

# TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE EN PRÉVENTION PRIMAIRE L'exploitation des sources d'information (1)

A. VAN DEN BRUEL (2), M. GOBERT (3), E. VERMEIRE (4), F. BUNTINX (5), B. AERTGEERTS (6)

**RÉSUMÉ :** Dans les premiers articles de cette série consacrée à la médecine factuelle, nous avons présenté la traduction d'une question clinique en une question PICO et la formulation de celle-ci en termes de recherche. Dans cet article, nous examinons, de manière plus détaillée, le contenu et l'exploitation des sources pouvant fournir une réponse à toute question PICO. La stratégie sera illustrée par la recherche de la réponse à la question de savoir s'il faut traiter une hypercholestérolémie chez une femme jeune sans autres facteurs de risque cardio-vasculaire. Dans un prochain article, nous aborderons l'ordre dans lequel il est recommandé de consulter ces sources.

## CAS CLINIQUE

Christine G., une jeune femme de 32 ans, sans antécédents, se présente à la consultation chez son médecin généraliste. Il y a quelques semaines, le médecin du travail l'avait examinée et avait procédé à une analyse sanguine. Son taux de cholestérol total a augmenté : la valeur est de 280 mg/dl avec un HDL de 40mg/dl. Il lui a été conseillé de consulter son généraliste pour examiner ce résultat. Christine ne fume pas, n'est pas diabétique et sa pression artérielle est parfaitement normale. Récemment, son père, âgé de 58 ans, a eu un infarctus du myocarde. Cet événement a fortement marqué Christine et elle s'inquiète pour la santé de son père : «Mon père doit aujourd'hui prendre des médicaments contre l'hypercholestérolémie. C'est donc important !!!» En tant que généraliste, puis-je simplement apaiser ses inquiétudes et la rassurer ? Ou bien, a-t-elle raison et a-t-elle besoin d'un traitement médicamenteux ?

(1) Cet article issu du Centre belge d'Evidence-based Medicine (CEBAM) a déjà été publié dans Huisarts Nu : Van den Bruel A, Vermeire E, Buntinx F, Aertgeerts B. Hypercholesterolemie: Het gebruik van de informatiebronnen. Huisarts Nu 2003, 32, 443-51. L'article a été traduit et adapté pour la Revue Médicale de Liège, avec la permission de Huisarts Nu.

(2) Médecin généraliste attaché au CEBAM, chercheur au Centre académique de Médecine générale à la Katholieke universiteit van Leuven (KUL) ;

(3) Infirmière enseignante à l'Institut Supérieur d'Enseignement Infirmier à Bruxelles, attachée au CEBAM et chercheur à l'Ecole de Santé publique de l'Université catholique Louvain (UCL) ;

(4) Médecin généraliste attaché au Centre de Médecine générale de l'Université d'Anvers, membre du personnel du CEBAM ;

(5) Professeur au Centre académique de Médecine générale à la Katholieke Universiteit van Leuven (KUL) ;

(6) Professeur au Centre académique de Médecine générale à la Katholieke Universiteit van Leuven (KUL) et Directeur du CEBAM.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLAEMIA  
IN PRIMARY PREVENTION.

THE USE OF THE DIFFERENT SOURCES OF INFORMATION

**SUMMARY :** In the first two articles of this series devoted to Evidence-Based Medicine, we have shown how to translate a clinical problem in a well formulated question and how to derive search terms from the PICO. In this article, we describe in more detail the different sources of information and how to use them. The strategy will be illustrated by answering the question whether it should be recommended to treat hypercholesterolaemia in a young woman without cardiovascular risk factors. In a following article, we will show how to adapt a search strategy to a specific question or PICO.

**KEYWORDS :** Database - Evidence-based medicine - Hypercholesterolaemia - Statin

## GÉNÉRALITÉS

### 1) LES DIFFÉRENTES SOURCES D'INFORMATIONS

Les médecins ont besoin d'informations à différents moments : lors du traitement d'un patient, pour se tenir informé ou pour étayer des directives ou des conventions. Or, ces médecins sont *volens nolens* submergés d'informations par les revues, les délégués médicaux et les recyclages. Cette offre ne rencontre pas souvent leurs besoins. Les articles des revues ne répondent pas toujours aux questions cliniques concrètes. Les informations dispensées par l'industrie pharmaceutique sont partiales et les cours rapidement obsolètes. Tout un chacun a accès à une quantité incommensurable d'information sur le net; la fiabilité de ces informations est très variable. Rechercher rapidement des informations pertinentes, correctes et actualisées est une aptitude indispensable à acquérir. Des sources toujours plus nombreuses diffusent des informations factuelles («evidence-based»); elles réunissent la littérature existante concernant des questions cliniques, l'évaluent et la mettent à disposition en ligne. Le fait de consulter en premier lieu ces sources permet de s'épargner de nombreux efforts. Les publications originales ne seront consultées que si les sources «evidence-based» ne fournissent aucune réponse à la question clinique.

