

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude ALLHAT-LLT

H. KULBERTUS (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : ALLHAT-LLT, un versant de l'étude ALLHAT, avait pour but de déterminer si, par comparaison au traitement dit "habituel", la pravastatine pouvait réduire la mortalité de toutes causes chez les hypertendus de > 55 ans, modérément hypercholestérolémiques et présentant, au moins, un facteur de risque supplémentaire pour les maladies coronariennes. L'étude fut randomisée, mais resta ouverte.

10.355 personnes ambulatoires, âgées de 55 ans ou plus, avec un cholestérol LDL de 120 à 189 mg/dl (ou 100 à 129 mg/dl en présence d'une maladie coronarienne connue) et des triglycérides inférieurs à 350 mg/dl, reçurent, par randomisation, soit de la pravastatine à raison de 40 mg/j (5.170 patients), soit un traitement "habituel" établi par le médecin traitant (5.185 patients). L'âge moyen des participants était de 66 ans; 49 % étaient de sexe féminin; 14 % avaient des antécédents coronariens et 35 %, un diabète de type 2. Au départ, on notait un cholestérol total moyen de 224 mg/dl, LDL de 146 mg/dl, HDL de 48 mg/dl et des triglycérides à 152 mg/dl.

Le suivi moyen fut de 4,8 années. Dans le groupe "traitement habituel", 32 % des patients ayant une maladie coronarienne connue et 29 % de ceux indemnes de cet antécédent commencèrent, en cours d'étude, à prendre une thérapeutique hypolipémiante. A 4 ans, le cholestérol total avait diminué de 17,2 % dans le groupe pravastatine et de 7,6 % dans le groupe "traitement habituel". Le cholestérol LDL fut évalué au sein d'un échantillon limité; on nota une réduction de 28 % sous pravastatine et de 11 % sous "traitement habituel". La mortalité de toutes causes fut similaire dans les deux groupes (RR, 0,99; IC, 0,89-1,11; $p=0,88$) avec une mortalité de 14,9 % dans le groupe pravastatine et de 15,3 % dans le groupe "traitement habituel". La fréquence des événements coronariens (décès d'origine coronarienne et infarctus myocardiques non fatals combinés) fut également similaire dans les deux groupes (RR, 0,91; IC, 0,79-1,04; $p=0,16$). A 6 ans, l'incidence des événements coronariens fut de 9,3 % dans le groupe pravastatine et de 10,4 % dans le groupe traitement "habituel".

Sur base des résultats d'études publiées antérieurement, on peut raisonnablement penser que l'absence d'efficacité démontrable de la pravastatine dans ALLHAT-LLT s'explique par la très faible différence observée, entre groupe traité et groupe contrôle, en termes de cholestérol total (9,6 %) ou de cholestérol-LDL (16,7 %). Cette différence inhabituelle s'explique essentiellement par le caractère ouvert de l'étude et par l'autorisation de prescription d'une statine dans le groupe "traitement habituel".

A côté de sa partie impliquant des molécules hypotensives (1), l'étude ALLHAT (2) comportait aussi un versant LLT (3) (pour Lipid Lowering Treatment) dont l'objectif était de déterminer si la pravastatine, par comparaison au traitement dit "habituel", réduisait la mortalité de toutes causes chez des hypertendus, âgés

THE ALLHAT-LLT STUDY

SUMMARY : ALLHAT-LLT was part of the ALLHAT study. The purpose was to determine whether pravastatin compared with usual care reduces all-cause mortality in older, moderately hypercholesterolaemic, hypertensive patients with at least one additional coronary heart disease (CHD) risk factor.

10,355 ambulatory patients, aged 55 years or more, with LDL cholesterol of 120-189 mg/dl (or, 100-129 mg/dl if known CHD) and triglycerides < 350 mg/dl, were randomised to pravastatin (40 mg/d; $n=5,170$), or usual care ($n=5,185$). Mean age was 66 years; 49 % were women; 38 % were black and 23 % hispanic; 14 % had a history of CHD and 35 %, type 2 diabetes. Baseline mean total cholesterol was 224 mg/dl; LDL-C, 146 mg/dl; HDL-C, 48 mg/dl, and triglycerides, 152 mg/dl.

