



Point de vue : Reconfiguration du paysage EBM

Une contribution de Minerva au débat concernant la suppression des subventions pour les visiteurs médicaux indépendants

Comme à son habitude, Minerva suit l'actualité scientifique. Nous venons d'apprendre que l'ASBL Farmaka, un des piliers du paysage EBM de notre pays, a dû procéder au licenciement collectif de ses collaborateurs. Le ministre ne paiera plus pour les visiteurs médicaux indépendants.

Le ministre souligne que sa décision repose sur des preuves scientifiques disponibles. Nous ne pouvons qu'approuver vouloir baser une décision politique sur des faits établis scientifiquement. Cependant un important et récent article de synthèse sur ce thème concluait que les informations indépendantes apportées en personne au cabinet médical (educational outreach visits) ont un effet positif sur le processus de soins et sur les résultats cliniques. Par contre les rappels ('reminders'), sur papier ou par voie électronique en tant que soutien à la décision, ont mené à des résultats contradictoires mais généralement moins favorables (1).

En Belgique, le budget global pour soutenir le paysage EBM s'élève à un peu plus de 8 millions d'euro par an. C'est environ 80 centimes d'euro par habitant et par an alors que chaque Belge dépense environ 3000 euro par an pour sa santé. Tout le monde peut faire le calcul. Sur le plan politique, on devrait investir plus dans la diffusion des informations indépendantes et offrir un coaching au niveau du cabinet médical pour obtenir une meilleure implémentation de la médecine basée sur les preuves. Rendre visite au médecin dans son cabinet est donc la bonne pratique à promouvoir, voire même à étendre à d'autres disciplines (infirmières, kinésithérapeutes, etc.), moyennant un contenu adapté.

Marc Lemiengre, rédacteur en chef de Minerva

Michel De Jonghe, rédacteur en chef de Minerva

Roy Remmen, président

Luc Ailliet, An De Sutter, Didier du Boullay, Thérèse Van Durme, membres du CA

1. Chan WV, Pearson TA, Bennett GC, et al. ACC/AHA Special Report: clinical practice guideline implementation strategies: a summary of systematic reviews by the NHLBI Implementation Science Work Group. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;8:1076-92. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.004



Editorial

Revue sur les statines dans The Lancet : qu'en penser ?

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles ; Laboratoire de Médecine Factuelle de l'ULB

Une revue sur l'efficacité et la tolérance des traitements par statines a été publiée dans The Lancet en septembre 2016 (1) par un ensemble international d'auteurs venant d'institutions prestigieuses et issus pour beaucoup de la Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Cette revue, très bien faite, commence par une analyse des forces et faiblesses des études cliniques randomisées, notamment en ce qui concerne la robustesse pour détecter l'effet thérapeutique réel, la spécificité et la sensibilité des critères de jugement composites, la valeur des méta-analyses, la généralisabilité des résultats et des effets indésirables à la pratique quotidienne. Le rôle des études d'observation sur le traitement comparé à des études randomisées de grande taille est ensuite discuté, notamment

quant à leur apport, limité principalement à des effets rares et aux conséquences à l'exposition prolongée au médicament et aux risques sur la santé à long terme. En revanche, les études d'observation épidémiologiques ont été plus contributives avec la mise en évidence d'une association entre le taux circulant de LDL-cholestérol et la gravité de l'atteinte vasculaire.

L'effet des statines est ensuite abordé avec leur capacité à diminuer de façon importante le taux de LDL-cholestérol. Les méta-analyses conduites par la CTT Collaboration ont montré un effet dose-réponse entre la réduction du taux de LDL-cholestérol et la réduction d'accidents vasculaires majeurs, cet effet se maintenant au cours des années. Par exemple un traitement de 5 ans qui réduit le taux de LDL-cholestérol de 2 mmol/l (= 78 mg/dl) est associé à une diminution du risque absolu d'accidents vasculaires majeurs de 5% chez le sujet à bas risque et de 10% chez celui à haut risque (2). Les méta-analyses notent une réduction relative de 12% et 20% pour les mortalités vasculaires globale et coronarienne sans impact sur les mortalités non vasculaires et par cancer. La mortalité totale des sujets traités est significativement améliorée.

