

# L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

## Interruption prématurée des études ASCOT et CARDS de prévention cardio-vasculaire avec l'atorvastatine chez le sujet hypertendu ou diabétique : compromis entre éthique et statistique en médecine factuelle

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** L'étude ASCOT-LLA ("Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm"), réalisée chez des sujets hypertendus à risque coronarien, et l'étude CARDS ("Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study"), menée chez des patients diabétiques, également à risque coronarien, ont été interrompues prématurément, à la demande du "Data Safety Monitoring Board". En effet, une analyse intérimaire des résultats démontrait une réduction des événements cardio-vasculaires majeurs, hautement significative sur le plan statistique ( $p = 0.0005$ ), avec l'atorvastatine à la dose de 10 mg par jour en comparaison au placebo. Dès lors, il n'apparaissait plus éthique de poursuivre l'essai jusqu'au terme de l'étude. A la lumière de ces observations, nous discutons les aspects éthiques et statistiques de ce type d'étude de prévention, en particulier lorsqu'il apparaît opportun d'interrompre prématurément l'essai clinique en cours, en veillant à respecter les grands principes de la médecine factuelle.

### INTRODUCTION

La médecine factuelle ("Evidence-Based Medicine") est fondée essentiellement sur les résultats des grands essais cliniques contrôlés qui contribuent au niveau de preuve le plus élevé (1). Dans le domaine de la prévention des maladies cardio-vasculaires, les statines ont apporté la démonstration de leur efficacité pour réduire l'incidence des complications coronariennes et cérébrales, aussi bien en prévention dite primaire (patients à risque mais sans antécédents d'accidents cardio-vasculaires) qu'en prévention dite secondaire (patients avec antécédents cardio-vasculaires) (2). Cette protection a été démontrée avec la simvastatine (étude 4S et HPS), avec la pravastatine (études CARE, LIPID, WOSCOPS, PROSPER, ALLHAT) et avec la fluvastatine (étude LIPS). La plupart de ces études ont déjà fait l'objet d'une présentation détaillée dans la revue, dont récemment les deux plus grandes études en termes de population étudiée, l'étude HPS ("Heart Protection Study") avec la simvastatine (3) et l'étude ALLHAT-LLT ("Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial") avec la pravastatine (4).

PREMATURE INTERRUPTION OF ASCOT AND CARDS CLINICAL TRIALS OF CARDIOVASCULAR PREVENTION WITH ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OR DIABETES MELLITUS : COMPROMISE BETWEEN ETHICS AND STATISTICS IN EVIDENCE-BASED MEDICINE

**SUMMARY :** The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), performed in hypertensive patients with coronary risk and the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS), performed in diabetic patients, also at coronary risk, were prematurely stopped, at the special request of the Data Safety Monitoring Board. Indeed, an interim analysis demonstrated the efficacy of atorvastatin, at a daily dosage of 10 mg as compared to placebo, in the prevention of major cardiovascular events, so that it appeared unethical to continue the study until the end. At the glance of these observations, the ethical and statistical aspects of such prevention clinical trials are discussed, in particular when the premature interruption of the ongoing study appears mandatory, with respect of the main rules of evidence-based medicine.

**KEYWORDS :** *Atorvastatin – Cholesterol – Evidence-based medicine – Hypertension – Randomised clinical trials – Diabetes mellitus*

Alors que les premières études avaient été réalisées chez des patients à très haut risque (majorité d'hommes, franchement hypercholestérolémiques, en prévention secondaire) (étude 4S), les études les plus récentes ont également démontré l'efficacité des statines chez des sujets à risque cardio-vasculaire *a priori* nettement moins élevé (sujets quasi normocholestérolémiques, en prévention primaire) (HPS, ALLHAT-LLT) (5, 6). Ces observations ont conduit à élargir les recommandations de prescription des statines à une plus large population de façon à réduire de façon drastique la morbi-mortalité cardio-vasculaire (7, 8).