### 2) QUALITÉ DES SOURCES D'INFORMATION SÉLECTIONNÉES

Dans cette série, nous utilisons toujours les mêmes sources. Trois critères motivent la sélection de ces sources : fiabilité, utilité et disponibilité.

En premier lieu, une source doit être *fiable*. Les articles répondent-ils aux exigences en termes de méthode et de présentation des résultats ? Les articles ont-ils été soumis à une «peer review» ? Autrement dit, les articles ont-ils été évalués par un certain nombre d'experts issus du même groupe professionnel ? Ces derniers temps, une attention accrue est accordée aux liens possibles avec l'industrie. S'ils existent, ils doivent être mentionnés.

Le second critère de sélection d'une source est son *utilité* pour le médecin généraliste. La source doit contenir des sujets pertinents pour le médecin généraliste. La présentation des résultats soulignera de préférence la pertinence pour la pratique. Nous sommes donc intéressés par des résultats cliniquement pertinents.

Finalement, la source doit aussi être *accessible* ou disponible, de préférence de manière simple et à moindre frais. En effet, une source comprenant des informations très fiables et pertinentes est totalement inutile si elle ne peut être consultée qu'à Montréal, par exemple. Par ailleurs, il importe de savoir si l'on peut disposer du texte intégral ou uniquement d'un résumé.

### 3) COMMENT QUESTIONNER LES BASES DE DONNÉES

L'utilisation de termes de recherche est généralement identique pour chaque base de données. En cas de doute concernant une dénomination, il convient de rechercher le terme MeSH correct (1) dans la base de données. En fait, ces termes nous permettent de questionner les bases de données. Toutefois, toutes les bases de données n'offrent pas cette possibilité. Les sources francophones permettent évidemment l'utilisation de termes de recherche en français. En fonction du sujet, il n'est pas toujours nécessaire de saisir la question PICO dans son intégralité. Dans le cas qui nous préoccupe, il suffit, en l'occurrence, de saisir dans plusieurs bases de données les termes «primary prevention» et «cholesterol» pour obtenir un résultat synoptique des articles

## INVENTAIRE DES SOURCES

Les principales sources d'information relatives à la médecine factuelle ont déjà été présentées brièvement dans l'article introductif à cette série (2), puis, de façon plus détaillée, dans un précédent article (1).

### 1) RECOMMANDATIONS DE LA SSMG

La base de données bibliographiques du site Web de la Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) ([www.ssmg.be](http://www.ssmg.be)) nous permet de consulter les recommandations de la

SSMG pour une bonne pratique médicale (recommandations de bonne pratique). Dans cette base de données, nous pouvons faire une recherche par mot-clef. Le résultat de la recherche s'affiche à l'écran par paliers. La base de données bibliographiques fait office de site portail. Elle nous permet, par conséquent, de consulter d'autres sources. Pour le cas qui nous intéresse, nous sélectionnons le mot-clé «cholestérol» dans le menu déroulant. L'onglet «publication» donne accès à la liste des recommandations de bonne pratique rédigées par la SSMG; nous pourrions consulter directement le texte intégral.

### 2) RECOMMANDATIONS DE L'ANAES

Les normes de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) (<http://www.anaes.fr>) peuvent également être consultées gratuitement. L'onglet «publications» permet l'accès, par discipline, à la liste complète des publications de l'ANAES. Un moteur de recherche permet d'effectuer une sélection à partir de plusieurs mots-clefs. Pour chaque recommandation, le texte intégral est disponible «on line».

### 3) SIGN

Sur le site Web du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<http://www.sign.ac.uk>) en sélectionnant successivement les rubriques «guidelines» et «full text guidelines», nous trouvons une directive relative à la prévention primaire dans la section «CHD and Stroke». Le site Web de SIGN présente une fonction de recherche, mais momentanément elle n'est pas réellement active. Le texte intégral de la directive est disponible gratuitement; pour chaque argumentation, le niveau de pertinence est mentionné.

### 4) NATIONAL GUIDELINES CLEARINGHOUSE

National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)) présente une fonction de recherche analogue aux fonctions PubMed.