Mean follow-up was 4,8 years. Among usual care patients, 32 % of those with known CHD and 29 % of those without CHD started taking lipid-lowering drugs. At year 4, total cholesterol was reduced by 17.2 % with pravastatin and by 7.6 % with usual care. A random sample had their LDL-C levels assessed : there was a reduction of 28 % with pravastatin and of 11 % with usual care. All-cause mortality was similar in the two groups (RR, 0.99; 95 % CI, 0.89-1.11; $p=0.88$), with 6-year mortality rates of 14,9 % (pravastatin) and 15,3 % (usual care). CHD event-rates were not different between the two groups (RR, 0.91; 95 % CI, 0.79-1.04; $p=0.16$); 6-year CHD event rates were 9.3 % (pravastatin) and 10.4 % (usual care), respectively.

These results are likely due to the small differential in total cholesterol (9.6 %) and LDL-C (16.7 %) between pravastatin and usual care, compared with prior statin trials. Such an unusual differential essentially results from the open label of the study and from the possibility of prescribing a statin in the usual care group.

KEYWORDS : Hypertension - Coronary heart disease - Cholesterol- Statins - Pravastatin

de 55 ans ou plus, modérément hypercholestérolémiques et présentant au moins un facteur de risque supplémentaire pour les affections coronariennes. C'est à cette portion de l'étude que cet article est consacré.

DESCRIPTION DE L'ÉTUDE ET DES PATIENTS

Il s'agit d'une étude randomisée, mais ouverte, réalisée entre février 1994 et mars 2002 dans 513 centres cliniques situés majoritairement en Amérique du Nord. Tous les participants avaient déjà été admis dans l'étude ALLHAT et répondaient donc aux critères d'inclusion propres à cet essai (2) : homme ou femme âgé(e) de 55 ans ou plus, hypertension de stade 1 ou 2 avec au moins un facteur de risque supplémentaire.

L'éligibilité pour l'étude ALLHAT-LLT (3) était basée sur des critères supplémentaires spécifiques : cholestérol LDL à jeun de 120 à 189

(1) Professeur Émérite ULg, (2) Professeur ULg, Chef de Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et de Médecine interne générale, CHU, Sart Tilman.

mg/dl chez les sujets sans histoire connue d'affection coronarienne et de 100 à 129 mg/dl chez les sujets avec affection coronarienne connue - la limite supérieure avait été initialement fixée à 159 mg/dl; elle fut modifiée à partir du 5 avril 1994 sur base des résultats de l'étude 4S (4); triglycérides à jeun < 350 mg/dl. Furent exclus les patients traités par un hypolipémiant au moment de l'admission et les malades pour lesquels le médecin traitant jugeait une thérapeutique hypolipémiante indiquée. Tous les participants à ALLHAT-LLT furent encouragés à suivre le régime décrit comme "step 1 diet" par le National Cholesterol Education Program (NCEP) (5). Par randomisation, ils furent désignés, dans le rapport 1:1, pour suivre soit un traitement par pravastatine, soit un "traitement habituel". Dans le premier cas, ils commencèrent par 20 mg de pravastatine chaque soir. Si nécessaire et afin d'obtenir une réduction du cholestérol LDL de 25% au moins, la dose pouvait être augmentée à 40 mg/j. Après l'admission des 1.000 premiers participants, il fut décidé de s'en tenir à la dose unique de 40 mg/j. Les patients désignés pour recevoir un "traitement habituel" reçurent la thérapeutique décidée par leur médecin traitant. Celui-ci fut avisé de ne pas entreprendre de traitement hypocholestérolémiant particulièrement agressif, sauf changement majeur des données cliniques.