Ces bénéfices sont à mettre en balance avec les effets indésirables des statines. Les risques de développer une myopathie et une rhabdomyolyse, sa forme la plus sévère, sont estimés à respectivement 10 et 2-3 cas par an pour 100000 patients. D'autres effets indésirables possibles sont la survenue d'un diabète sucré, d'accidents vasculaires hémorragiques, de douleurs et de faiblesse musculaires, de pertes de mémoire, de cataractes et d'insuffisance rénale. De nombreuses données sont avancées pour en minimiser l'importance, principalement à cause de leur identification dans des études non contrôlées.

Les auteurs concluent leur article en affirmant l'efficacité des statines lorsqu'elles sont administrées à des doses effectives, c'est-à-dire lorsqu'on concentre la méta-analyse des études randomisées sur les patients chez qui a été mesurée une réduction substantielle de la concentration en LDL-cholestérol. Ceci est à mettre en balance avec les quelques effets indésirables certains mais peu fréquents, à savoir la myopathie et le diabète sucré. Les auteurs soulignent, en termes de santé publique, le risque des campagnes lancées contre l'utilisation des statines en raison de leur manque de sécurité pour la santé. Ces campagnes relayées auprès du grand public seraient à la base de nombreuses morts et accidents vasculaires, comme cela a été évalué pour la France où le traitement par statines a été interrompu par un peu plus de 10% des patients (3).

En fin de cet article sont rapportés les multiples conflits d'intérêts des auteurs en rapport avec les études faites avec les firmes pharmaceutiques et notamment celles qui commercialisent les statines. Cela jette un doute sur le magnifique plaidoyer très riche en arguments pour la prescription des statines, développés par ces auteurs dans leur revue.

Le principal biais potentiel des méta-analyses, sur les données desquelles repose essentiellement l'argumentation, est lié à leur interprétation qui consiste à affirmer leur caractère démonstratif alors que leur objectif n'est qu'exploratoire. Très souvent en effet, les études agrégées ne sont pas homogènes en termes de critères de sélection des patients, de manœuvres thérapeutiques, de suivi des patients. Sur le site de la CTT Collaboration, la description des 23 études à la base des méta-analyses - quasiment toutes conduites avec le soutien de l'industrie pharmaceutique - illustre bien cette hétérogénéité.

De plus, les analyses réalisées sur des nombres très grands de sujets permettent d'atteindre, pour des effets modestes, des seuils de signification qu'il est illusoire d'obtenir dans les études individuelles. Cette approche évoque la fouille des banques de mégadonnées (« big data mining ») où n'est publié que ce qui en ressort positif. Dans cette revue, publiée dans *The Lancet*, les résultats sont stratifiés selon le risque cardiovasculaire, séparant les sujets à bas et haut risque. Il n'apparaît pas dans l'article de définition de ce risque. Les auteurs se rapportent donc à celui défini dans les études individuelles, ce qui rend difficilement possible la généralisation à la pratique individuelle. De plus, comme cela a été montré pour le score de Framingham (4), les échelles développées dans le dernier quart du 20^{ème} siècle ne sont plus adaptées aux populations actuelles. En plus de 50 ans, le style de vie a changé et de nouveaux facteurs de risque insoupçonnés ont été identifiés comme le tabagisme passif (5).

Pour le non-expert du sujet qui lit un tel article, il ne peut que demander à voir, par une étude randomisée ad hoc, la confirmation des résultats observés dans la méta-analyse. Alors seulement il pourra considérer les résultats comme suffisamment établis pour pouvoir en tenir compte dans sa pratique quotidienne. Il devra cependant tenir compte du nombre de sujets à traiter (NST, alias NNT en anglais) (6) pour obtenir un effet thérapeutique, ce qui est très rarement rapporté dans ce genre d'article où les auteurs préfèrent s'exprimer en réduction de risque relatif (RRR), démarche qui permet d'obtenir des chiffres beaucoup plus spectaculaires.

Références : voir site web