Le moteur de recherche en tant que tel exploite également le terme exact. Si le système ne trouve aucun terme dans l'arborescence MeSH, il effectue une recherche sur base des mots du texte. Les articles sont ordonnés par ordre décroissant d'importance. «Recherche élémentaire» («basic search») permet d'obtenir uniquement le résumé; «recherche détaillée» («detailed search») fournit la directive dans son intégralité. Cette base de données se prête parfaitement à la saisie simultanée de plusieurs termes d'une question PICO. En saisissant uniquement «cholestérol», on obtient un nombre d'articles trop important. Le fait de saisir «cholesterol» AND «lipid lowering» permet une sélection plus judicieuse (1). Il convient

toutefois de faire preuve de prudence lors de l'évaluation des directives trouvées, car la collection est très diverse, tant en termes de contenu qu'en termes de qualité.

#### 5) MINERVA

Le site Web de Minerva ([www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)) permet d'opter pour la saisie d'un mot-clé, d'un mot du titre ou d'un mot du texte. Il permet également d'effectuer des recherches par référence ou par auteur. L'analyse d'un article s'adresse explicitement aux médecins dans la pratique, et contient des mesures de résultat pertinentes et une conclusion utile.

#### 6) CLINICAL EVIDENCE

Dans Clinical Evidence ([www.clinicalevidence.com](http://www.clinicalevidence.com)), les sujets sont classés par chapitre, par exemple «Child Health» ou «Musculoskeletal Disorders». Chaque chapitre comprend une série de sujets qui relèvent d'une question clinique. Les recherches assidues dans Medline, Embase, The Cochrane Library, nous permettent d'extraire des conseils très pratiques. Ainsi, le chapitre «Cardiovascular Disorders» analyse l'impact de médicaments hypolipémiants sur des sujets asymptomatiques.

#### 7) ACP JOURNAL CLUB

ACP Journal Club ([www.acpj.org](http://www.acpj.org)) est une revue bimensuelle qui sélectionne et commente des articles pertinents pour les médecins. Le site Web est accessible uniquement aux membres de l'American College of Physicians ou aux abonnés. Le site Web de l'ACP Journal Club est toutefois accessible via la « Bibliothèque virtuelle » du CEBAM (<http://www.cebam.be>) (figure 1). Comme toute autre base de données reprise dans cette bibliothèque virtuelle, le moteur de recherche Ovid investigate l'ACP Journal Club.

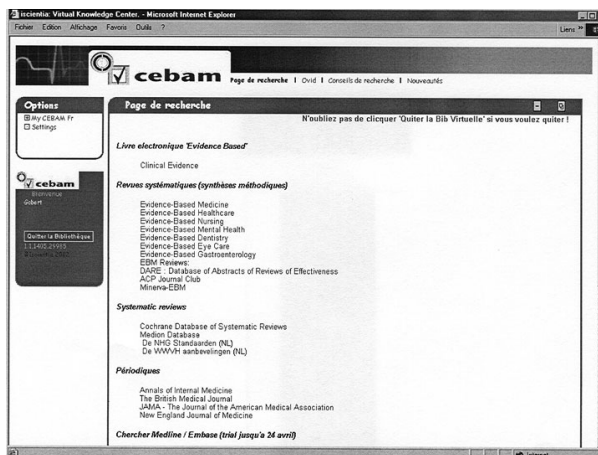


Figure 1 : [http://www.iscientia.net/portal/\(wpuctqnz5qvul3452jue-tozn\)/default.aspx?org=3](http://www.iscientia.net/portal/(wpuctqnz5qvul3452jue-tozn)/default.aspx?org=3)

Ce moteur de recherche est comparable, dans les grandes lignes, à PubMed. Ainsi, Ovid recherche également les termes MeSH. Il permet également de combiner différents termes et offre la possibilité d'enregistrer une action de recherche pour un usage ultérieur.

#### 8) COCHRANE

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS) (<http://www.cochrane.org/reviews/cli-bintro.htm>) fait partie de la Cochrane Library. Le texte intégral de l'ensemble des analyses systématiques est accessible uniquement aux abonnés. Les résumés peuvent être consultés gratuitement via Medline. Les demandes de recherche simple et approfondie sont possibles. L'interrogation de la Cochrane Library dépend du moteur de recherche utilisé. La recherche via Ovid diffère légèrement de la recherche via un abonnement direct. CDRS comprend une collection actualisée de revues systématiques de grande qualité concernant l'efficacité des traitements. Les preuves sont évaluées en termes de qualité. Les données sont également souvent reprises dans une méta-analyse.