L'atorvastatine, dernière statine commercialisée, n'avait pas encore apporté la preuve de son efficacité en prévention primaire cardio-vasculaire dans de grandes études contrôlées. Une étude réalisée en Grèce a rapporté des résultats spectaculaires en prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires, mais il s'agissait d'une étude ouverte non parfaitement contrôlée (9). Nous rapportons brièvement les résultats de deux études contrôlées de prévention primaire réalisées avec l'atorvastatine 10 mg/jour dans des populations à risque, d'une part, des sujets avec hypertension artérielle (étude ASCOT-LLA,

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

publiée récemment dans le Lancet) (10), d'autre part, des sujets avec diabète sucré (étude CARDS, non encore publiée) (11). Ces deux études présentent la particularité d'avoir été interrompues prématurément par un comité d'évaluation indépendant pour des raisons éthiques : l'efficacité de l'atorvastatine, évidente dans une analyse intérimaire ( $p = 0.0005$ ), ne permettait plus de poursuivre plus longtemps ces deux études contrôlées *versus* placebo pour des raisons éthiques. A cette occasion, nous discuterons succinctement les conflits d'intérêt éthiques et statistiques inhérents à ce type d'étude de prévention, support de la médecine factuelle.

## ETUDE ASCOT

L'étude ASCOT-LLA ("Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm") a pour objectif principal d'analyser les bénéfices d'un traitement hypocholestérolémiant en prévention primaire de la maladie coronarienne chez des sujets hypertendus, mais non considérés comme dyslipidémiques (10). Elle fait partie d'une étude principale visant à comparer différents traitements anti-hypertenseurs (ALLHAT). Dans cette étude multicentrique contrôlée, 10.305 sujets âgés de 40 à 79 ans, présentant une hypertension artérielle (pression supérieure à 160 mm Hg de systolique et/ou à 100 mm Hg de diastolique, si non traitée, ou encore  $> 140/90$  mm Hg si traitement antihypertenseur en cours) et au moins 3 autres facteurs de risque cardio-vasculaire (parmi lesquels le sexe masculin, l'âge supérieur à 55 ans, le tabagisme, le diabète, etc.) ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes : l'un a été traité par de l'atorvastatine 10 mg/jour, l'autre a reçu un placebo, en plus du traitement antihypertenseur sélectionné. L'étude était prévue pour une durée de 5 années avec comme critère de jugement primaire combiné les infarctus non mortels et les décès coronariens.

TABLEAU I. PRINCIPAUX RÉSULTATS DANS LES CRITÈRES DE JUGEMENT PRIMAIRES, SECONDAIRES ET TERTIAIRES DE L'ÉTUDE ASCOT-LLT. PLUS LE NOMBRE D'ÉVÉNEMENTS EST BAS, PLUS LA SIGNIFICATION STATISTIQUE EST FAIBLE. RR : RISQUE RELATIF OU HAZARD RATIO NON AJUSTÉ. IC 95 % : INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %. C-V : CARDIO-VASCULAIRE. AVC : ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL.

	Atorvastatine n (%)	Placebo n (%)	RR (IC 95 %)	p
Critères de jugement				
- Principal (*)	100 (1,9)	154 (3,0)	0,64 (0,50-0,83)	0,0005
- Secondaires				
- Mortalité totale	185 (3,6)	212 (4,1)	0,87 (0,71-1,06)	0,1649
- Mortalité C-V	74 (1,4)	82 (1,6)	0,90 (0,66-1,23)	0,5066
- Tout événement C-V	389 (7,5)	486 (9,5)	0,79 (0,69-0,90)	0,0005
- Tout événement coronarien	178 (3,4)	247 (4,8)	0,71 (0,59-0,86)	0,0005
- Tout AVC thrombotique	89 (1,7)	121 (2,4)	0,73 (0,56-0,96)	0,0236
- Tertiaires				
- Angor stable	33 (0,6)	56 (1,1)	0,59 (0,38-0,90)	0,0135
- Angor instable	21 (0,4)	24 (0,5)	0,87 (0,49-1,57)	0,6447

(\*) Critère combiné : infarctus du myocarde non mortels plus coronaropathie fatale

