une ischémie coronarienne ; pour le même critère de jugement, le risque était de 7,4% dans le groupe placebo. Les statines sont actuellement utilisées en prévention, également chez des sujets à faible risque cardiovasculaire³⁻⁵, mais au plus le risque est faible, au plus la modification absolue de risque sous traitement est faible et au plus le rapport coût par événement prévenu est élevé. Déterminer un seuil de coût/efficacité acceptable est essentiel. Cette méta-analyse reprend toutes les études évaluant l'efficacité et la sécurité des statines chez des patients présentant un risque cardiovasculaire faible.

Résumé de l'étude

Méthodologie

Méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE et EMBASE (de 1950 au 28 janvier 2011)
- registres des évaluations des technologies médicales (HTA) et des études cliniques; listes de références des synthèses
- fabricants canadiens de statines (rapports complémentaires et non publiés)
- sans restriction de langue.

Etudes sélectionnées

- inclusion des RCTs publiés ou non, comparant une statine versus placebo ou soins courants chez des sujets >16 ans, avec risque cardiovasculaire bas (risque de décès cardiovasculaire ou d'infarctus non fatal <20% sur 10 ans, sur base du risque dans le groupe contrôle de l'étude), avec suivi d'au moins 6 mois
- exclusion : études avec <30 participants
- inclusion finale de 29 études.

Population étudiée

- 80 711 sujets
- âge moyen de 58 ans (51-76) ; de 0% à 100% d'hommes (moyenne de 62%) ; moyennes de 7% (0%-35%) avec diabète et de 47% (16%-100%) avec hypertension
- risque moyen de décès cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal de 6% (0%-18%) sur 10 ans
- durée moyenne de suivi de 2 ans (entre 0,5 et 5,3 ans).

Mesure des résultats

- mortalité globale
- infarctus du myocarde fatal, non fatal ou non spécifié
- AVC fatal, non fatal ou non spécifié
- revascularisation coronaire percutanée ou chirurgicale
- angor instable, non spécifié
- observance, effets indésirables.

Résultats

- diminution significative sous statine pour différents critères (voir tableau)
- pas de différence significative pour : infarctus myocardique fatal, AVC fatal, angor non spécifié, effets indésirables, rhabdomyolyse, cancer, survenue d'un diabète

- pas de différence entre des statines dites puissantes (atorvastatine, rosuvastatine) et celles dites faibles (fluvastatine, lovastatine, pravastatine, simvastatine).

Tableau. Principaux résultats significatifs en termes de morbidité et de mortalité sous statine versus contrôle (placebo ou pas de statine) : Risque Relatif (RR avec IC à 95%), Réduction Absolue de Risque en % (RAR, avec IC à 95%) et NST (avec IC à 95%).

Critère	RR (IC à 95%)	RAR % (IC à 95%)	NST (IC à 95%)
mortalité globale	0,90 (0,84-0,97)	0,42 (0,13-0,67)	239 (149-796)
infarctus du myocarde	0,63 (0,50-0,79)	0,46 (0,26-0,63)	216 (160-381)
infarctus du myocarde non fatal	0,64 (0,49-0,84)	0,66 (0,29-0,93)	153 (108-343)
AVC	0,83 (0,74-0,93)	0,34 (0,14-0,53)	291 (190-707)
AVC non fatal	0,81 (0,68-0,96)	0,30 (0,06-0,50)	335 (199-1592)
angor instable	0,71 (0,55-0,92)	0,23 (0,06-0,36)	431 (278-1563)
revascularisation	0,66 (0,57-0,77)	0,77 (0,52-0,97)	131 (103-193)

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les statines sont efficaces pour la prévention des décès et de la morbidité cardiovasculaire chez des sujets avec risque cardiovasculaire faible. La diminution du risque relatif est similaire à celle observée chez des patients avec antécédent de pathologie des artères coronaires.

Financement de l'étude : Canadian Agency for Drugs and Technology in Health, Alberta Heritage Foundation for Medical research Interdisciplinary Team Grands Program.

Conflits d'intérêt des auteurs : 3 auteurs déclarent avoir reçu des fonds de recherche d'une firme pharmaceutique ; 1 des 3 déclare d'autres dédommagements reçus d'une firme.

Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse est de bonne qualité méthodologique. Les auteurs ont consulté différentes bases de données, n'ont pas restreint la langue, ont recherché, via les producteurs, des études non publiées, mais toutes les études incluses étaient publiées. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont clairement définis. Deux chercheurs ont, indépendamment, exploré la littérature avec intervention d'un troisième en cas de désaccord quant à une inclusion. Le risque de biais a également été évalué par 2 auteurs, sans score attribué mais selon un canevas compatible avec la méthodologie de la Cochrane Collaboration. Les résultats dichotomiques ont été sommés, avec analyse en modèle d'effets aléatoires. L'hétérogénéité statistique et le risque de biais de publication ont été évalués (sans résultat donné). Une analyse en régression uni- et multivariée n'identifie pas de variables associées à plus ou moins de bénéfice des statines en termes de mortalité totale dans la population étudiée. La puissance statistique de cette analyse est cependant faible.