#### 9) DARE

La «Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness» (DARE) fait également partie de la Cochrane Library (<http://nhscr.d.york.ac.uk/darehp.htm>). Elle contient des extraits structurés des analyses systématiques réalisées dans le monde entier, qui ont fait l'objet d'une lecture critique par les analystes du «National Health Service (NHS) Center for Reviews and Dissemination» de l'Université de York (Royaume-Uni). DARE contient également des références et autres analyses utiles à titre d'informations contextuelles.

#### 10) MEDLINE

Medline est la dernière base de données que nous utilisons (figure 2). PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) est le

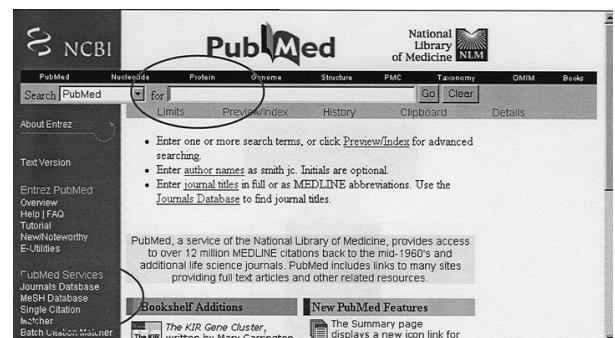


Figure 2 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/36>

TABLEAU I : CONSTRUCTION DU PICO

<b>P</b>	femme de 32 ans, taux de cholestérol total 280, HDL 40, pas de diabète, pas d'hypertension, non fumeuse, père infarctus du myocarde à 58 ans.
<b>I</b>	traitement hypo-lipidémiant.
<b>C</b>	placebo.
<b>O</b>	morbidité et mortalité cardiovasculaire.

moteur de recherche permettant de consulter cette immense base de données. Nous avons abordé dans l'article précédent quelques-unes des possibilités offertes par PubMed (1). Mais ses fonctions sont multiples. Ainsi, PubMed dispose de filtres méthodologiques via Clinical Queries. Il convient d'utiliser ce filtre, par exemple, pour trouver quelques essais d'intervention, des études diagnostiques ou des travaux étiologiques.

#### 11) SUMSEARCH

SUMSearch est un moteur de recherche gratuit de l'université du Texas (<http://SUMSearch.UTHSCSA.edu/cgi-bin/SUMSearch.ex>) qui consulte simultanément différentes bases de données et classe les informations trouvées suivant leur niveau de preuve. Les bases de données consultées sont : Merck Manual, National Guideline Clearinghouse, DARE et Medline.

#### 12) TRIP DATABASE

Turning Research Into Practice (TRIP) Database est également un moteur de recherche du «Centre for Research Support» du Pays de Galles (<http://www.tripdatabase.com>). Il s'adresse principalement aux généralistes et questionne, tout comme SUMSearch, plusieurs bases de données et sources. Les informations trouvées sont également classées suivant leur niveau de pertinence. A l'heure actuelle, la base de données TRIP contient 29.000 liens à partir de 70 sources différentes; cette base est accessible gratuitement.

### CONSTRUCTION DU PICO

Pour investiguer ces différentes bases de données, il convient de construire un PICO pour une recherche ciblée et pertinente pour le cas clinique qui nous intéresse (Tableau I) (3).

Le terme «primary prevention» est souvent utilisé dans ce contexte et peut donc également être envisagé comme intervention (I).

Nous allons interroger les sources pour répondre à la question :

«Un traitement hypo-lipidémiant exerce-t-il un effet sur la morbidité et la mortalité cardio-

vasculaires chez une femme de 32 ans présentant un taux de cholestérol total élevé sans autres facteurs de risques et dont le père a eu un infarctus du myocarde à l'âge de 58 ans ?».

### ETUDES DE SYNTHÈSE DES SOURCES CONSULTÉES

Nous analyserons successivement les informations provenant de : 1) les directives ou «guidelines»; 2) les sources «evidence-based»; 3) les revues systématiques disponibles; et, enfin, 4) les études originales.

#### 1) DIRECTIVES

##### 1. SSMG

*Recommandations de la SSMG pour une bonne pratique médicale : Hypercholestérolémie (4).* Les auteurs soulignent qu'un taux de cholestérol élevé ne constitue pas une maladie, mais un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires. L'administration éventuelle de médicaments dépend du risque total de développer une maladie cardio-vasculaire et de la présence d'antécédents familiaux. Les tables de risques dans cette norme ne débutent qu'à partir de 50 ans pour les femmes. En cas d'anamnèse familiale lourde (à savoir un membre de la famille du premier degré souffrant d'une maladie coronarienne avant l'âge de 60 ans) et de diabète type 2, on peut traiter les patients par statine en prévention primaire en donnant toujours priorité aux mesures hygiéno-diététiques. L'éducation du patient est toujours importante : cesser de fumer, limiter la consommation d'alcool à maximum deux consommations par jour, maigrir en cas d'indice de masse corporelle supérieur ou égal à 27 kg/m<sup>2</sup>, s'alimenter sainement et augmenter les exercices physiques adaptés et faire du sport.

