

La pravastatine et le risque d'un accident vasculaire cérébral

Isabelle Beaudry, pharmacienne

Maryse Laviolette, pharmacienne

Pascale Meunier, pharmacienne

Louise Mallet, Pharm.D., Professeur adjoint de clinique

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Pharmacienne clinicienne en gériatrie, Centre Universitaire de Santé McGill

Pavillon Royal Victoria

Titre - Pravastatin therapy and the risk of stroke. N Engl J Med 2000; 343 : 317-26.

Auteurs - Harvey D, White D, John Simes et coll.

Commanditaire - Bristol-Myers Squibb sous le patronage de la Fondation nationale du cœur de l'Australie.

Cadre de l'étude - Le recrutement s'est fait en Australie et en Nouvelle-Zélande entre juin 1990 et décembre 1992.

Devis - Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée avec un placebo et avec intention de traiter.

Patients - Les patients admissibles avaient déjà eu un infarctus du myocarde ou une angine instable au cours des 3 à 36 mois précédant l'étude. Les patients devaient présenter un niveau de cholestérol total entre 155 et 271 mg/L (4,0 à 7,0 mmol/L) et un niveau de triglycérides à jeun inférieur à 445 mg/dl (5,0 mmol/L).

Les patients étaient exclus dans les cas suivants : une maladie ou une chirurgie significative survenue dans les trois mois précédant l'étude, une insuffisance cardiaque ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche de moins de 25 %.

Interventions

Les patients recevaient une dose de 40 mg de pravastatine, un comprimé une fois par jour ou un placebo (d'apparence identique) pour une durée de six ans. Au total, cinq analyses intérimaires ont été prévues dans le devis, afin d'examiner les différences entre les deux groupes de l'étude, en ce qui concerne le taux de mortalité et la survenue d'effets indésirables. Rien n'indique que cette étude a été cessée à la suite de l'obtention des résultats intérimaires.

Points évalués

La mortalité associée aux maladies cardio-vasculaires (point principal évalué et dont les résultats ont été publiés dans un premier article), l'incidence totale des accidents vasculaires

cérébraux et l'incidence des divers types d'accidents vasculaires cérébraux (point évalué dans le présent article). Tous les accidents vasculaires cérébraux survenus ont été évalués et classifiés par un comité d'évaluation des accidents vasculaires cérébraux composé de trois neurologues et deux membres directeurs du comité.

Résultats

Après un suivi de 6 ans, 419 accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés chez 373 patients. De ce nombre, 309 ont été classés comme un accident vasculaire cérébral de type hémorragique, 31 de type non hémorragique et 9 de cause idiopathique. Chez les patients qui ont reçu le placebo, le risque d'accident vasculaire cérébral était de 4,5 % comparativement à 3,7 % chez ceux qui ont reçu la pravastatine; ce qui démontre une réduction du risque relatif de 19 % ($p=0,05$) dans le groupe recevant la pravastatine comparativement au groupe recevant le placebo.

On a également observé que les accidents vasculaires cérébraux de type non hémorragique sont survenus chez 4,4 % des patients du groupe recevant le placebo, comparativement à 3,4 % des patients du groupe recevant la pravastatine; ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 23 % ($p=0,02$) dans le groupe recevant la pravastatine comparativement au groupe recevant le placebo. Finalement, la prise de pravastatine n'a pas eu d'effet sur l'incidence des accidents vasculaires cérébraux de type hémorragique (0,2 % dans le groupe placebo comparativement à 0,4 % dans le groupe pravastatine, $p=0,28$).

Conclusion

L'utilisation de la pravastatine a un effet modéré dans la réduction des risques d'accidents vasculaires cérébraux de différentes sources et de type non hémorragique, chez les patients ayant déjà une maladie cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, angine instable).

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI, les patients ont été assignés de façon aléatoire et ils ont été stratifiés selon le diagnostic (infarctus du myocarde ou angine instable) et selon le site clinique.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	Tous les patients assignés de façon aléatoire ont été évalués dans l'étude. Toutefois, l'article ne fait pas mention du nombre et du motif des abandons. Le suivi des patients n'ayant pas abandonné l'étude s'est effectué sur une période de 6 ans.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI
Les traitements ont-ils été à l'insu des patients, des médecins et du personnel impliqué?	OUI, l'étude était à double insu. Les patients recevaient soit un comprimé de pravastatine (40 mg) une fois par jour ou un comprimé semblable de placebo.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI, les deux groupes étaient très similaires. La seule différence statistiquement significative résidait en un niveau légèrement plus élevé des triglycérides plasmatiques dans le groupe traité comparativement au groupe témoin.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	NON MENTIONNÉ, l'article ne fait pas mention du traitement à l'extérieur du cadre de recherche (aucune donnée n'est publiée, par exemple, quant à la diète des patients, leur consommation d'alcool et leur fidélité au traitement).

