



L'utilité d'intensifier la surveillance du cholestérol LDL au-delà des recommandations actuelles ?

Référence

Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:36-49. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2

Analyse de

Clément Dequiedt, médecin généraliste
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quelle diminution du risque de survenue d'un événement cardiovasculaire majeur est associée à une réduction de la concentration de LDL-cholestérol de 1 mmol/l (38,7 mg/dl) obtenue grâce à un traitement hypolipidémiant dans la population générale ?

Contexte

L'impact d'un traitement par statines sur la morbi-mortalité cardiovasculaire est un des sujets le plus ancien traité par Minerva. Déjà en 2003 (1,2), une réduction du risque cardiovasculaire attribuable aux statines était mise en évidence indépendamment du taux initial de LDL-cholestérol en prévention secondaire (antécédent personnel de pathologie artériel occlusive coronarienne ou non). La même observation a été faite en prévention primaire en 2007 (3,4) et encore en 2012 (5,6) en précisant néanmoins que cette réduction était plus importante en cas de risque cardio-vasculaire initial élevé. En 2016 enfin, une méta-analyse (7) commentée par Minerva (8) a mis en évidence une réduction d'événements vasculaires majeurs avec une réduction de la concentration en LDL-cholestérol peu importe le traitement mis en place (statines, fibrates, Bypass iléal, ézétimibe, etc.).

Résumé

Méthodologie

Revue systématique et méta-analyse (9).

Sources consultées :

- MEDLINE, Embase et Cochrane central register of controlled trials, uniquement en anglais.

Etudes sélectionnées :

- critères d'inclusion :
 - les études sélectionnées devaient être des RCTs étudiant les effets des statines, de l'ézétimibe ou des inhibiteurs de la proprotéine convertase substilisin/kexine type 9 (PCSK9) sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs et possédant un minimum de 1000 patients-années de follow-up
 - les études incluses concernaient la prévention primaire et secondaire et pouvaient étudier un médicament versus pas de médicament, thérapie intensive versus thérapie moins intensive ou versus différentes doses du même médicament
 - les études exclues étaient celles qui étudiaient un médicament versus placebo ou versus un autre type de médicament hypolipidémiant ; les patients hémodialysés étaient également exclus de la méta-analyse
- 327037 patients répartis dans 52 études ont été inclus dans la méta-analyse.

Mesure des résultats

- « modèle d'effets aléatoires » avec des résultats regroupés exprimés en risque relatif
- hétérogénéité des RR évaluée en utilisant « I^2 » et utilisation de la « Cochran's Q statistic » pour tester les différences entre les sous-groupes
- analyse faite pour 4 sous-groupes répartis en fonction du taux initial de LDL-cholestérol
- quand les données primaires le permettaient, les auteurs ont fait une analyse supplémentaire en sous-groupe pour un taux initial de LDL-cholestérol < 2,07 mmol/l (80 mg/dl) et une autre en fonction des caractéristiques des patients (sexe, diabète, insuffisance rénale chronique et insuffisance cardiaque)
- enfin, des analyses de régression ont été effectuées avec les covariables suivantes : cholestérol LDL initial, importance de la réduction du cholestérol, âge moyen, risque à 10 ans de maladie cardiovasculaire artérioscléreuse et durée du suivi médiane.

Résultats

- la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs est un critère de jugement composé de la mortalité cardiovasculaire, la survenue d'un infarctus du myocarde non mortel, d'AVC ischémique non mortel ou d'une revascularisation coronarienne
- la méta-analyse a permis de montrer que pour chaque réduction d'1 mmol/l de LDL-cholestérol, une réduction du RR de 19% était observée en prenant en compte toutes les classes médicamenteuses (RR de 0,81 avec IC à 95% de 0,78 à 0,84) ; une réduction du risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs comparable a été observée à travers les différentes classes médicamenteuses (RR statines de 0,79 avec IC à 95% de 0,75 à 0,82 ; RR ézétimibe de 0,83 avec IC à 95% de 0,78 à 0,89 ; RR inhibiteur PCSK9 de 0,85 avec IC à 95% de 0,80 à 0,90) peu importe la concentration sanguine initiale en LDL-cholestérol ou la présence ou l'absence d'un diabète de type 2 ou d'une insuffisance rénale chronique
- la réduction du RR était plus importante chez les patients à faible risque de maladie cardiovasculaire artérioscléreuse à 10 ans (variation du RR pour une baisse de 10% du risque cardiovasculaire à 10 ans : 0,97 [avec IC à 95% de 0,95 à 0,98] ; $p < 0,0001$) et chez les patients plus jeunes avec un âge moyen de 50 à 75 ans (variation du RR pour 10 ans de moins : 0,92 [avec IC à 95% de 0,83 à 0,97] ; $p = 0,015$).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que pour chaque diminution de 1 mmol/l du taux de LDL-cholestérol, la réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs est indépendante du taux initial ou de la présence de diabète ou de maladie rénale chronique. Pour eux, les patients avec un risque cardiovasculaire plus faible ou un âge plus jeune pourraient avoir une réduction relative du risque similaire avec les thérapies abaissant le LDL-cholestérol et les études futures devraient étudier les avantages potentiels d'une intervention plus précoce.