##### 2. RECOMMANDATIONS ANAES : PAS DE DONNÉES

##### 3. SIGN

*Lipids and the Primary Prevention of Coronary Heart Disease (5).* Il s'agit d'un document très volumineux, contenant un chapitre distinct concernant la prévention primaire chez les femmes. Il définit également, sur base des tables de risques, les patients entrant en ligne de compte pour un traitement. En cas de risque supérieur ou égal à 30 % à 10 ans, des médicaments hypolipidémiant sont administrés. Toutefois, selon les auteurs, peu d'études s'intéressent aux femmes, ce qui affaiblit les «preuves».

Les tables de risques de Joint British Chart ne débutent qu'à partir de l'âge de 35 ans. En l'occurrence également, le risque n'excède jamais 15 % à 10 ans.

#### 4. NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE

*VHA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia in primary care (6).* Il n'est pas pertinent de déterminer le niveau de cholestérol chez les patients âgés de moins de 35 ans, sauf en cas d'anamnèse familiale lourde (membre de la famille au premier degré ayant subi un incident cardio-vasculaire avant l'âge de 55 ans). Une éducation à la santé doit être donnée aux patients ne souffrant pas de maladies cardio-vasculaires et présentant maximum 2 facteurs de risques et un LDL supérieur ou égal à 160 mg/dl. Un traitement médicamenteux est administré en supplément lorsque le LDL est supérieur ou égal à 190 mg/dl.

- *Screening and management of lipids (7).* Le screening chez les femmes est pertinent entre 45 et 65 ans. En cas de traitement, il convient, dans un premier temps, de donner des conseils d'hygiène de vie, tels que le régime et le sevrage tabagique. Si ces mesures s'avèrent insuffisantes après six mois, les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé sont traités par médicaments.

- *Lipids (8).* Chez les personnes ne souffrant pas de maladies cardio-vasculaires et présentant un facteur de risque situé entre 0 et 1, le cholestérol total peut s'élever jusqu'à 240 mg/dl. Afin d'atteindre un niveau de cholestérol total inférieur à 200 mg/dl, on privilégiera les conseils d'hygiène de vie uniquement.

- *Lipid management in adults (9).* Pour les patients présentant un faible risque cardio-vasculaire, il n'existe aucune preuve en matière de prévention primaire. Les auteurs soulignent l'importance des conseils d'hygiène de vie.

- *AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of atherogenesis (10).* Cette directive ne fournit aucune information relative à sa mise en œuvre, ni concernant les données sur laquelle elle se base. Les jeunes femmes reçoivent en premier lieu des conseils d'hygiène de vie. Un traitement doit être administré lorsque le LDL reste supérieur à 190 mg/dl après six mois de mesures hygiéno-diététiques. Chez les femmes présentant un syndrome ovarien polykystique, un HDL inférieur à 45 mg/dl et un niveau de triglycérides supérieur à 150 mg/dl sont considérés comme des facteurs de risques complémentaires.

- *Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention (11).* La prévention primaire ne s'avère pertinente qu'en cas de risque cardio-vasculaire de 20 % au moins pour les dix prochaines années. La prévention primaire se compose de conseils d'hygiène de vie, d'un traitement de l'hypertension artérielle et d'un traitement éventuel de l'hypercholestérolémie. Les statines sont privilégiées dans le cadre de la prévention primaire médicamenteuse.

Nos investigations dans les bases de données peuvent s'achever ici : nous disposons de suffisamment d'informations pour élaborer une prise en charge du problème clinique qui nous préoccupe.

## 2) ANALYSE CRITIQUE DES ETUDES

### 1. MINERVA

- *Hypercholesterolemie: "state of the art" anno 2002 (12).* Les auteurs concluent que le traitement d'une hypercholestérolémie isolée n'est pas pertinent. Il convient, dans un premier temps, d'établir le profil de risque cardio-vasculaire des patients souffrant d'hypercholestérolémie sans antécédents cardio-vasculaires. Le seuil critique à partir duquel un traitement s'avère pertinent doit encore être défini.