Le versant lipidique de l'étude a été interrompu prématurément après un suivi médian de 3,3 années. A ce moment, 100 événements primaires étaient survenus dans le groupe atorvastatine et 154 dans le groupe placebo (tableau I). Ces résultats donnent un risque relatif de 0,64 (IC 95 % : 0,50-0,83) avec un  $p = 0.0005$ . Le bénéfice est apparu dès la première année de suivi. Il n'y a pas d'indice en faveur d'une hétérogénéité entre les différents sous-groupes spécifiés au départ de l'étude. Il faut cependant noter que les différences observées entre les deux traitements n'atteignaient pas la signification statistique chez les femmes (19 % de la cohorte initiale), ni chez les patients diabétiques (24,5 % de la population de l'étude). Les différences ont été significatives également pour les accidents vasculaires cérébraux, l'ensemble des événements cardio-vasculaires et les événements coronariens totaux. Il y a eu 185 décès dans le groupe atorvastatine et 212 décès dans le groupe placebo, ce qui donne un risque relatif de 0,87 (IC 95 % : 0,71-1,06) avec un  $p = 0,16$  (différence non significative). Ces résultats ont été obtenus avec une diminution du taux de cholestérol total de 1,3 mmol/l (50 mg/dl) après 1 an et de 1,1 mmol/l (42,5 mg/dl) après 3 ans de suivi.

## ETUDE CARDS

L'étude CARDS ("Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study") est une étude multicentrique de prévention cardio-vasculaire, durant 4 années, réalisée au Royaume-Uni et en Irlande en collaboration avec la British Diabetes Association et le National Health Service. Elle a inclus des patients diabétiques de type 2, sans antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie, mais avec au moins un autre facteur de risque de maladie coronarienne (tabagisme, hypertension artérielle, rétinopathie, micro- ou macro-albuminurie), sans toutefois répondre aux critères clas-

siques donnant l'accès à un traitement hypolipidémiant (cholestérol LDL < 160 mg/dl) (11). Cet essai a enrôlé 2.838 patients diabétiques qui ont reçu, de façon aléatoire, soit 10 mg par jour d'atorvastatine, soit un placebo. Le but de l'essai était de déterminer si le traitement par atorvastatine réduit les événements cardio-vasculaires majeurs (infarctus du myocarde fatal ou non fatal, décès d'origine coronarienne, accident vasculaire cérébral fatal ou non fatal, revascularisation coronarienne, angor instable, arrêt cardiaque avec réanimation) regroupés dans un critère de jugement primaire combiné.

Sur la base d'une analyse intérimaire montrant une réduction hautement significative du risque d'observer le critère principal dans le groupe atorvastatine par comparaison au groupe placebo, le "Data Safety Monitoring Board" de CARDS a proposé l'arrêt de l'étude au comité directeur qui a finalisé cette décision en juin 2003 (alors que la fin de l'étude était prévue en 2005). La différence entre les deux traitements dépasse, en effet, le seuil de signification statistique justifiant l'arrêt prématuré de l'étude (valeur de  $p$  unilatéral < 0,0005). La publication des résultats complets de l'étude CARDS est en cours.

## DISCUSSION

### 1. Considérations éthiques

Compte tenu de la démonstration déjà apportée par les autres statines de l'efficacité d'un traitement par inhibiteur de l'HMG CoA réductase chez les sujets à haut risque cardio-vasculaire, en raison de l'existence d'une maladie cardio-vasculaire ou de divers facteurs de risque dont une hypercholestérolémie, il n'est plus éthique de refaire des études contrôlées *versus* placebo dans ce type de population (2). C'est la raison pour laquelle les études ASCOT et CARDS ont été réalisées chez des sujets à risque en raison d'une hypertension artérielle ou d'un diabète de type 2, associé à d'autres facteurs de risque, mais ne rentrant pas dans les critères habituels de prescription d'un médicament hypocholestérolémiant. Ainsi, il est intéressant de noter qu'en vertu des critères belges de remboursement des statines, aucun des patients inclus dans ces deux études n'aurait pu bénéficier de cette approche pharmacologique puisque tous les patients devaient avoir un taux de cholestérol total < 250 mg/dl ou un taux de cholestérol LDL < 160 mg/dl pour être randomisés dans l'essai (12).