RÉSULTATS

10.355 personnes, ambulatoires, (âge moyen: 66 ans; sexe féminin : 49 %; race noire : 38 %; hispaniques : 23 %; antécédents de maladie coronarienne : 14 %; diabète de type 2 : 35 %) furent admises dans l'étude. Par randomisation, 5.170 reçurent la pravastatine et 5.135, le "traitement habituel".

Au départ, la valeur moyenne du cholestérol total était de 224 mg/dl; celle du cholestérol LDL, de 146 mg/dl; celle du cholestérol HDL, de 48 mg/dl et celle des triglycérides, de 152 mg/dl. La durée moyenne du suivi fut de 4,8 années.

L'observance thérapeutique diminua au cours du temps. Dans le groupe pravastatine, elle tomba à 87 % à 2 ans, 80 % à 4 ans et 77 % à 6 ans. Dans le groupe "traitement habituel", la prescription d'une statine fut notée dans 8,2 % des cas à 2 ans, 17,1 % à 4 ans et 26,1 % à 6 ans. Parmi les participants de ce dernier groupe ayant une affection coronarienne à l'admission, 32 % ont commencé un hypolipémiant à un moment donné de l'étude; parmi ceux indemnes d'affection coronarienne, cette proportion fut de 29 %.

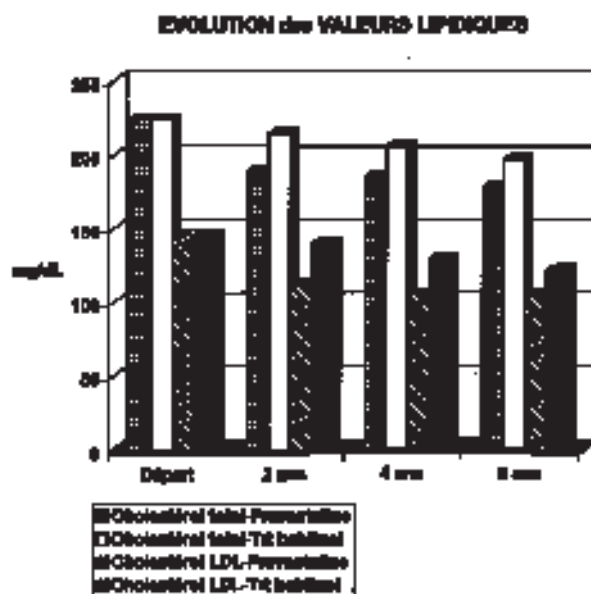


Fig. 1. Evolution dans le temps des concentrations plasmatiques en cholestérol total et cholestérol LDL (calculé) dans les groupes soumis à la pravastatine ou au "traitement habituel".

Les variations observées au niveau des valeurs lipidiques sont illustrées dans la figure 1. Après 4 ans de suivi, le niveau de cholestérol total avait baissé de 17,2 % dans le groupe pravastatine et de 7,6 % dans le groupe traitement habituel. La différence était donc de 9,6 %. A 4 ans encore, le taux calculé de cholestérol LDL avait diminué de 27,7 % dans le groupe pravastatine et de 11,0 % dans le groupe traitement habituel; la différence était donc de 16,7 %. Le cholestérol HDL augmenta de 3,3 % dans le groupe pravastatine et de 2,4 % dans le groupe traitement habituel.

Le critère primaire d'évaluation était la mortalité de toutes causes. A ce niveau, aucune différence significative ne fut observée (tableau I). Il y eut 631 décès dans le groupe pravastatine et 641 dans le groupe "traitement habituel" (RR, 0,99; 95 % CI, 0,89-1,11; $p=0,88$). La mortalité à 6 ans fut de 14,9 % dans le groupe pravastatine et de 15,3 % dans le groupe "traitement habituel". Aucune différence dans les chiffres de mortalité pour des causes spécifiques ne fut observée.