Financement de l'étude

Un des auteurs est soutenu par une bourse de recherche principale.

Conflit d'intérêts des auteurs

Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette méta-analyse est de bonne facture. La population totale étudiée est large (327037 patients) même si l'article n'en fait pas une plus grande description. Le protocole de recherche a été établi en prenant en compte les recommandations PRISMA (10) et les risques de biais ont été recherchés en utilisant le Cochrane risk of bias assesment tool. 6 études ont été jugées à haut risque de biais, pour les autres études l'évaluation n'est pas mentionnée (référence vers annexes) (11). Cette étude présente également d'autres limitations, la première étant comme indiqué plus haut que la plupart des informations individuelles

concernant les patients des différentes études n'étaient pas disponibles ce qui pourrait avoir créé des **biais écologiques** et ce qui a obligé les auteurs de l'étude à considérer le hazard ratio et le risk ratio équivalent, chose qui peut grandement surestimer l'effet bénéfique d'un traitement (12). Par ailleurs, il existe une certaine hétérogénéité dans les études sélectionnées surtout en termes de durée de suivi et sur la définition des événements cardiovasculaires majeurs.

Évaluation des résultats

Concernant la réduction du risque apparemment plus importante chez les patients à plus faible risque ou plus jeune, les auteurs attirent notre attention sur le caractère spéculatif de ces résultats car ils sont basés sur des données de synthèse groupées et l'âge moyen des participants était de 50 à 75 ans. Il aurait pu être intéressant de prendre en considération le type de prévention (primaire versus secondaire) pour l'analyse avec régression sachant que les taux projetés d'événements sur 10 ans étaient calculés par extrapolation linéaire des taux d'événements annuels. Enfin il peut être intéressant de noter que, bien que la comparaison à un placebo soit décrite comme un critère d'exclusion (ce qui serait difficile à justifier), dans les faits la majorité des études incluses ont pour comparateur un placebo...

Dans l'interprétation des résultats, il faut également tenir compte des dernières recommandations belges et européennes en la matière qui prennent également en compte le rapport coût-efficacité. Celui-ci n'est favorable que pour les patients en prévention secondaire ou à haut risque cardiovasculaire.

Que disent les guides de pratique clinique ?

L'ESC 2019 recommande l'instauration d'un traitement hypolipémiant en prévention primaire en fonction du taux de LDL initial ainsi que le profil de risque cardiovasculaire du patient (13). Dans la même idée, l'INAMI a publié en 2014, un rapport sur l'usage rationnel des hypolipémiants (14) qui ne recommande l'usage de statines qu'en cas de prévention secondaire ou en prévention primaire avec un risque cardiovasculaire haut. L'usage des autres hypolipémiants seuls ou en association avec les statines n'est pas recommandé.

Conclusion de Minerva

Sur base des résultats de cette revue méthodique et méta-analyse de bonne qualité méthodologique, on peut conclure que tout médicament hypolipémiant est efficace et sûr pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs, indépendamment du niveau initial de LDL, du risque cardiovasculaire et de la présence ou non d'un diabète ou d'une maladie rénale chronique. La variation de la taille de l'effet en fonction du risque cardiovasculaire et de l'âge doit faire l'objet d'une étude plus approfondie.

Références

1. Lemiengre M. Statines et prévention cardiovasculaire : La Heart Protection Study. *MinervaF* 2003;2(2):24-9.
2. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
3. Lemiengre M. Prévention primaire de la morbi-mortalité cardio-vasculaire avec les statines. *MinervaF* 2007;6(5):76-8.
4. Thavendiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13. DOI: 10.1001/archinte.166.21.2307
5. De Weirtdt S, Lemiengre M. Utilité des statines chez des sujets à risque cardiovasculaire peu élevé. *MinervaF* 2012;11(4):43-4.
6. 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. DOI: 10.1503/cmaj.101280

7. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985
8. Sculier JP. Impact de la diminution du taux de LDL-C sur les complications vasculaires majeures. *Minerva Analyse* 15/09/2017.
9. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:36-49. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6:e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100
11. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
12. Sutradhar R, Austin PC. Relative rates not relative risks: addressing a widespread misinterpretation of hazard ratios. *Ann Epidemiol* 2018;28:54-7. DOI 10.1016/j.annepidem.2017.10.014
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
14. INAMI. Usage rationnel des hypolipémiants. Réunion de consensus du 22/05/2014. Conclusions. Rapport du jury. Texte long. 22/05/2014.