

Utilité d'un dépistage cardiovasculaire triple : anévrisme de l'aorte abdominale, artérite périphérique et hypertension artérielle

Référence

Lindholt JS, Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2256-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32250-X

Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Question clinique

Quel est l'intérêt, sur un suivi de 5 ans, d'un dépistage systématique d'un ensemble de 3 éléments (anévrisme de l'aorte abdominale, artérite périphérique et hypertension artérielle) chez des hommes âgés de 65 à 74 ans, en termes de mortalité de toute cause ?

Contexte

Nous avons analysé dans la revue *Minerva* plusieurs publications (1-10) concernant le dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale, la seule pathologie cardiovasculaire actuellement visée dans un dépistage systématique. Une étude danoise de suivi sur 13 ans (8) avait montré l'intérêt d'un dépistage systématique de l'anévrisme de l'aorte abdominale par ultrasons chez des hommes dans la tranche d'âge de 64 à 73 ans, en termes de réduction de la mortalité liée à l'anévrisme mais non significativement de la mortalité totale (7). Une synthèse méthodique incluant 4 RCTs, 3 grandes études de cohorte et 3 études d'observation (10) montrait qu'un dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale réalisé lors d'une échographie abdominale chez des hommes asymptomatiques âgés de plus de 65 ans réduisait la mortalité liée à l'anévrisme, tant à court terme qu'à long terme (9). Les auteurs de l'étude danoise précitée (8) publient en 2017 une évaluation d'un dépistage cardiovasculaire plus complexe (mais incluant celui de l'anévrisme abdominal) dans le même type de population, dans le cadre d'une RCT.

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : hommes âgés de 65 à 74 ans vivant dans la région du centre du Danemark (23% de la population totale du Danemark)
- aucun critère d'exclusion
- 50156 patients randomisés en 2 groupes de 25078 sujets chacun
- 74,7% des sujets invités ont participé au dépistage, soit 18748 hommes
- caractéristiques initiales des sujets inclus : âge médian de 69 ans, environ 30% sous antithrombotique, 35% sous hypolipédiant, 22% sous antihypertenseur et bêta-bloquant, 10% sous antidiabétique.

Protocole de l'étude

- Viborg Vascular (VIVA) trial : RCT
- randomisation 1:1 entre dépistage (non en insu ni pour les participants ni pour les équipes de dépistage) et non dépistage (sujets non informés de leur rôle dans cette étude, donc totalement en insu) ; 25078 hommes par groupe
- dépistage réalisé par équipes de 2 infirmières avec formation spécifique, central dans chacune des 19 municipalités, sur invitation envoyée par courrier, invitation expliquant l'étude et les pathologies ciblées ; consentement éclairé individuel requis

- dépistage sur critères diagnostiques suivants : anévrisme de l'aorte abdominale d'un diamètre d'au moins 30 mm, index cheville bras (ICB) inférieur à 0,9 ou supérieur à au moins 1,4, pression artérielle systolique (PAS) > 160 mmHg ou pression artérielle diastolique (PAD) > 100 mmHg
- en cas de dépistage positif :
 - confirmation du diagnostic d'anévrisme abdominal ou d'artérite périphérique lors d'une deuxième séance (dans la semaine) avec, si confirmation, mesure de la cholestérolémie
 - conseils d'hygiène de vie : pratique d'exercices physiques, arrêt du tabagisme, alimentation pauvre en graisses
 - dépistage annuel de suivi (échographie ou mesure de l'ICB)
 - si anévrisme d'au moins 5 cm, référence immédiate à un chirurgien vasculaire
 - en cas d'HTA, référence au médecin traitant pour confirmation du diagnostic (ou contrôle du traitement antihypertenseur en cours)
 - en cas de cholestérol total > 4,0 mmol/l (154 mg/dl) prescription de simvastatine (40 mg/j) et d'aspirine (75 mg/j)
- communication de tous les éléments au médecin traitant.

Mesure des résultats

- sur données issues des registres administratifs nationaux, en insu des données d'étude
- critère primaire : décès de toute cause (délai)
- critères secondaires : décès d'origine cardiovasculaire et dû à l'anévrisme aortique (délai), hospitalisation pour pathologie cardiovasculaire (délai et nombre de jours), qualité de vie au **score EuroQol** (complété par le sujet dans la salle d'attente avant le dépistage initial et avant le dépistage annuel suivant en cas de premier dépistage positif ; score également évalué dans un échantillon aléatoire de 1000 hommes non dépistés), progression de l'anévrisme, effets indésirables (diabète, hémorragie intracérébrale, insuffisance rénale, cancer, décès post-opératoire).