Le principal critère secondaire d'évaluation combinait les décès d'origine coronarienne et les infarctus myocardiques non fatals. Il fut rencontré dans 380 cas du groupe pravastatine et 421 du groupe "traitement habituel" (RR, 0,91; 95 % CI, 0,79-1,04; $p=0,16$). L'incidence à 6 ans fut de 9,3 % dans le groupe pravastatine et de 10,4 % dans le groupe "traitement habituel". Le

TABLEAU I. RÉSULTATS À 6 ANS

Événement	Pravastatine (N=5.170) Fréquence à 6 ans /100 participants	Θ habituel (N=5.185) Fréquence à 6 ans /100 participants	Risque relatif (IC à 95 %)	P
Mortalité (toutes causes)	14,9 (0,6)	15,3 (0,6)	0,99 (0,89-1,11)	0,88
Mortalité cardiovasculaire	6,9 (0,4)	7,1 (0,6)	0,99 (0,84-1,16)	0,91
Mortalité de cause coronarienne	3,7 (0,3)	3,9 (0,4)	0,99 (0,80-1,24)	0,96
Mortalité par AVC	1,2 (0,2)	1,4 (0,2)	0,95 (0,66-1,39)	0,81
Mortalité non cardiovasculaire	7,7 (0,5)	7,8 (0,5)	1,01 (0,86-1,18)	0,92
Mortalité par cancer	4,1 (0,4)	3,7 (0,4)	1,11 (0,89-1,39)	0,36
Décès d'origine coronarienne ou IM non fatal (combinés)	9,3 (0,5)	10,4 (0,5)	0,91 (0,79-1,04)	0,16
AVC (fatal ou non)	5,3 (0,4)	5,8 (0,4)	0,91 (0,75-1,09)	0,31

IM = infarctus du myocarde; AVC = accident vasculaire cérébral.

nombre d'accidents vasculaires cérébraux fut de 209 dans le groupe pravastatine et de 231 dans le groupe "traitement habituel" (RR, 0,91; 95 % CI, 0,75-1,09; p=0,31). L'insuffisance cardiaque fut notée avec la même fréquence dans les deux groupes.

Aucune différence dans la fréquence des différents cancers ne fut mise en évidence.

Aucune hétérogénéité de l'effet du traitement par pravastatine ne fut observée parmi les sous-groupes de patients de ALLHAT définis en fonction de l'antihypertenseur reçu, de l'état coronarien de départ ou du bilan lipidique à l'admission.

DISCUSSION

De tous les essais de statines, celui-ci (10.355 patients) se classe en 2^{ème} position par taille décroissante, après la Heart Protection Study (6, 7). En dépit d'une chute de 27,7 % du cholestérol LDL dans le groupe soumis à la pravastatine, force est de constater l'absence de bénéfice démontrable que ce soit au niveau du critère primaire d'évaluation (mortalité de toutes causes), ou au niveau du critère secondaire principal (décès d'origine coronarienne et infarctus myocardiques non fatals combinés). Ce résultat est en désaccord avec ceux de nombreuses études antérieures. Alors, diable, pourquoi, dans ALLHAT-LLT, cela n'a-t-il pas marché ?

Une remarque importante s'impose d'emblée: l'observance thérapeutique fut loin d'être optimale et s'altéra en cours d'étude. La problématique de la non-observance thérapeutique, en particulier vis-à-vis du traitement hypolipidémiant, et son rôle négatif dans la prévention des maladies cardio-vasculaires ont été discutés dans un article antérieur (8). Après 6 ans, 70,3 % seulement des sujets du groupe pravastatine pre-

naient régulièrement la dose de 40 mg/j, dose qui s'était révélée efficace dans l'étude WOSCOPS (9) en prévention primaire et dans les études CARE (10) et LIPID (11) en prévention secondaire. A la fin de l'étude ALLHAT-LLT, 28,5 % des sujets du groupe "traitement habituel" recevaient un hypolipémiant et 26,1 %, une statine !

