

CRP élevée : rosuvastatine en prévention de l'AVC ?

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité de la rosuvastatine versus placebo en prévention d'un AVC chez des patients avec un LDL-cholestérol <130 mg/dl et une CRP ultrasensible $\geq 2,0$ mg/l ?
- **Contexte** Une étude d'observation a montré qu'une valeur de CRP ultrasensible (CRP_{us}) peut être un indicateur de risque cardiovasculaire augmenté et ceci indépendamment de la LDL-cholestérolémie¹. Les statines peuvent diminuer les valeurs de CRP_{us}². L'utilisation des valeurs de CRP pour prédire dans la pratique le risque cardiovasculaire reste cependant controversée³.

Analyse
M. Lemiengre

Référence
Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen, Ridker PM. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-Reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010;121:143-50.

Population étudiée

- 17 802 patients sans anamnèse d'événement cardiovasculaire parmi 89 890 recrutés, d'un âge médian de 66 ans (hommes ≥ 50 ans, femmes ≥ 60 ans) ; 38,2% de femmes ; LDL-cholestérolémie <130 mg/dl (moyenne de 108 mg/dl) ; CRP_{us} ≥ 2 mg/l ; triglycéridémie <500 mg/dl
- critères d'exclusion : e.a. traitement hypolipidémiant présent ou passé, diabète, PAS >190 mmHg, PAD >100 mmHg.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, multicentrique (1 315 centres dans 26 pays)
- intervention (n=8 901) : 20 mg de rosuvastatine par jour
- contrôle : placebo (n=8 901)
- suivi après 13 semaines et ensuite tous les 6 mois jusqu'à 5 ans
- arrêt prématuré d'étude après analyse intermédiaire d'efficacité ; poursuite de l'évaluation des effets indésirables en insu.

Mesure des résultats

- critère de jugement : un des critères secondaires de l'étude, délai de survenue d'un AVC fatal ou non (hémorragique, athéro-embolique ou thrombo-embolique)
- analyse en sous-groupes en fonction du risque cardiovasculaire
- **analyse en intention de traiter.**

Résultats

- suivi moyen de 1,9 an
- critère de jugement (secondaire) : 33 AVC dans le groupe rosuvastatine et 64 dans le groupe placebo ; incidence respectivement de 0,18/100 années-patients et de 0,34 soit **HR** de 0,52 avec IC à 95% de 0,34 à 0,79 avec $p = 0,002$
- AVC non fatal : HR 0,52 avec IC à 95% de 0,33 à 0,80, $p = 0,003$
- AVC ischémique : HR 0,49 avec IC à 95% de 0,30 à 0,81, $p = 0,004$
- AVC hémorragique et AIT : pas de différence significative
- analyse en sous-groupes : pas d'hétérogénéité pour les résultats
- effets indésirables : pas de différence pour les effets cliniques rapportés.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la rosuvastatine réduit de plus de moitié l'incidence d'AVC ischémique chez des hommes et des femmes avec LDL-cholestérolémie basse et à risque en raison d'un taux élevé de CRP ultrasensible.

Financement : firme AstraZeneca qui a supervisé les différents centres et rassemblé les résultats sans les analyser ni participer à la publication.

Conflits d'intérêt : tous les auteurs ont de nombreux liens avec l'industrie pharmaceutique ; un auteur serait codétenteur du brevet de la mesure de CRP utilisée dans cette étude⁴.

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. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006;166:1342-4.
4. Lemiengre M. CRP augmentée : la rosuvastatine diminue-t-elle le risque cardiovasculaire *Minerva F* 2009;8(6):74-5.
5. Campbell-Scherer DL, Montori VM. Rosuvastatin prevented cardiovascular events in people with elevated C-reactive protein. *Evid Based Med* 2009;14:48. Comment on: Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
6. Cushman M, McClure LA, Lakoski SC, Jenny NS. Eligibility for statin therapy by the JUPITER trial criteria and subsequent mortality. *Am J Cardiol* 2010;105:77-81.
7. Lubsen J, Hoes A, Grobbee D. Implications of trial results: the potentially misleading notions of number needed to treat and average duration of life gained. *Lancet* 2000;356:1757-9.
8. Thavandiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
10. Boland B, Christiaens T, Coderis C, et al. Global cardiovascular risk score. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.

Considérations sur la méthodologie

Il y a peu de remarques à faire concernant la méthodologie de cette étude JUPITER⁴. Cette publication-ci mentionne que la survenue d'un AVC était évaluée dès le début d'étude mais aucune mention de puissance pour ce critère n'est précisée. Une adjudication indépendante centrale est effectuée selon des critères précis. Il s'agit ici d'une deuxième publication d'étude, reprenant un critère secondaire, également constitutif du critère primaire composite ; tous ces résultats figuraient déjà dans la publication principaux⁴. L'étude a été arrêtée prématurément, ce qui peut occasionner une diminution de la précision de l'efficacité observée et de l'évaluation de la sécurité mais aussi une surestimation de l'efficacité tandis que l'efficacité à long terme reste inconnue⁵.