Tous les essais cliniques multicentriques internationaux d'envergure sont maintenant surveillés

par un comité de sécurité indépendant ("Data Safety Monitoring Board"). Ce comité est chargé de surveiller la bonne évolution de l'essai en fonction de critères d'efficacité et de sécurité de façon à alerter le comité directeur de l'étude et à proposer l'arrêt éventuel de celle-ci s'il apparaissait qu'il n'est plus éthique de poursuivre l'essai dans les conditions initialement proposées. Cela peut être le cas suite à la survenue d'un nombre d'effets indésirables jugé inacceptable dans un des bras de l'étude. Ce fut, par exemple, le cas avec le bras doxazosine, un médicament bloquant les récepteurs alpha-1 adrénergiques, dans l'étude ALLHAT comparant l'efficacité et la sécurité de différents médicaments anti-hypertenseurs en première intention : ce volet de l'étude a, en effet, été interrompu prématurément suite à la survenue d'un nombre jugé excessif d'épisodes de décompensation cardiaque dans le groupe doxazosine par comparaison aux groupes recevant d'autres classes d'antihypertenseurs, notamment le diurétique chlorthalidone (13). Cela peut aussi être le cas s'il s'avère que l'un des traitements est nettement supérieur à l'autre en ce qui concerne l'objectif fixé, *a fortiori* si celui-ci conditionne le pronostic vital. Dans ce dernier cas, poursuivre l'essai jusqu'à son terme amènerait à priver les patients de l'autre groupe d'un traitement nettement plus actif, ce qui ne peut être considéré comme éthiquement défendable. C'est cette condition qui a été observée, de façon remarquablement reproductible, dans les deux études ASCOT (10) et CARDS (11) avec l'atorvastatine, prescrite à la posologie la plus basse recommandée, à savoir 10 mg/jour. Ainsi donc, ces résultats confirment ceux obtenus antérieurement avec la simvastatine et avec la pravastatine et démontrent que les patients à haut risque cardio-vasculaire, quelle que soit la pathologie sous-jacente (ici hypertension artérielle ou diabète sucré), bénéficient d'un traitement hypocholestérolémiant par statine, même si leur taux de cholestérol de départ n'est pas significativement accru (5, 6). Il est donc remarquable de constater qu'à cet égard, toutes les statines semblent donner des résultats remarquablement concordants (2). Par ailleurs, il existe, au travers de tous ces essais d'intervention pharmacologique par statine, une relation linéaire entre le pourcentage de réduction de l'incidence des complications cardio-vasculaires et le degré de réduction de la cholestérolémie (fig. 1). Même si les statines se distinguent par une série de propriétés pharmacocinétiques, ce qui pourrait suggérer qu'elles ne sont pas interchangeables du point de vue clinique (14), elles semblent en tous cas démontrer, en termes d'efficacité clinique pour ce qui concerne la pré-

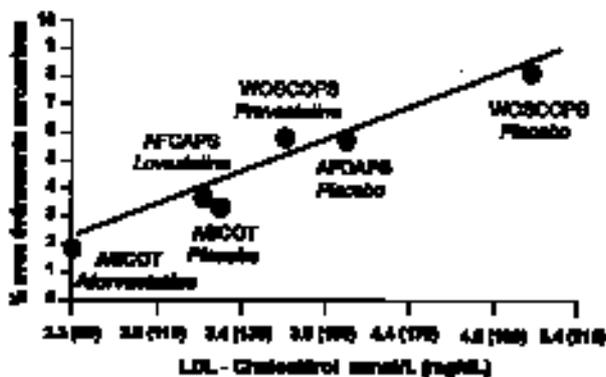


Fig. 1. Relation entre le pourcentage d'événements coronariens et le taux moyen de cholestérol total dans 3 grandes études spécifiquement consacrées à la prévention primaire de la maladie coronarienne avec des statines. Les résultats obtenus dans les groupes placebo et statine dans les 3 études se distribuent sur une droite indiquant que plus le taux de cholestérol est bas lors du suivi, plus le risque d'événements coronariens est faible.

vention cardio-vasculaire, un véritable effet de classe (15, 16). Comme discuté précédemment à l'occasion du retrait de la cérvastatine suite à la survenue d'un nombre excessif de cas de rhabdomyolyse, ce n'est pas nécessairement le cas en ce qui concerne la sécurité (17).