- *De aanpak van primaire hypercholesterolemie anno 2002 (13).* Même à un âge précoce, un niveau de cholestérol élevé présente un facteur de risque. Le traitement de l'hypercholestérolémie chez les personnes ne souffrant pas de maladies coronariennes améliore considérablement les statistiques relatives à la mortalité coronarienne, mais n'influence pas la mortalité globale. Pour éviter un infarctus fatal, il faut traiter plus de 200 personnes pendant cinq à sept ans (NNT 238). Pour éviter toute morbidité coronarienne, il faut traiter 60 personnes pendant cinq à sept ans. Il n'y a aucun impact statistiquement significatif sur la morbidité coronarienne chez les femmes. Il convient toutefois de signaler qu'il n'existe qu'une seule étude portant sur 997 femmes. Les conseils d'hygiène de vie restent importants : une alimentation saine, ne pas fumer, des exercices physiques suffisants.

- *Primaire preventie met statines: heeft het zin (14) ?* Il s'agit d'un commentaire relatif à l'étude portant sur ces 997 femmes. Cette étude n'a démontré aucun impact sur la mortalité totale. On peut donc se demander s'il est pertinent de traiter les personnes avec hypercholestérolémie qui ne souffrent pas de maladies coronariennes.

Pour éviter un incident coronarien, il faut, en effet, traiter 77 patients pendant cinq ans.

## 2. CLINICAL EVIDENCE

- *Cardiovascular disorders, primary prevention (15)*. Chez les personnes présentant un risque annuel de développer une maladie coronarienne de 0,6 à 1,5 %, la diminution du cholestérol réduit le risque d'avoir un infarctus du myocarde non fatal. Le bénéfice absolu est davantage lié au risque de base de l'individu et à la diminution du niveau de cholestérol qu'au seul niveau élevé de cholestérol. La prévention primaire chez les femmes fait état de résultats divergents : un essai contrôlé randomisé (RCT) trouve une différence statistiquement non significative tandis qu'un autre RCT montre une différence similaire à la fois chez les hommes et les femmes.

## 3. ACP JOURNAL CLUB

- *Lipid-lowering drugs decrease CAD events but not all cause or CAD mortality in men with no history of CAD (16)*. La diminution absolue de la mortalité est liée au risque global de développer une maladie coronarienne. Il n'est pas démontré qu'une baisse des lipides exerce un impact sur la mortalité chez les patients présentant un faible risque.

- *Multiple interventions modestly reduce cardiovascular risk factors in primary prevention, but effects on mortality are uncertain (17)*. Les conseils ou l'information exercent une diminution limitée en ce qui concerne la pression artérielle, le niveau de cholestérol et la prévalence du tabagisme. Aucun effet n'est démontré sur la mortalité par maladie coronarienne ou par une autre cause.

- *Lovastatin reduced coronary events in healthy persons with low HDL cholesterol levels (18)*. Chez les personnes présentant un taux de HDL faible et un taux de cholestérol normal, un traitement à base de lovastatine comme traitement primaire ne diminue pas le nombre d'accidents coronaires létaux. Il existe peu d'effets démontrés chez les femmes car la population analysée est trop peu importante.

- *Méta-analyse : Antidyslipidemic therapy prevents myocardial infarction and death (19)*. Pour prévenir un décès par infarctus du myocarde, 53 patients doivent être traités pendant 5 ans. Plus le risque cardio-vasculaire est élevé, plus le bénéfice est élevé. On doit donc se laisser guider plutôt par le type de patient pris dans sa globalité que par seulement une cholestérolémie élevée.

- *Review : cholesterol lowering reduces mortality in high-risk, middle-aged men (20)*. Chez les sujets sans maladie coronarienne, il existe un bénéfice net d'un traitement chez les hommes d'âge moyen présentant une cholestérolémie très élevée et d'autres facteurs de risque; de ce fait, ils sont à haut risque de maladie coronarienne. L'effet est incertain chez les femmes, ayant un taux de cholestérol moyennement élevé ou sans autres facteurs de risque. Le suivi des personnes chez qui le résultat attendu d'un traitement est faible peut être considéré comme dépourvu de sens.

## 3) REVUES SYSTÉMATIQUES

### 1. COCHRANE

- *Multiple risk factors interventions for primary prevention of coronary heart disease (21)*. Cette revue a été discutée par le ACP Journal Club (17). Il s'agit ici d'apprécier l'effet des conseils, d'une éducation à la santé et d'un traitement médicamenteux sur la mortalité cardio-vasculaire. Les auteurs postulent que l'effet d'un traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie est réel, surtout auprès des sujets à haut risque. Chez les sujets à faible risque, le bénéfice modeste attendu doit être comparé aux effets indésirables escomptés.