Résultats

- 4 sujets (0,02%) sans données à 5 ans
- 22% des sujets dépistés positifs : 3,3% (n=619) avec un anévrisme de l'aorte abdominale (dont 0,3% (n=61) avec un anévrisme $\geq$ 5,5 cm), 10,9% avec une artérite périphérique, 10,5% avec une potentielle hypertension artérielle non connue ; tous les anévrismes ont été confirmés ; 11,1% des artérites périphériques dépistées étaient de faux positifs
- la fréquence d'au moins un dépistage positif est plus importante chez les fumeurs (33,9%) que chez les non-fumeurs (22,0%)
- 49,6% des hommes avec un anévrisme abdominal dépisté et diagnostiqué ont été opérés dans les 5 ans
- critère primaire : sur un suivi médian de 4,4 ans (**IQR** 3,9 à 4,8), 10,2% de décès dans le groupe dépistage et 10,8% dans le groupe sans dépistage ; **HR** de 0,93 (avec IC à 95% de 0,88 à 0,98, $p = 0,01$), **RAR** de 0,006 avec IC à 95% de 0,001 à 0,011 ; nombre de sujets à dépister (**NSD**) de 169 (avec IC à 95% de 89 à 1811)
- pas de différence significative pour les décès liés à l'anévrisme abdominal, à une pathologie cardiovasculaire, à un cancer, ni pour les hospitalisations
- qualité de vie : augmente à 1 an chez les sujets dépistés positifs, sans augmentation de l'anxiété (sauf chez 6% des sujets avec anévrisme de l'aorte abdominale) ni de la dépression
- pas de différence pour l'incidence de diabète et d'hémorragie intracérébrale (qui pourraient être liés aux médicaments initiés), d'insuffisance rénale, de cancer, de mortalité dans les 30 jours après une intervention cardiovasculaire

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la réduction observée du risque de décès lié à un anévrisme de l'aorte abdominale, à une artérite périphérique et à une hypertension artérielle n'a jamais été décrite précédemment dans la littérature du dépistage de masse et pourrait être principalement liée à l'initiation d'un traitement pharmacologique. Les décideurs en matière de santé devraient envisager d'implanter un dépistage triple à la place de l'offre actuelle, soit absence de dépistage, soit dépistage limité à l'anévrisme de l'aorte abdominale.

Financement de l'étude

The 7th European Framework Programme, Central Denmark Region, Viborg Hospital, Danish Council for Independent research ; les sponsors ne sont intervenus à aucun des stades de l'étude et de la rédaction de la publication.

Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun conflit d'intérêts n'est déclaré.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette RCT évaluant un dépistage systématique mais dans une population limitée (hommes âgés de 65 à 74 ans), repose sur un protocole correct. La randomisation semble bien aléatoire, avec respect du secret, établie par ordinateur, par blocs (de 1067 à 4392 personnes), avec une stratification par région géographique (19 municipalités) étant donné des différences attendues au niveau sociodémographique, participation et prévalence de la pathologie selon les régions (mais les auteurs ne donnent pas de résultats détaillés dans leur publication pour illustrer d'éventuelles différences).

L'échantillon nécessaire a été calculé sur base d'une prévalence de 4% d'anévrisme aortique abdominal et de 8% d'artérite périphérique, d'une mortalité de 28% à 5 ans en cas d'anévrisme aortique abdominal ou d'artérite périphérique versus 15% en l'absence de ces pathologies, d'une prévision d'une réduction de la mortalité de 5% grâce au dépistage, pour une puissance de 90%.

Le critère de jugement primaire choisi (décès de toute cause) permet d'obtenir des données plus fiables que celles enregistrées pour des causes précises de décès (d'origine cardiovasculaire, lié à une rupture d'un anévrisme (10% des vies sauvées dans cette étude).

Interprétation des résultats

Cette recherche montre l'intérêt d'un triple dépistage (anévrisme de l'aorte abdominale, artérite périphérique et hypertension) dans une tranche d'âge précise (65 à 74 ans) d'hommes, dépistage associé à une prise en charge immédiate des pathologies détectées, avec traitement médical, voire chirurgical. Par rapport au groupe non dépisté, dans le groupe dépistage, pour les sujets non traités par médicaments initialement (antithrombotiques, hypolipémiants, antihypertenseurs et bêta-bloquants), l'initiation d'un traitement est significativement plus importante : HR de 2,30 (avec IC à 95% de 2,07 à 2,54) pour un antithrombotique, HR de 2,10 (avec IC à 95% de 1,90 à 2,32) pour un hypolipémiant, HR de 1,57 (avec IC à 95% de 1,42 à 1,74) pour un antihypertenseur, différences observées dans les 6 premiers mois post randomisation. Il s'agit donc bien de l'intérêt d'un dépistage associé à une prise en charge effective, avec suivi programmé.

La participation au dépistage est élevée dans cette étude, de 74,7%.