## 2. Limitations statistiques

La démonstration de l'efficacité d'un médicament dans un essai clinique comparatif *versus* un placebo s'appuie généralement sur une série de calculs statistiques donnant un certain degré de certitude à l'effet observé (18). La puissance statistique d'un essai clinique comparatif doit être définie *a priori* et détermine le nombre de sujets qu'il faut inclure dans l'étude (19, 20). Ce nombre dépend, d'une part, de paramètres cliniques comprenant la variabilité du critère de jugement et la différence clinique minimale que l'on souhaite mettre en évidence entre les deux traitements comparés et, d'autre part, des paramètres statistiques qui sont les risques  $\alpha$  et  $\beta$ . Le risque  $\alpha$ , dit de première espèce, est le risque de conclure à une différence significative alors qu'en réalité, cette différence n'existe pas. Le plus souvent, ce risque  $\alpha$  est, *a priori*, fixé égal à 5 % ( $p = 0,05$ ). Le risque  $\beta$ , dit de deuxième espèce, est le risque de ne pas conclure à une différence significative alors qu'en réalité cette différence existe. La quantité  $1 - \beta$  est la puissance et correspond à la probabilité de mettre en évidence une différence significative sachant qu'elle est vraie. C'est le nombre de sujets qui garantit à l'étude une puissance donnée. Dans le cas où le critère de jugement est représenté par la survenue d'un événement (en l'occurrence ici une complication cardio-vasculaire majeure), ce n'est plus le nombre de sujets qui est déterminant, mais le nombre d'événements susceptibles

d'être observés et donc inclus dans l'analyse statistique. Ce nombre dépend de plusieurs facteurs : 1) le nombre de sujets randomisés : plus il est élevé, plus le nombre d'événements le sera aussi, toute chose étant égale par ailleurs; 2) la durée d'observation : plus elle sera longue, plus le nombre d'événements enregistrés sera grand; 3) le risque de base de la population étudiée à présenter pareil événement : plus le risque est élevé, plus le nombre d'accidents sera important (c'est le cas dans une population en prévention secondaire par comparaison à une population en prévention primaire, par exemple); et enfin, 4) le type d'événement considéré : plus celui-ci est ciblé (exclusivement décès coronarien, par exemple), plus il sera rare alors que plus la définition est large (infarctus et accidents vasculaires cérébraux mortels et non mortels, par exemple), plus l'incidence sera élevée. C'est la raison pour laquelle beaucoup d'études de prévention cardio-vasculaire adoptent un critère de jugement principal composite; celui-ci permet de réduire le nombre de sujets à inclure dans l'essai et de limiter la durée du suivi, en particulier dans une population qui n'est pas considérée comme à très haut risque à court terme (prévention primaire chez des sujets "normocholestérolémiques"), tout en gardant une puissance statistique suffisante en termes de risque  $\alpha$  et  $\beta$ . C'est cette option qui a été choisie dans les deux études ASCOT (10) et CARDS (11). Ainsi, le nombre de sujets à inclure dans l'étude est défini *a priori* de façon à pouvoir répondre à la question posée durant une période de suivi pré-établie. Le calcul du nombre de sujets à inclure se fait principalement en fonction du critère de jugement principal préalablement défini, mais aussi des éventuels autres critères d'évaluation secondaires ou tertiaires. Ceux-ci doivent également être définis *a priori* de façon à pouvoir faire cette analyse statistique du nombre de sujets minimal à inclure pour garantir une puissance statistique acceptable. Tout autre critère de jugement défini après la fin de l'étude, dans ce qu'il est convenu d'appeler une analyse *post-hoc* ou *a posteriori*, ne pourra donc être utilisé qu'à titre indicatif et en aucun cas comme un élément de preuve, au sens de la médecine factuelle.

L'interruption prématurée d'une étude risque donc de mettre en péril les préalables statistiques qui constituent le fondement même de l'essai clinique. Un suivi trop court limite, en effet, le nombre d'événements pris en compte dans l'analyse statistique, outre qu'il ne permet pas toujours au médicament d'exercer sa pleine efficacité sur le processus responsable de l'histoire naturelle des complications cardio-vasculaires.