Cette situation résulte probablement de plusieurs facteurs. L'étude 4S (4), qui démontra l'efficacité d'une statine chez des patients avec maladie coronarienne établie, fut publiée peu de temps après le début de ALLHAT. Or, cette dernière était une étude ouverte : tant les participants que leur médecin traitant étaient au courant de la thérapeutique appliquée. Il est vraisemblable que, dans le groupe "traitement habituel", les praticiens n'hésitèrent pas à prescrire une statine, en particulier chez les sujets à risque élevé; peut-être ont-ils aussi intensifié les mesures non pharmacologiques visant à abaisser le cholestérol. Comme le chiffre des "crossover" n'est pas loin de 30 %, on peut en inférer que, dans le groupe dit "traitement habituel" une grande proportion des sujets à haut risque reçurent, en fait, une statine (12).

La diminution du cholestérol total dans le groupe traité par pravastatine (17,2 % à 4 ans et 20,3 % à 6 ans) fut du même ordre de grandeur que dans les grandes études antérieures de statines. Les chiffres cités pour le cholestérol LDL sont plus difficiles à interpréter, car cette mesure n'a été effectuée que sur un échantillon réduit des cohortes (10 % du groupe pravastatine et 5 % du groupe "traitement habituel"). Or, il n'est pas clairement indiqué comment les sujets testés furent sélectionnés. Pasternak (12) suggère que, parmi les patients désignés par le hasard pour subir une mesure du cholestérol LDL, ceux qui se sont réellement présentés à l'examen de contrôle étaient précisément les

personnes qui montrèrent la plus grande observance thérapeutique, ce qui pourrait surestimer l'efficacité du traitement (- 27,7 % à 4 ans).

Les données les plus frappantes de cette étude correspondent aux diminutions marquées observées au niveau des valeurs lipidiques dans le groupe dit "traitement habituel" (fig. 1). Ainsi, le cholestérol total s'abaisse de 7,6 % à 4 ans et de 11,3 % à 6 ans. Les variations correspondantes du cholestérol LDL furent de -11 % à 4 ans et de -16,2 % à 6 ans. Ceci ne s'était jamais vu au cours d'études précédentes où le cholestérol total et LDL restaient le plus souvent sans grande modification dans le groupe placebo. Dans le cas d'ALLHAT, il n'y a pas de doute que le comportement médical fut profondément influencé par le fait que, d'une part, l'étude était ouverte et que, d'autre part, elle se déroula à une époque où les praticiens étaient devenus conscients de l'attitude stricte (règles hygiénodietétiques, traitement pharmacologique, etc.) à adopter chez des sujets à risque et, même modérément, hypercholestérolémiques. Le résultat global est que la différence en % du cholestérol total ne fut que de 9,6 % à 4 ans; la différence en cholestérol LDL

(avec les réserves d'interprétation signalées plus haut) fut de 16,7 %.

Cette différence de 9,6 % en cholestérol total est extrêmement basse. Les études rapportées plus tôt (3, 4, 6, 9-11, 13-15) affichaient des différences de cholestérol total situées entre 17,6 et 25 %, la moyenne pour toutes les études (ALLHAT y compris) fut de 18,5 % (3). Or, comme l'indiquent de façon détaillée les auteurs d'ALLHAT-LLT (3) et comme l'illustre le graphique que nous avons tracé (fig. 2), il existe, lorsqu'on rassemble les résultats des études antérieures (3, 4, 6, 9-11, 13-15), une relation entre l'effet protecteur de la statine et la différence en cholestérol total qu'elle induit. A cet égard, on peut dire que, en termes d'effets sur la mortalité et l'incidence des accidents coronariens, les résultats obtenus par ALLHAT-LLT se situent bien, compte tenu de la différence mesurée en cholestérol total, dans la zone où l'expérience antérieure nous les faisait attendre. Ceci d'autant plus que nous avons affaire à une population exclusivement composée d'hypertendus, groupe au sein duquel la protection des statines contre les accidents coronariens pourrait être plus modeste que dans la population normotendue (16). *A posteriori*, on peut dire que la réduction modique de 10 % dans la fréquence des accidents coronariens n'était donc pas inattendue. ALLHAT ne possédait sûrement pas la puissance statistique pour la démontrer.