Interprétation des résultats

Les auteurs mentionnent fort justement qu'une méta-analyse sur données individuelles, plus difficile à réaliser, aurait été plus fiable. Les RAR sont fort minces, probablement en raison du suivi moyen fort court.

Exprimer des résultats issus d'une méta-analyse sous la forme de NST pour évaluer la pertinence clinique de ceux-ci demande réflexion³. Pour que ce NST soit fiable, il est nécessaire que les études ne soient pas trop différentes : nombre similaire de patients dans les groupes intervention et placebo, patients avec risque cardiovasculaire non trop éloigné de la moyenne. Dans cette méta-analyse, le risque cardiovasculaire est de 17% dans une étude, alors que dans une autre, le rapport entre le groupe statine et le groupe placebo est de 1/4. Les deux études incluent chacune 17,5% des patients. Ces différences peuvent fausser le NST. Les auteurs ne mentionnent pas les données concernant l'hétérogénéité. Une analyse de sensibilité excluant ces études pour analyser leur influence sur les résultats serait bienvenue.

La différence observée pour le nombre de procédures de revascularisation pourrait signifier qu'un traitement par statine ralentit la progression de la maladie (athérosclérotique). L'analyse en méta-régression (avec une puissance limitée) et les comparaisons indirectes ne montrent pas d'avantage statistiquement significatif pour les statines de forte puissance versus faible. Il serait plus opportun de parler de doses équipotentes des statines : avec quelles doses le LDL-cholestérol est-il semblablement diminué ?

Autres études

Quatre autres méta-analyses en prévention primaire sont disponibles^{4,5,7,8}. Baigent⁴ inclut 90 056 patients issus de 14 RCTs, avec prépondérance d'études incluant des patients à haut risque. Il montre une diminution sous statines des décès cardiovasculaires (RR 0,81 ; IC à 95% de 0,76 à 0,85) et de la mortalité globale (RR 0,88 ; IC à 95% de 0,84 à 0,91). La recherche de Thavendiranatham^{5,6} inclut 42 848 patients issus de 7 RCTs, toutes en prévention primaire. Elle montre une diminution non significative de la mortalité cardiovasculaire et globale. Ces 2 études reprennent 4 RCTs reprises dans la MA de Tonelli.

La méta-analyse de Ray⁷ inclut 65 229 patients issus de 11 RCTs en prévention primaire, dont 8 sont reprises dans la MA de To-

nelli. Elle ne montre pas d'avantage statistiquement significatif des statines en termes de mortalité globale : RR 0,91 avec IC à 95% de 0,83 à 1,01, sur un suivi moyen de 3,7 ans. Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration⁸ inclut 34 272 patients issus de 14 RCTs, avec comparaison des statines versus placebo ou soins courants, inclusion des seules études avec moins de 10% des patients avec antécédent cardiovasculaire. Des résultats statistiquement significativement en faveur des statines sont observés pour : la mortalité (RR de 0,84 avec IC à 95% de 0,73 à 0,96), événement cardiovasculaire fatal ou non (RR de 0,70 avec IC à 95% de 0,61 à 0,79), procédures de revascularisation (RR de 0,66 avec IC à 95% de 0,53 à 0,83). Le gain en valeur absolue est faible : 1 000 personnes doivent être traitées durant un an pour éviter 1 décès. Les auteurs insistent sur les limites des études et invitent à la prudence pour la prescription d'une statine en prévention primaire.

Les critiques formulées à l'encontre des études des statines demeurent donc : 2 études interrompues prématurément, extrapolation difficile des résultats à d'autres groupes : les femmes, les personnes âgées, d'autres races que la race blanche. La MA de Tonelli inclut 29 études ; quel est le poids relatif des petites études sur les résultats, résultats d'intérêt fort limités, chez des patients à faible risque cardiovasculaire, à court terme ? Les réponses pourraient être apportées par une méta-analyse sur données individuelles, avec possibilité de stratifier selon le risque, par des études au-delà de 5 ans, un bénéfice pouvant n'être observé qu'après une ou plusieurs décennies.

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse montre qu'un traitement par statine diminue, chez des patients en forte majorité sans pathologie cardiovasculaire connue (à risque cardiovasculaire faible), le risque d'événements coronariens et d'AVC ainsi que la mortalité globale, sans diminuer la mortalité liée à un infarctus du myocarde ou par AVC. En chiffres absolus, l'ampleur d'efficacité est plus faible que lorsque le risque cardiovasculaire initial est plus élevé, ce qui augmente le coût par événement évité, base de la décision finale⁸.

Pour la pratique

Le guide de pratique belge⁹ recommande de préciser le profil de risque cardiovasculaire du patient grâce à l'algorithme ABCDEF. Les mesures non médicamenteuses (arrêt du tabac, alimentation saine, exercices physiques) restent la première étape en cas de risque augmenté. Un traitement médicamenteux est instauré en fonction du profil de risque global et de facteurs de risque spécifique (hypertension, hypercholestérolémie, diabète sucré). Pour la prescription d'une statine en prévention primaire le respect d'un seuil de SCORE (décès cardiovasculaire) $\geq 10\%$ est recommandé. Le guide de pratique de NICE¹⁰ recommande de ne pas instaurer un traitement par statine si le risque d'événement cardiovasculaire est inférieur à 20% à 10 ans.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be