

CRP augmentée : la rosuvastatine diminue-t-elle le risque cardiovasculaire ?

- **Question clinique** Chez des patients avec une CRP ultrasensible augmentée mais un LDL-cholestérol jugé normal, quelle est l'efficacité de la rosuvastatine versus placebo en prévention d'événements cardiovasculaires ?
- **Contexte** Des études d'observation ont montré qu'un taux de CRP ultrasensible accru augmentait le risque cardiovasculaire indépendamment de la LDL-cholestérolémie¹. L'efficacité des statines sur la réduction de la CRP ultrasensible était également connue². L'efficacité des statines en termes de prévention cardiovasculaire en cas de CRP élevée et de normolipidémie restait à évaluer.

Analyse

M. Lemiengre

Référence

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.

Population étudiée

- 17 802 patients (parmi 89 890 recrutés) de 66 ans d'âge moyen, hommes ≥ 50 ans et femmes (38,2%) ≥ 60 ans, sans anamnèse cardiovasculaire ; LDL-cholestérolémie < 130 mg/dl (moyenne de 108) ; CRP ultrasensible ≥ 2 mg/l ; triglycéridémie < 500 mg/dl
- autres caractéristiques : cholestérolémie totale moyenne 186 mg/dl, HDL-cholestérolémie 49 mg/dl, 15,8% de fumeurs, 25,2% de race noire ou hispaniques ; 16,6% sous aspirine ; 41,4% avec un syndrome métabolique
- critères d'exclusion : e.a. traitement hypolipémiant, diabète, PAS > 190 mmHg, PAD > 100 mmHg, pathologies inflammatoires avec modification de la CRP.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, multicentrique (1 315), multinationale (26 pays)
- intervention : rosuvastatine (n=8 901) versus placebo (n=8 901)
- suivi : à 13 semaines et ensuite tous les 6 mois jusqu'à 5 ans
- arrêt prématuré de l'étude au vu de l'efficacité mais poursuite de l'observation pour les effets indésirables
- suivi moyen de 1,9 ans.

Mesure des résultats

- critère primaire composite : infarctus myocardique non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable, revascularisation périphérique, décès cardiovasculaire
- critères secondaires : composantes du critère primaire, mortalité globale

- analyse en sous-groupes en fonction du risque cardiovasculaire
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- critère primaire : 0,77/100 années-patients dans le groupe rosuvastatine versus 1,36/100 dans le groupe placebo : HR 0,56 ; IC à 95% de 0,46 à 0,69 ; $p < 0,00001$; NST 95 pour 2 ans de traitement sans différences pour les sous-groupes (hommes/femmes, risque faible/élevé)
- critères secondaires : résultat significativement en faveur de la rosuvastatine sauf pour les hospitalisations pour angor instable : mortalité globale 1,00/100 années-patients pour la rosuvastatine versus 1,25/100 pour le placebo (HR 0,80 ; IC à 95% de 0,67 à 0,97 ; $p = 0,02$)
- effets indésirables : pas de différence pour les critères protocolés ; HbA1c moyenne significativement augmentée sous rosuvastatine (0,1%) avec nombre accru de nouveaux diabètes (270 sous rosuvastatine, 216 sous placebo, $p = 0,01$).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la rosuvastatine réduit significativement l'incidence d'événements cardiovasculaires chez des personnes en bonne santé avec CRP ultrasensible accrue mais sans hyperlipidémie.

Financement : firme AstraZeneca qui a chapeauté les différents centres, rassemblé les résultats, mais ne les a pas analysés et n'a pas participé à la publication.

Conflits d'intérêt : liens financiers de tous les auteurs avec l'industrie pharmaceutique ; le premier auteur est co-titulaire de la patente du test CRP utilisé dans cette étude³.

1. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-42.
2. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation* 1999;100:230-5.
3. Lubsen J. Jupiter-studie over rosuvastatine en risico op hart- en vaatziekten. Onduidelijke consequenties voor het beleid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:216-7.
4. Lemiengre M. Prévention primaire de la morbi-mortalité cardio-vasculaire avec les statines. *MinervaF* 2007;6(5):76-8.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
6. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;299:3007.
7. Donner-Banzhoff N, Sönnichsen A. Statins and primary prevention of cardiovascular events. *BMJ* 2008;337:1182-3.
8. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention--moving beyond JUPITER. [Comment]. *N Engl J Med* 2008;359:2280-3.
9. Koopmans PR. Jupiter-studie: voorlopig geen reden om meer mensen een statine te geven. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:218-9.
10. L'étude JUPITER sur l'emploi de la rosuvastatine en prévention primaire. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:5-7.
11. Vandembroucke JP. Dwalingen in de methodologie. XIV. Het voortijdig beëindigen van een gerandomiseerde trial. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1305-8.