A cet égard, quelques remarques ont été faites qui méritent d'être reproduites ici (12). Le plan initial de l'étude était de recruter 20.000 patients. Or, les auteurs durent revoir leur projet et se limiter à 10.000; vraisemblablement, ceci est-il dû, en partie tout au moins, au fait que les études publiées dans les années 90 avaient rendu courante l'adoption d'une thérapeutique hypolipémiante agressive, d'où, la difficulté de recruter des patients qui n'étaient pas encore traités par une statine ou dont les médecins traitants accepteraient qu'ils fassent partie d'une étude randomisée portant sur ces médicaments. Selon le plan initial, l'étude possédait une puissance statistique de plus de 80 % pour détecter une réduction de mortalité de 12,5 %. Après la modification du plan de recrutement, elle conservait une puissance de 84 % pour détecter une réduction de mortalité de 20 %, ce qui était la valeur obtenue dans 4S (4). Mais, 4S n'avait-elle pas été toute différente ? Patients à risque beaucoup plus élevé, meilleure observance thérapeutique, peu de cross-over, différence beaucoup plus marquée dans la réduction du cholestérol total entre les deux groupes (25 %) ! *A posteriori*, les

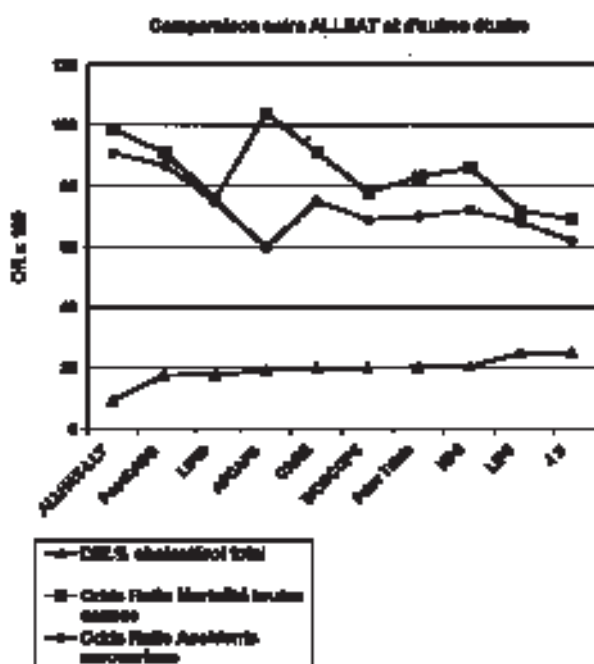


Fig. 2. Effets (exprimés par les Odds Ratio, ou rapports de cotes) d'un traitement par statine sur la mortalité de toutes causes et l'incidence des accidents coronariens. La courbe inférieure indique les diminutions (en %) obtenues en terme de cholestérol total. Les différentes études sont celles citées dans la publication d'ALLHAT-LLT (3) : PostCABG (14), LIPID (11), AFCAPS (13), CARE (10), WOSCOPS (9), HPS (6), LIPS (15), 4S (4). Ces essais cliniques se réfèrent à une méta-analyse effectuée par les auteurs d'ALLHAT-LLT et reprise dans (3). A noter que les deux courbes supérieures (descendantes) évoluent en sens opposé à la courbe inférieure (ascendante).

concepteurs d'ALLHAT-LLT semblent avoir été exagérément optimistes (12).