Interprétation des résultats

La généralisation des résultats de cette étude est difficile à défendre. Les patients sont sélectionnés sur base d'une LDL-cholestérolémie basse mais d'une CRP ultrasensible élevée. Ceci pourrait suggérer que de tels patients ont un risque cardiovasculaire bas, ce qui ne représente pas une indication pour un traitement par statine : 50% des participants ont un score de risque cardiovasculaire de Framingham >10%, 41% un syndrome métabolique. La plupart de ces patients seraient donc mis sous statine dans la pratique courante. En appliquant les critères d'inclusion de l'étude JUPITER à une population étatsunienne d'au moins 45 ans, 21% des sujets seraient mis sous statines en dehors des critères classiques⁶. L'augmentation significative du risque de développer un diabète sous rosuvastatine constatée dans cette étude n'est pas mentionnée dans d'autres études.

Le critère de jugement choisi est la survenue d'un AVC mais les patients sont exclus de l'étude dès le premier incident cardiovasculaire. Le délai de survenue du premier incident détermine l'incidence de cet incident (modèle de hasards proportionnels). Les auteurs mentionnent un NST projeté à 5 ans de 123 pour éviter 1 AVC, sans mentionner d'intervalle de confiance ce qui ne permet pas d'interpréter la précision de ce chiffre. En calculant le NST à partir des résultats mentionnés et donc d'une RAR de 0,35%, nous obtenons un chiffre de 287 avec un IC à 95% de 177 à 752, chiffre identique à celui calculé par Campbell⁶. Cette projection des auteurs de l'étude JUPITER et notre calcul ont peu de sens : d'une part, l'étude est arrêtée prématurément, d'autre part, le calcul d'un NST pour des études prenant en compte le délai de survenue d'un événement reste périlleux, sous-estimation et surestimation étant possibles⁷.

Autres études

Cette étude JUPITER est la première à montrer une diminution statistiquement significative mais de pertinence clinique douteuse du nombre d'AVCs fatals ou non en prévention primaire. Les études WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS et MEGA, les trois classiques de la prévention primaire, n'ont pas réussi à montrer une différence significative pour ce critère. Les auteurs de l'étude JUPITER ont sommé les résultats de ces 3 études aux leurs. Cette méta-analyse montre une réduction du risque d'AVC de 25% : RR 0,75 avec IC à 95% de 0,57 à 0,99, p=0,03. La largeur de l'intervalle de confiance met en doute la pertinence clinique du bénéfice (peu précis, très proche de l'absence de différence). Il n'y a pas d'hétérogénéité statistique mais l'hétérogénéité clinique rend les résultats plus difficiles à interpréter. Une autre méta-analyse⁸ regroupant les données de 21 409 patients (10% en prévention secondaire) montre pour le critère AVC fatal ou non un RR de 0,86 avec IC à 95% de 0,75 à 0,97 avec p=0,02. Une autre méta-analyse⁹ incluant 90 056 patients en prévention primaire ou secondaire montre pour ce même critère un RR de 0,83 avec IC à 95 % de 0,78 à 0,85 avec p<0,001. Ces 2 dernières méta-analyses sont confrontées au même problème d'hétérogénéité clinique. Les résultats sont sans doute corrects au point de vue statistique mais sans conséquence pour la pratique.

Malgré l'efficacité statistiquement significative des statines chez des patients à risque cardiovasculaire élevé en termes de prévention d'AVC ischémique, la pertinence clinique de ce résultat en prévention primaire pose question. La dose élevée de rosuvastatine (2 à 4 fois la dose utilisée dans d'autres études), son coût élevé, l'augmentation significative du nombre de cas de diabète, les incertitudes de pertinence liées à l'intervalle de confiance large et proche de l'absence de différence pour le NST et à l'arrêt prématuré de l'étude pouvant surestimer l'efficacité, sont cinq arguments pour ne pas utiliser la rosuvastatine chez des patients avec un risque cardiovasculaire relativement bas.

Pour la pratique

En prévention cardiovasculaire primaire, les interventions non médicamenteuses restent les plus importantes : exercice physique, arrêt du tabac, alimentation saine. L'algorithme proposé par Boland et coll¹⁰ est une aide dans la sélection des patients pouvant tirer bénéfice d'un traitement par statine. Dans les recommandations, il n'y a actuellement pas de place pour la recherche systématique de la CRP ultrasensible dans l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre que 20 mg quotidiens de rosuvastatine administrés à des patients sans antécédent cardiovasculaire (mais 40% de syndrome métabolique, 20% avec antécédents familiaux, 16% de fumeurs, 50% avec un score de Framingham >10%), sans LDL-hypercholestérolémie mais avec une CRP ultrasensible augmentée diminuent l'incidence d'AVC de moitié. La pertinence clinique du bénéfice observé reste en question.