Cette étude montre, une fois encore, l'importance du tabagisme dans l'incidence de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Il y a une proportion importante de fumeurs dans la population concernée (21%), proportion plus importante que dans plusieurs pays européens (11). La fréquence d'au moins un dépistage positif est plus importante chez les fumeurs (33,9%) que chez les non-fumeurs (22,0%). Le bénéfice du dépistage ne semble cependant pas attribuable au tabagisme, comme le montre une analyse de sensibilité (en excluant les fumeurs) effectuée par les auteurs. Dans leur discussion, les auteurs soulignent que la part du bénéfice de l'intervention dépistage + prise en charge en termes de prévention des décès liés à la rupture de l'anévrisme et au dépistage

d'une hypertension est faible et que la plus grande part du bénéfice est probablement due aux actions cardiovasculaires préventives mises en place chez des hommes bénéficiant d'un diagnostic d'anévrisme abdominal ou d'artérite périphérique, actions incluant l'initiation d'une statine et d'aspirine.

Le surdiagnostic, avec surtraitement lié (*voir prévention quaternaire en annexe**), reste une préoccupation importante en matière de dépistage. Les auteurs soulignent que ces éléments sont nettement moins importants pour le dépistage qu'ils proposent que dans le cas du dépistage communément admis du cancer du sein (élément bien analysé dans le rapport belge du KCE (12)). Ils mentionnent aussi que le rapport surcoût versus bénéfice en années de vie gagnées est très compétitif pour leur proposition... mais sans citer de chiffre et en référant à des données non publiées !

Les auteurs soulignent aussi que leur système de santé publique danois est de libre accès avec une garantie de traitement dans les 30 jours.

Extrapolabilité des résultats et choix préférentiels

Les critères d'un intérêt (potentiel) d'un dépistage systématique ont été fixés par Wilson et Jungner pour l'OMS (13). Nous les reprenons en annexe**. Pour un dépistage d'une pathologie à son stade précoce (prévention secondaire), la sévérité (potentielle) de la pathologie, la disponibilité (et l'accessibilité) d'un traitement préventif, avec un rapport bénéfices/coûts acceptable sont des éléments importants. Comme nous l'avons souligné dans notre analyse (7,8) de la précédente étude des mêmes auteurs que ceux de ce triple dépistage cardiovasculaire, il reste à évaluer le rapport bénéfice potentiel versus coût de ce triple dépistage dans le cadre de notre programme national et/ou communautaire de santé, avec nos propres caractéristiques épidémiologiques.

Avant toute décision, tout choix, il faut également pouvoir comparer, si elles existent, plusieurs options de dépistage dans un même domaine, cardiovasculaire par exemple, avec les aspects thérapeutiques (préventifs et curatifs) qui y sont liés. Les auteurs de cette recherche-ci mentionnent une autre RCT réalisée au Danemark (14) qui n'a pas montré d'efficacité d'une intervention de dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire classiques (ceux repris dans l'étude Framingham) chez des sujets (hommes et femmes) âgés de 30 à 60 ans, dépistage couplé à un counselling d'hygiène de vie (arrêt du tabagisme, alimentation, activité physique). Cette approche ne comportait pas, dans l'intervention elle-même, de prise en charge médicamenteuse. Cette comparaison faite par les auteurs est boiteuse parce qu'elle concerne des niveaux de prévention différents, primaire et secondaire (*voir tableau en annexe**).

Les Sociétés de médecine générale belges, Domus Medica et la SSMG, ont publié des recommandations concernant la prise en charge du risque cardiovasculaire global, en prévention primaire (15,16).

Le KCE donnait en 2007 (17) comme principales conclusions résumées dans ce domaine de la prévention cardiovasculaire primaire : « Le risque de maladie cardiovasculaire dépend de la combinaison de toute une série de facteurs. C'est pourquoi il doit être examiné globalement et pas facteur par facteur. Arrêter de fumer est la mesure la plus coût-efficace ; elle entraîne même des économies. Pour les non-fumeurs présentant un risque élevé, l'aspirine à faible dose a un meilleur rapport coût-efficacité que les statines qui sont censées réduire le cholestérol. Les régimes pauvres en graisses sont à recommander. L'utilité des suppléments alimentaires n'est par contre pas prouvée. »

Conclusion de Minerva

Cette RCT réalisée au Danemark montre l'intérêt, en prévention secondaire, d'un triple dépistage cardiovasculaire (anévrisme de l'aorte abdominale, artériopathie périphérique et hypertension artérielle), dépistage couplé à une prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse, chez des hommes âgés de 65 à 74 ans, en termes de mortalité globale, sans signe d'effet indésirable (qualité de vie, incident pathologique), avec un nombre nécessaire à dépister de 169 (avec IC à 95% de 89 à 1811).