Nous avons déjà eu l'occasion de discuter de ce problème lors de la présentation des résultats un peu décevants de l'étude PROSPER (21). Dans cette étude de prévention réalisée spécifiquement chez le sujet âgé, un suivi relativement court de 3,2 années n'avait pas permis d'obtenir une différence entre pravastatine et placebo suffisamment ample (15 % seulement) et statistiquement significative (seulement  $p = 0,014$ ). L'arrêt ne doit être proposé que s'il existe une quasi-certitude que la réponse à la question principale posée est apportée au moment de prendre la décision. Ce fut le cas dans les études ASCOT (10) et CARDS (11). Pour les raisons susmentionnées, il est cependant évident que cette réponse concerne le critère de jugement principal pour l'ensemble de la population étudiée. Le fait d'interrompre l'étude prématurément réduit, inévitablement, le nombre d'événements intervenant dans l'analyse statistique, ce qui diminue la puissance statistique de l'essai. Si celle-ci reste suffisante sur le critère principal pour l'ensemble de la population, elle ne l'est plus nécessairement pour le critère de jugement principal appliqué à des sous-groupes (même si ceux-ci ont été définis *a priori* et non dans une analyse *post-hoc*), ni pour d'éventuels critères de jugement secondaires ou tertiaires, même appliqués à tout le groupe. Ce point est bien illustré dans l'étude ASCOT (10). Ainsi, les incidences de mortalité totale ou de mortalité cardio-vasculaire, critères de jugement secondaires dans l'étude, ne sont pas significativement différentes entre le groupe atorvastatine et le groupe placebo au moment de l'arrêt de l'étude (tableau I), contrairement à ce qui a pu être démontré avec la simvastatine ou avec la pravastatine dans d'autres études de plus longue durée. Pour les raisons développées ci-dessus, on ne peut cependant pas conclure que l'atorvastatine n'a pas d'efficacité sur la mortalité totale ou cardio-vasculaire. De plus, en raison de l'interruption prématurée de l'étude et du moins grand nombre d'événements observés, il n'existe pas de différences significatives entre les deux traitements proposés (atorvastatine *versus* placebo) chez les femmes (19 % seulement de la population étudiée et sous-groupe connu pour avoir une moindre incidence d'accidents coronariens par rapport aux hommes) ou encore chez les patients diabétiques (24,5 % de la population étudiée). Il est cependant important de noter que ces analyses de sous-groupes faites *a posteriori* ne constituaient pas des critères de jugement secondaires ou même tertiaires de l'étude ASCOT (tableau I). Pour les raisons statistiques susmentionnées, on ne peut donc pas conclure de

l'étude ASCOT que l'atorvastatine est inefficace chez les femmes ou les patients diabétiques avec hypertension artérielle. Les résultats préliminaires de l'étude CARDS (11), réalisée pour la première fois spécifiquement et exclusivement dans la population diabétique de type 2, démontrent, de façon apparemment incontestable (sous réserve de la publication définitive des résultats), que l'atorvastatine se révèle très efficace chez ce type de patients. Il s'agit là d'un groupe de patients particulièrement intéressants, connus pour leur risque cardio-vasculaire élevé (22) et chez lesquels il paraît particulièrement crucial d'instaurer des stratégies énergiques de prévention (23). L'étude CARDS confirme donc les résultats favorables observés antérieurement avec les autres statines dans des sous-groupes de patients diabétiques (24), et plus particulièrement ceux rapportés récemment dans HPS (3) avec la simvastatine dans une sous-analyse spécifique de l'étude principale (25) et dans ALLHAT-LLT avec la pravastatine (4).

Certains ont émis des critiques sur la rapidité de la publication des résultats d'étude positifs et le retard, voire l'absence, de publication d'études démontrant l'absence de résultats significatifs, voire des résultats négatifs (26). Dans le domaine des interventions visant à corriger les dyslipidémies, les résultats négatifs de l'étude "Bezafibrate Infarction Prevention" (BIP) (27) dans l'ensemble de la population testée en prévention secondaire avec le bézafibrate (seulement efficace dans un sous-groupe de patients avec taux de triglycérides élevé) n'ont été publiés que tardivement sans recevoir, par ailleurs, de larges échos dans la grande presse médicale. Ceci contraste évidemment avec la publication rapide des résultats de l'étude ASCOT avant même la fin de l'étude telle qu'elle avait été planifiée initialement (10). Le biais de publication, favorisant la diffusion des études positives au détriment des études négatives, est un problème majeur dans le monde des sciences en général, et en médecine en particulier, notamment dans le domaine des essais cliniques sponsorisés par l'industrie pharmaceutique (28). Ainsi que nous l'avons discuté récemment, la non-publication d'éventuelles études avec résultats négatifs pollue véritablement l'interprétation des méta-analyses qui donnent alors une image trop optimiste de la situation réelle sur le terrain (29). Il est donc essentiel de mettre tout en œuvre pour que toutes les études réalisées soient connues et publiées quels qu'en soient les résultats finaux. Des mesures ont été prises dans ce sens depuis quelques années, ce qui devrait assainir la situation.