La publication de l'étude ALLHAT-LLT suit de quelques semaines la publication d'une autre étude de prévention avec la pravastatine, l'étude PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) (17), dont nous avons discuté les résultats tout récemment (18). Dans cette étude, la réduction de survenue d'un critère d'évaluation combinant les décès d'origine coronarienne et les infarctus non létaux était abaissée de 19 % ($p = 0,006$) et la diminution de la mortalité coronarienne atteignait 24 % ($p = 0,043$). Ces résultats positifs, obtenus dans une population âgée (70-82 ans), ont été observés pour une réduction des taux de cholestérol LDL sous pravastatine de 33-34 %, soit le double environ de la diminution notée dans l'étude ALLHAT-LLT. Rappelons que l'étude PROSPER avait mis en évidence une augmentation de 25 % des cancers ($p = 0,02$) dans le groupe sous pravastatine par comparaison au groupe contrôle (17), alors que pareil effet n'avait pas été observé dans toutes les autres études réalisées avec les statines, en général, et avec la pravastatine, en particulier, ainsi que l'a confirmé une méta-analyse discutée précédemment (18). Les résultats de l'étude ALLHAT-LLT, obtenus chez plus de 5.000 patients traités par pravastatine pendant presque 5 ans, sont également rassurants de ce point de vue puisqu'aucune différence dans la fréquence des différents cancers ne fut mise en évidence entre les deux groupes de l'étude.

CONCLUSIONS

L'étude ALLHAT-LLT conduit à quelques conclusions intéressantes.

1. Il serait faux de conclure de cette étude que les statines, et, en particulier, la pravastatine, sont inefficaces. Leur efficacité a été démontrée, sans conteste possible, par plusieurs grandes études au protocole irréprochable. A proprement parler, les résultats de ALLHAT-LLT ne font pas vraiment exception; ils tombent exactement dans la zone où ils devaient être attendus (fig. 2) compte tenu des conditions dans lesquelles l'étude s'est déroulée.

2. Un important message ressort de cette étude et, surtout, de l'analyse qu'en ont faite ses auteurs : le bénéfice clinique d'une statine varie en fonction de la différence obtenue, à l'issue de l'essai, entre le cholestérol total moyen (ou LDL) du groupe traité et celui du groupe contrôle (19). En l'absence d'une différence substantielle, surtout au sein d'une population à

risque relativement faible, le résultat au niveau des événements cliniques peut être proche de zéro (12). Cela pourrait sembler évident; toutefois, cette donnée remet bien en première place la propriété hypocholestérolémiant des statines dans leur application pour la prévention des accidents coronariens. Dans une méta-analyse de 45 essais cliniques décrivant des interventions hypocholestérolémiantes diverses, pharmacologiques ou non, Gordon et coll. (20) ont d'ailleurs rapporté que la différence (en %) obtenue en terme de cholestérol total représente le meilleur prédicteur de l'effet clinique observé. A un moment où l'on parle beaucoup de l'effet "pléiotrope" des statines (12), effet qui ne serait pas dose-dépendant, une telle réflexion est sûrement de première importance.

3. L'étude ALLHAT-LLT fut, dans son déroulement, plus proche de la pratique clinique quotidienne que la plupart des essais contrôlés classiques. L'observance thérapeutique devient, dans ces conditions, un problème majeur (8). Or, elle constitue la clé indispensable pour introduire valablement en routine les données issues des essais effectués dans les conditions très sévères de la médecine factuelle (21). L'"inertie clinique" (22) peut se révéler un dangereux ennemi. Dans certaines conditions, alors que le praticien sait parfaitement qu'il faudrait mettre en train ou intensifier un traitement, il lui arrive de ne pas le faire, soit par qu'il surestime la valeur de la thérapeutique en cours, soit parce que, pour l'une ou l'autre raison insignifiante, il retarde l'application de sa décision, soit, simplement, parce qu'il manque de l'entraînement ou de l'organisation pratique nécessaires pour veiller à s'assurer que le but thérapeutique qu'il s'était fixé a réellement été atteint. En l'occurrence, le but de la prescription d'une statine est de réduire le cholestérol total et/ou LDL; il faut vérifier que ce résultat est atteint et, sinon, adapter son traitement en conséquence.