Pour la pratique

Les recommandations établies en Belgique dans le domaine de la prévention cardiovasculaire en médecine de première ligne concernent la prévention primaire (15-17). Elles rappellent principalement la nécessité d'évaluer le risque cardiovasculaire global, l'arrêt du tabagisme comme étant la mesure la plus coût-efficace, l'intérêt des régimes pauvres en graisses.

Cette RCT concerne une intervention (dépistage + prise en charge entre autres médicamenteuse) en prévention cardiovasculaire secondaire, favorable au Danemark. L'intérêt de cette intervention par rapport à une prévention primaire reste à évaluer, également au point de vue bénéfices/coût dans la situation belge.

Références

1. Bruyninckx R. Dépistage de l'anévrisme abdominal. *MinervaF* 2004;3(1):14-6.
2. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, et al; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1531-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11522-4
3. Chevalier P. Dépistage de l'anévrisme abdominal. *MinervaF* 2007;6(8):128.
4. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002945.pub2
5. Chevalier P. Dépistage de l'anévrisme abdominal (suite). *MinervaF* 2010;9(3):38.
6. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RA; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ* 2009;338:b2307. DOI: 10.1136/bmj.b2307
7. Chevalier P. Bénéfice à long terme du dépistage de l'anévrisme abdominal. *Minerva bref* 28/02/2011.
8. Lindholt JS, Sørensen J, Sogaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg* 2010;97:826-34. DOI: 10.1002/bjs.7001
9. Debecker S, De Cort P. Dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale chez des adultes asymptomatiques ? *MinervaF* 2017;16(4):96-9.
10. Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. *J Vasc Surg* 2016;64:1855-68. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.05.101
11. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017;389:1885-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30819-X
12. Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Dépistage du cancer du sein. Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2005. KCE Reports 11B. D/2005/10.273/06.
13. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers*, N° 34. Geneva: WHO, 1968.
14. Jørgensen T, Jacobsen RK, Toft U, et al. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014;348:g3617. DOI: 10.1136/bmj.g3617
15. Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Domus Medica* 2007 (in herziening). (uniquement disponible en Néerlandais)
16. SSMG. Cahier prévention. Le risque cardio-vasculaire global. Les aide-mémoire de l'Institut de Médecine Préventive – SSMG. Non daté.
17. De Laet C, Neyt M, Van Brabant H, Ramaekers D. Rapid Assessment: Prévention cardiovasculaire primaire dans la pratique du médecin généraliste en Belgique. *Good Clinical Practice (GCP)*. Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2007. KCE reports 52B (D/2007/10.273/04).

Annexes

* Niveaux de prévention (avec spécifications pour la prévention cardiovasculaire)		
	Médecin maladie absente	Médecin maladie présente
Patient maladie absente	Prévention primaire Action menée pour éviter ou supprimer la cause d'un problème de santé chez un individu ou dans une population avant son apparition (diminution de l'incidence) Pas de pathologie cardiovasculaire identifiée (identifiable) Facteurs de risque cardiovasculaire présents	Prévention secondaire Action menée pour prévenir le développement d'un problème de santé à partir d'un stade précoce chez un individu ou dans une population, en améliorant son évolution (morbidity) et sa durée (mortalité) (diminution de la prévalence) Facteurs de risque cardiovasculaire et pathologie débutante identifiable
Patient maladie présente	Prévention quaternaire Action menée pour identifier un patient ou une population à risque de surmédicalisation, le protéger d'interventions médicales invasives, et lui proposer des procédures scientifiquement et éthiquement acceptables	Prévention tertiaire Action menée pour diminuer l'incidence et la prévalence des conséquences d'un problème de santé chronique chez un individu ou dans une population, en minimisant ses complications aiguës ou chroniques Prévention d'un AVC chez un patient ayant fait un AIT Prévention d'une récurrence d'infarctus du myocarde Souvent dite, à tort, prévention CV secondaire

D'après Michel Roland et Marc Jamoulle, communication personnelle.

** Les critères de Wilson & Jungner (OMS, 1968)	
1	Pertinence : la maladie à mettre en évidence doit appartenir aux problèmes de santé importants
2	Traitabilité : la maladie doit être traitable au moyen d'une méthode thérapeutique généralement admise
3	Disponibilité des moyens : les moyens disponibles pour poser le diagnostic doivent être suffisants
4	Identification : un stade latent identifiable doit exister pour justifier la volonté de recherche
5	Évolution naturelle : l'évolution naturelle de la maladie à mettre en évidence doit être connue
6	Qui est malade ? Il doit exister un consensus sur les critères de la maladie
7	Méthode de détection : une bonne méthode de détection doit exister
8	Acceptabilité : la méthode de détection doit être acceptable pour la population
9	Coût-bénéfice : les coûts doivent être proportionnels aux bénéfices
10	Continuité : le processus de détection doit être continu

Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers, N° 34. Geneva : WHO, 1968.