### 2. DARE

- *What role for statins : a review and economic model (22)*. Sachant que cette revue systématique présente plusieurs lacunes méthodologiques, nous devons interpréter les résultats avec beaucoup de prudence. Les auteurs concluent à un effet des statines sur les infarctus du myocarde non mortels, mais pas sur la mortalité cardio-vasculaire totale. Plusieurs études ne sont pas assez puissantes pour pouvoir se prononcer ici.

- *Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease : meta-analysis of randomised trials (23)*. Cette méta-analyse a également été discutée par l'ACP Journal Club (19). Cette étude présente de sérieuses lacunes : biais de publication, recherche limitée, aucun critère explicite pour le jugement de la qualité des études sélectionnées. La plupart des études ont été conduites auprès d'hommes blancs d'âge moyen. Il est donc difficile de généraliser au cas de notre patiente. On trouve un effet sur la survenue de problèmes cardio-vasculaires et sur la mortalité cardio-vasculaire, mais pas sur la mortalité totale. Ces résultats doivent être interprétés avec scepticisme.

- *Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention* (24). Les auteurs ne trouvent aucun effet sur la prévention primaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

- *Number-needed-to-treat analysis of the prevention of myocardial infarction and death by antidyslipidemic therapy* (25). Cet article est également discuté par ACP Journal Club (18). Les aspects méthodologiques sont très rigoureux. Le Number Needed-to-Treat (NNT) est égal à 53 pour la prévention primaire de l'infarctus du myocarde non léthal et est égal à 190 pour la prévention de la mortalité totale. Nous devons donc traiter 53 personnes pendant 5 ans pour éviter un infarctus du myocarde non mortel et 190 sujets pour éviter un décès.

#### 4) ETUDES ORIGINALES

Dans Medline, il existe encore une centaine d'études sur le sujet; cette problématique est très actuelle et fait l'objet de nombreuses recherches. Il serait fastidieux d'investiguer l'ensemble de ces études et ce n'est, de surcroît, pas indispensable : il existe suffisamment de guidelines, de sources «evidence-based» et de revues systématiques disponibles. Toutes ces sources conduisent globalement aux mêmes conclusions. Bien entendu, si de nouvelles preuves probantes étaient trouvées, nous devrions les analyser en temps voulu et revoir à nouveau notre marche à suivre.

#### RÉSUMÉ ET CONCLUSION DANS LE CAS DE CHRISTINE

Chez les sujets présentant un faible risque cardio-vasculaire, le bénéfice attendu d'un traitement médicamenteux est trop faible — si faible que l'on devrait traiter un trop grand nombre de personnes pour éviter un seul accident cardio-vasculaire. Dans ce cas, nous optons pour des conseils d'hygiène de vie comme stopper le tabagisme et faire de l'exercice. Cependant, il est très difficile de généraliser sachant que très peu de femmes sont reprises dans les échantillons des différentes études analysées.

Le risque cardio-vasculaire de Christine est très faible : une femme âgée de moins de 35 ans, ne souffrant ni de diabète ni d'hypertension, non fumeuse, qui n'est pas obèse et ne présente pas d'anamnèse familiale positive (il est question d'anamnèse familiale positive lorsqu'un membre de la famille au premier degré a eu un incident cardio-vasculaire avant l'âge de 55 ans). Sur base des tables de risque, j'examine avec Christine l'effet que produirait une réduction du cholestérol chez elle : le risque cardio-vasculaire, déjà bas au

départ, le reste en cas de traitement. Je décide de ne pas la traiter et lui conseille de faire davantage d'exercice et de ne jamais commencer à fumer.