4. L'expérience d'ALLHAT-LLT nous laisse une certaine insatisfaction d'autant que l'on pourrait craindre que quelques-uns en fassent une lecture rapide et inappropriée au sujet de l'intérêt des statines, en général, et de la pravastatine, en particulier. Certes, lorsqu'on se trouve en face d'une cohorte de 10.000 patients à suivre pendant plusieurs années, il peut sembler légitime, pour rentabiliser au maximum l'entreprise, d'essayer d'en tirer le plus d'information possible. Introduire de nouveaux essais à l'intérieur de l'essai initialement envisagé peut alors paraître tentant; cela comporte toutefois des dangers non négligeables. La méthodologie très rigoureuse des essais cliniques typiques de la

médecine factuelle classique (21) doit parfois, dans ces conditions, faire des concessions (en l'occurrence, renoncer au double aveugle n'a sûrement pas facilité les choses). De plus, si, avec le temps, les faits observés s'éloignent quelque peu des hypothèses de départ, on risque de réelles déceptions. En s'écartant trop du strict essai randomisé, en double aveugle et contrôlé visant à fournir une réponse simple à une question simple, on se rapproche parfois, sans le vouloir, des conditions des études dites observationnelles qui, souvent, manquent de clarté dans les réponses fournies. Il est important que chacun soit bien conscient de ces limitations.

RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ, Krzesinski JM.— L'étude clinique du mois. Quel antihypertenseur en première intention ? Résultats de l'étude ALLHAT. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 47-52.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.— Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002, **288**, 2981-2997.
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.— Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002, **288**, 2998-3007.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.— Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, **344**, 1383-1389.
5. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).— Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel II). *JAMA*, 1993, **269**, 3015-3023.
6. Heart Protection Study Collaborative Group.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals. *Lancet*, 2002, **360**, 7-22.
7. Kulbertus H, Scheen AJ.— L'étude clinique du mois. La MRC/BHF Heart Protection Study. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 613-616.
8. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford J et al. for 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**, 1301-1307.
10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye IA et al for The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators.— The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1001-1009.
11. 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**, 1349-1357.
12. Pasternak RC.— Editorial : "The ALLHAT Lipid Lowering Trial - Less is less". *JAMA*, 2002, **288**, 3042-3044.
13. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al for the AFCAPS/TexCAPS Research Group.— Primary prevention of coronary acute events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, 1998, **279**, 1615-1622.
14. Post Coronary Bypass Graft Trial Investigators.— The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous vein coronary artery bypass grafts. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 153-152.
15. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C et al.— Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2002, **287**, 3215-3222.
16. Corsini A, Bellocosta S, Baetta R et al.— New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther*, 1999, **84**, 413-428. (cité dans 3).
17. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. On behalf of the PROSPER study group.— Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 1623-1630.
18. Kulbertus H, Scheen AJ.— L'étude clinique du mois. L'étude PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 809-813.
19. 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.
20. Gordon DJ, Proschan MA, Rossouw JE.— *Cholesterol lowering and cardiovascular disease* (cité dans réf. 3). 6th International Symposium on Global Risk of Coronary Heart Disease and Stroke, Florence, June 12-15, 2002. Abstract and slides available at : [http://www.lorenzifoundation.org/gr2002/slides/\(search by author : Rossouw JE\)](http://www.lorenzifoundation.org/gr2002/slides/(search%20by%20author%20%3ARossouw%20JE)).
21. Scheen AJ.— Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 216-219.
22. Phillips LS, Branch WT Jr, Cook CB, et al.— Clinical inertia. *Ann Intern Med*, 2001, **135**, 824-834 (cité dans 13).

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. H. Kulbertus, Avenue Piedboeuf, 12, 4053 Embourg.