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	En analysant les résultats, nous notons qu'il faudrait traiter 127 patients avec une dose de 40 mg de pravastatine pendant 6 ans afin de prévenir un épisode d'accident vasculaire cérébral, toutes causes confondues. Cent patients devraient être traités pendant 6 ans pour prévenir un épisode d'accident vasculaire cérébral non hémorragique. Quant à l'incidence des épisodes d'accident vasculaire cérébral hémorragique, la différence entre les deux groupes n'était pas significative.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	La réduction du risque relatif des épisodes d'accidents vasculaires cérébraux, toutes causes confondues, entre le groupe témoin et le groupe placebo était de 19 % avec un intervalle de confiance de 0 à 34 %. La réduction du risque relatif des épisodes d'accidents vasculaires cérébraux non hémorragiques était de 23 % avec un intervalle de confiance de 5 à 38 %. Quant à l'incidence des épisodes d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, aucune différence significative entre les deux groupes a été notée.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	Il faut considérer tous les critères d'inclusion et d'exclusion afin d'évaluer si les résultats peuvent s'appliquer à notre patient. Les patients sélectionnés dans l'étude LIPID devaient avoir eu un diagnostic d'infarctus du myocarde ou d'angine instable dans les 3 à 36 mois précédant la répartition aléatoire. Par conséquent, les résultats ne peuvent être extrapolés à un patient n'ayant jamais eu de maladie cardio-vasculaire.
Est-ce que tous les résultats ou «impacts» cliniques ont été considérés?	OUI, les paramètres étudiés étaient des plus importants; il s'agissait de la mortalité associée à une maladie cardio-vasculaire, l'incidence d'AVC, toutes causes confondues, ainsi que l'incidence d'AVC hémorragique ou non hémorragique. L'article évalué traitait principalement des paramètres reliés à l'incidence des accidents vasculaires cérébraux.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	NON, les résultats obtenus indiquent un effet modéré de la pravastatine sur la réduction du risque d'épisode d'accident vasculaire cérébral chez les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine instable.

Tableau I : Résultats principaux

	Placebo (n = 4 502) (%)	Pravastatine (n = 4 512) (%)	P	RRR (%)	RAR (%)	NPT
Patients ayant eu un AVC (toutes causes confondues)	4,5 %	3,7 %	0,05	18 %	0,8 %	125
Patients ayant eu un AVC non hémorragique	4,4 %	3,4 %	0,02	1 %	100	
Patients ayant eu un AVC hémorragique	0,2 %	0,4 %	0,28	-	-	-

RAR : réduction absolue du risque

RRR : réduction relative du risque

NPT : nombre de patients à traiter

Discussion et conclusion

La pravastatine est un médicament prescrit pour son effet hypolipémiant. Ses bénéfices en ce qui concerne le traitement de l'hypercholestérolémie et l'impact de ce traitement sur le contrôle des facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires sont bien connus. (1-3) Cependant, les auteurs de cette étude ont voulu découvrir si un traitement à la pravastatine à long terme, soit une période de six ans chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine instable, pouvait diminuer le risque d'accident vasculaire cérébral. (4) Afin de rendre les résultats de cette étude plus précis, les auteurs ont subdivisé les accidents vasculaires en trois catégories : les AVC ischémiques, hémorragiques ou d'origine inconnue.

En analysant les résultats de cette étude, les auteurs ont conclu que la pravastatine avait un effet modéré sur la réduction relative du risque d'accident vasculaire cérébral de cause non hémorragique (RRR = 23 %) et de toutes causes confondues (RRR = 18 %). Cependant, l'usage de la pravastatine ne semble pas avoir d'effet sur l'incidence des accidents vasculaires cérébraux d'origine hémorragique.

Il est important de garder à l'esprit que ces données ont été observées chez des patients ayant des facteurs de risque (antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine instable). Les résultats ne peuvent donc pas être extrapolés aux patients ayant déjà eu un épisode d'AVC ou chez les patients sans athérosclérose connue.

Les résultats de cette étude semblent valides puisque le devis est adéquat. De plus, les définitions et les paramètres de diagnostic d'accident vasculaire cérébral et

de ses sous-catégories (ischémique, hémorragique et d'origine inconnue) sont précis et standardisés. Cependant, un point important reste obscur. Les abandons qui ont eu lieu pendant l'étude ne sont pas décrits. En effet, il n'est nulle part fait mention de leur cause (effets secondaires graves, décès, etc.).

Cette étude nous a donc démontré que la pravastatine peut réduire le risque d'accident vasculaire cérébral chez une catégorie définie de patients. Cet effet modéré pourrait s'avérer important surtout chez les patients à risque élevé d'accident vasculaire cérébral. Cependant, la réduction de ce risque ne semble pas suffisamment marquée pour suggérer d'emblée un traitement avec la pravastatine chez des patients rencontrant les critères de cette étude dans le seul but de prévenir un accident vasculaire cérébral.

Ce travail a été effectué dans le cadre du cours Pharmacothérapie gériatrique — PHM 6503 à l'automne 2000. Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Références

1. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
2. Sheppard J, Cobb SM, Ford I, et coll. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et coll. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
4. White HD, Simes RJ, Anderson NE et coll. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000;343:317-26.