#### RÉFÉRENCES

1. Van den Bruel A, Boland B, Vermeire E, et al.— Du PICO aux termes de recherche par Internet: comment accéder à l'information pertinente? *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 52-60.
2. Van den Bruel A, Buntinx F, Aertgeerts B.— Evidence-Based Medicine : plus qu'un terme à la mode. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 669-670.
3. Van den Bruel A, Chevalier P, Vermeire E, et al.— Evidence-Based Medicine. Otite moyenne chez l'enfant. Comment formuler une question PICO ? *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 671-675.
4. SSMG.— Recommandations de bonne pratique SSMG. Hypercholestérolémie. SSMG, 2001, **90** p. + annexes
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.— *Lipids and the Primary Prevention of Coronary Heart Disease*. A National Clinical Guideline. SIGN, 1999, publication number 10.
6. Veterans Health Administration, Department of Defense.— *VHA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia in primary care*. Washington (DC): Veterans Health Administration, Department of Defense, 2001.
7. Ann Arbor (MI): University of Michigan.— *Screening and management of lipids*, 2000.
8. Singapore Ministry of Health.— *Lipids*. Singapore: Singapore Ministry of Health, 2001.
9. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).— *Lipid management in adults*. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2002 Jul.
10. American Association of Clinical Endocrinologists.— *AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of atherogenesis*. *Endocr Pract*, 2000, **6**, 162-213.
11. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al.— Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis*, 1998, **140**, 199-270.
12. Van Driel M, Lemiengre M, Christiaens T.— Hypercholesterolemie: state of the art anno 2002. *Huisarts Nu* (Minerva), 2002, **31**, 101-4.
13. Christiaens T.— De aanpak van primaire hypercholesterolemie anno 2002. *Huisarts Nu* (Minerva), 2002, **31**, 87-94.
14. Thomas S.— Primaire preventie met statines: heeft het zin? *Huisarts Nu* (Minerva), 1999, **28**, 379-82.
15. Pignone M.— Primary prevention — What are the effects of lowering cholesterol concentration in asymptomatic people. Cardiovascular disorders, *BMJ Clinical Evidence* 2003.
16. Havranek EP.— Review : Lipid-lowering drugs decrease CAD events but not all-cause or CAD mortality in men with no history of CAD. *ACP Journal Club*, 2001, **134**, 92.
17. Gluckman R.— Review : Multiple interventions modestly reduce cardiovascular risk factors in primary prevention, but effects on mortality are uncertain. *ACP Journal Club*, 2000, **132**, 43.

18. Taylor WC, Berkenblit A.— Lovastatin reduced coronary events in healthy persons with low HDL cholesterol levels. *ACP Journal Club*, 1998, **129**, 58.
19. Spence JD.— Meta-analysis : antidyslipidemic therapy prevents myocardial infarction and death. *ACP Journal Club*, 1997, **126**, 4.
20. Taylor WC.— Review : Cholesterol lowering reduces mortality in high-risk, middle-aged men. *ACP Journal Club*, 1996, **125**, 13.
21. Ebrahim S, Davey Smith G.— Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *The Cochrane Library*, 2002, Issue 4.
22. Center for Reviews and Dissemination.— What role for statins : a review and economic model. *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*, 2002, Volume 4.
23. Center for Reviews and Dissemination.— Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*, 2002; Volume 4.
24. Center for Reviews and Dissemination.— Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*, 2002; Volume 4.
25. Center for Reviews and Dissemination.— Number-needed-to-treat analysis of the prevention of myocardial infarction and death by antidyslipidemic therapy. *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*, 2002; Volume 4.

#### NOTE DE LA RÉDACTION (A. SCHEEN)

La problématique du traitement de l'hypercholestérolémie a déjà fait l'objet de plusieurs articles dans la revue. L'importance d'intégrer la valeur de la cholestérolémie à l'ensemble de la problématique individuelle et l'intérêt de prendre en considération le calcul du risque coronarien et cardio-vasculaire ont été particulièrement mis en exergue. Le calcul du risque de décès par maladies cardio-vasculaires dans les 10 ans chez la jeune femme hypercholestérolémique de 32 ans illustrant cet article peut être effectué par la table SCORE adaptée à la population belge selon les recommandations du Groupe de Travail Belge de Prévention des Maladies Cardio-vasculaires. En l'absence d'autres facteurs de risque, il avoisine

0 % et est donc très inférieur au seuil de 5 % généralement considéré pour identifier les sujets à haut risque justifiant l'instauration d'un traitement pharmacologique par statine en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques. Le lecteur intéressé est invité à consulter les quelques articles suivants :

1. Scheen AJ.— Pharmaco-économie des médicaments hypolipidémisants : analyse des facteurs influençant le rapport coût/efficacité. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 220-222.
2. Scheen AJ.— Le risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie : d'un continuum à la notion de normalité, de seuil d'intervention et d'objectif thérapeutique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 17-21.
3. Ducobu J, Scheen AJ.— Les recommandations du Belgian Lipid Club pour le diagnostic et le traitement des hyperlipidémies : résumé pour le praticien. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 360-366.
4. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
5. Scheen AJ.— Comment j'explore ... Le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans : de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 460-466.
6. De Backer G, De Bacquer D, Brohet C, et al.— Recommandations relatives à la prévention des maladies cardio-vasculaires en pratique clinique. Groupe de Travail Belge de Prévention des Maladies Cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 163-172.

#### REMERCIEMENTS

*Les auteurs remercient le Professeur A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, pour la relecture attentive et l'adaptation de ce manuscrit.*

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. A. Van Den Bruel, CEBAM, Kapucijnenvoer, 33, blok J, 3000 Leuven.