Considérations sur la méthodologie

Une analyse rapide n'appelle à aucune réserve. La recherche est basée sur une hypothèse issue d'une étude d'observation¹. La réalisation d'une étude expérimentale pour évaluer l'hypothèse est l'étape ultérieure conventionnellement admise. Pour la population incluse, les guides de pratique actuels ne recommandent pas un traitement par statines : pas d'anamnèse cardiovasculaire, ni diabète, ni HTA, cholestérolémie basse. Inclusion de sujets avec CRP ultrasensible élevée. La randomisation est correcte et une analyse des différents composants du critère primaire est donnée qui nous permet d'en déterminer le poids relatif. L'analyse en sous-groupes est instructive comme la poursuite de l'observation des effets indésirables.

Risque cardiovasculaire et statine

Un résultat favorable était prévisible. Le risque d'incident cardiovasculaire croît de manière continue avec l'augmentation de la LDL-cholestérolémie et un traitement par une dose de référence de statine diminue le risque d'environ 25%. Cette baisse proportionnelle de risque est observée en prévention primaire comme secondaire⁴. La dose de statine utilisée dans cette étude (20 mg) est supérieure à la dose de référence (10 mg). Dans d'autres études, les patients du groupe placebo prenaient aussi souvent une statine (17%), ce qui diminuait la taille du résultat^{5,6}. Cette publication ne fait pas le lien entre la diminution du LDL-cholestérol ou de la CRP et la diminution proportionnelle de risque, se limitant à montrer que la rosuvastatine fait diminuer les 3 variables^{3,7}.

Choix des patients traités⁷⁻⁹

Plusieurs commentateurs s'interrogent sur la sélection des patients et l'importance de la population qu'il faudrait prendre en considération. Par exemple, 41% des patients inclus présentent un syndrome métabolique, entité n'apportant pas d'intérêt supplémentaire par rapport aux facteurs de risque qui la composent pour estimer le risque cardiovasculaire d'un patient. Parmi les patients, 17% consomment de l'aspirine à titre préventif, sans motivation donnée. Le risque absolu de survenue du critère primaire (fort) est de 1,76% dans le groupe placebo sur 1,9 ans, ce qui est particulièrement bas (0,85/100 années-patients), alors que 50% des inclus ont un score Framingham > 10%, probablement surtout en raison de l'âge (moyenne de 66 ans). Seuls les patients observants ($\geq 80\%$ de prise) durant la période d'inclusion de 4 semaines sous placebo ont été randomisés, ce qui a éliminé 1 521 personnes (2%) des sujets initialement recrutés.

Interprétation des résultats

Le critère primaire est la survenue d'un premier incident cardiovasculaire. Après un premier incident pris en considération pour le critère primaire, le patient était sorti de l'étude ; tout incident cardiovasculaire ultérieur n'était plus comptabilisé, par exemple un infarctus du myocarde survenant après une intervention de revascularisation³. Ce protocole donne-t-il une évaluation correcte du risque de décès dans la population incluse ? L'arrêt prématuré de l'étude motivé par un bénéfice convaincant observé en faveur du groupe rosuvastatine est justifiable pour des raisons éthiques mais une surestimation du bénéfice est possible^{10,11}. L'analyse en sous-groupes ne livre que des HR et non des chiffres d'incidence absolue, ce qui ne permet pas d'estimer l'importance du risque dans ces différents sous-groupes stratifiés : le risque est-il plus important pour les femmes que pour les hommes, différent en cas de syndrome métabolique ?³

Le calcul d'un NST pour le critère primaire de 25 pour 5 ans de durée moyenne d'étude est une hypothèse plutôt flatteuse. Aucun intervalle de confiance n'est mentionné ce qui ne permet pas de juger de la précision du résultat. Résultat favorable à mettre également en balance avec les effets indésirables éventuels, qui peuvent survenir lors de l'initiation du traitement aussi bien qu'avec la durée de celui-ci. Il est donc indispensable de suivre le nombre de nouveaux cas de diabète de type 2, même après l'arrêt de l'étude.

Pour la pratique

Sur 2 ans d'étude, le NST pour le critère primaire est de 95, sans intervalle de confiance donné. Ce traitement représente, au cours actuel, un coût de 112 600 euros par événement prévenu, sans tenir compte des frais pour le dépistage⁸. Ce coût n'est socialement pas acceptable. D'autres questions restent en suspens après cette étude. Chez des patients sans hyperlipidémie, non hypertendus, non diabétiques, faut-il mesurer la CRP ultrasensible pour évaluer leur risque cardiovasculaire ? L'efficacité préventive d'une dose quotidienne de 20 mg de rosuvastatine chez des patients tels que ceux inclus dans cette étude peut-elle être extrapolée à d'autres statines ? En l'absence de réponse à ces questions, il n'y a pas de motif pour modifier les recommandations actuelles.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre, chez des patients avec une CRP ultrasensible > 2, une normolipidémie, sans hypertension ni diabète, qu'un traitement par rosuvastatine (20 mg/j) diminue d'1,2% le risque absolu de survenue d'un premier incident parmi infarctus du myocarde, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable, intervention de revascularisation artérielle, décès cardiovasculaire. C'est la première étude dans ce domaine, avec un risque absolu faible dans la population concernée. Les effets indésirables potentiels à long terme ne sont pas connus.