## CONCLUSION

Les études ASCOT et CARDS démontrent l'efficacité de l'atorvastatine, à la plus faible dose recommandée de 10 mg par jour, en prévention primaire chez des patients à haut risque cardio-vasculaire notamment en raison d'une hypertension artérielle ou d'un diabète sucré, mais sans hypercholestérolémie notable. L'arrêt prématuré de ces deux études permet de discuter les conflits d'intérêt qui peuvent parfois exister dans les essais cliniques contrôlés, support de la médecine factuelle, entre les enjeux éthiques et les contraintes statistiques.

## RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ.— Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 216-219.
2. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR.— Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke : systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, **326**, 1423-1427.
3. Kulbertus H, Scheen AJ.— La MRC/BHF Heart Protection Study. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 613-616.
4. Kulbertus H, Scheen AJ.— L'étude ALLHAT-LLT. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 53-58.
5. 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.
6. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
7. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.— Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 1600-1609.
8. Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens ... les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une "polypill" ? *Rev Med Liège*, 2003, **57**, 527-533.
9. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR.— The GREACE Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*, 2002, **18**, 220-228.
10. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al for the ASCOT investigators.— Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 1149-1158.
11. Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, et al.— Design of the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2002, **9**, 201-211.
12. Scheen AJ.— Editorial. Prevention of cardiovascular disease : plea for a rationale use of diet and lipid-lowering drugs. *Acta Clin Belg*, 2003, **58**, 149-151.
13. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.— Major cardiovas-

cular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2000, **283**, 1967-1975.

14. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM.— Are drugs within a class interchangeable ? *Lancet*, 1999, **354**, 1202-1204.
15. Kennedy HL, Rosenson RS.— Physicians' interpretation of "class effects". A need for thoughtful re-evaluation. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 19-26.
16. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, et al.— Users' guides to the medical literature. XIX. Applying clinical trial results. B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA*, 1999, **282**, 1371-1377.
17. Scheen AJ.— Rhabdomyolyse fatale sous cêrivastatine. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 592-594.
18. Scheen AJ.— La mesure de l'efficacité thérapeutique, étape essentielle dans la médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 206-210.
19. Bouvenot G, Vray M.— *Essais cliniques. Théorie, pratique et critique* (2<sup>ème</sup> édition). Collection statistique en biologie et médecine. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1996.
20. Szczech LA, Coladonato JA, Owen WF Jr.— Key concepts in biostatistics : using statistics to answer the question "is there a difference ?". *Semin Dialysis*, 2002, **15**, 347-351.
21. Kulbertus H, Scheen AJ.— L'étude PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 809-813.
22. Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.
23. Scheen AJ, Estrella F.— L'étude Steno-2 : plaidoyer pour une prise en charge globale et intensive du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 109-111.
24. Gotto AM.— Lipid management in diabetic patients : lessons from prevention trials. *Am J Med*, 2002, **112** (Suppl 8A), 19S-26S.
25. Heart Protection Study Collaborative Group.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 2005-2016.
26. Ioannidis JPA.— Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA*, 1998, **279**, 281-286.
27. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease : the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*, 2000, **102**, 21-27.
28. Melander H, Ahlqvist-Rasstad J, Meijer G, Beermann B.— Evidence b(i)ased medicine - selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry : review of studies in new drug applications. *BMJ*, 2003, **326**, 1171-1173.
29. Scheen AJ.— Comment j'explore ... les secrets d'une méta-analyse. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 41-46.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.