

Hope-3. Faut-il croire tout ce qu'on nous dit ?

Bibliomed

Les Analyses du Centre de Documentation de l'UNAFORMEC

Numéro 820 du 02 Juin 2016

Contexte

Les recommandations actuelles, tant européennes qu'américaines, promeuvent l'utilisation des statines en prévention primaire. En Europe, il est recommandé de calculer le risque d'événement cardiovasculaire fatal à 10 ans en utilisant le modèle SCORE [1]. S'il est supérieur à 1%, il faut viser un LDL-c < 1,15mg/l (3 mmol/l)[2]. Les règles hygiéno-diététiques sont primordiales, mais les statines sont rapidement nécessaires pour atteindre un tel objectif. Ces recommandations ont été édictées par l'European Society of Cardiology en 2011. Une nouvelle étude parue récemment dans le NEJM, Heart Outcomes Prevention Evaluation 3 (HOPE-3) [3], a évalué le bénéfice de la prescription d'une statine, la rosuvastatine, chez des patients à risque cardio-vasculaire modéré (1%).

Les données de l'étude

Cette étude avait pour objectif de déterminer le bénéfice à long terme par rapport au placebo d'une statine, (la rosuvastatine), de deux antihypertenseurs (candesartan + hydrochlorothiazide), ou de l'association de la statine et des deux antihypertenseurs chez des patients n'ayant pas d'hypertension artérielle, ni d'élévation du LDL, et considérés à risque intermédiaire défini comme un risque annuel d'événement cardio vasculaire majeur autour de 1%.

Au total, 12 705 femmes (≥ 65 ans) et hommes (≥ 55 ans) recrutés dans 21 pays, présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (élévation du ratio tour de taille / tour de hanches, baisse du taux de HDL, tabagisme en cours ou récent, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, insuffisance rénale modérée, femme ≥ 60 ans cumulant au moins deux de ces FDR) et qui n'ont pas de maladie cardiovasculaire connue ni aucune indication ou contre-indication évidentes aux médicaments à l'étude, ont été répartis aléatoirement pour recevoir de la rosuvastatine à raison de 10 mg par jour ou un placebo et l'association candésartan/hydrochlorothiazide à raison de 16/12,5 mg par jour ou un placebo (plan factoriel 2 x 2).

Ces patients ont été suivis pendant une moyenne de 5,8 ans. Les principaux critères d'évaluation de l'étude combinaient, d'une part, le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde (IDM) non mortel et l'AVC non mortel et, d'autre part, le décès d'origine cardiovasculaire, l'IDM non mortel, l'AVC non mortel, la réanimation après arrêt cardiaque, l'insuffisance cardiaque et la revascularisation artérielle d'autre part.

Pour être inclus, les patients devaient tous avoir reçu le traitement préalablement pendant 4 semaines, l'avoir bien toléré et pris de façon telle qu'ils pouvaient être considérés comme observants. Le taux de LDL qui était de 1,28 g/l à l'inclusion a diminué de 26,5 % sous rosuvastatine par rapport au placebo.

Les résultats les plus marquants concernent les patients sous hypolipémiants. Sous rosuvastatine seule, le LDL baisse de 26,5 % et les événements du critère primaire principal (décès d'origine CV, IDM, AVC) diminuent de 24 % (3,7 % vs 4,8 %), soit 1,10% en valeur absolue.

Il y a eu une réduction significative du risque d'IDM (45 [0,7 %] vs 69 [1,1 %] ; HR : 0,65 ; IC 95 % : 0,44-0,95) et du risque d'AVC (70 [1,1 %] vs 99 [1,6 %] ; HR : 0,70; IC 95 % : 0,52-0,95). Il n'y a pas eu de différence significative sur les taux de décès (334 [5,3 %] vs 357 [5,6 %] ; HR : 0,93 ; 0,80-1,08 ; p = 0,32). Les auteurs concluent que la rosuvastatine 10 mg/jour réduit significativement les complications CV dans une population ethniquement diversifiée, exempte de maladie CV et à risque CV intermédiaire.

Dans le groupe sous rosuvastatine, il n'a pas été enregistré de majoration du risque de diabète ou apparition de cancers mais une augmentation de l'incidence des chirurgies pour cataracte (3,8 vs 3,1 % ; p = 0,02) et des symptômes musculaires (5,8 vs 4,7 % ; p = 0,005) mais n'entraînant pas plus d'arrêt de traitement ou de rhabdomyolyse

Discussion.

Une lecture plus approfondie de l'étude HOPE 3 permet de relever que :

- L'article du NEJM présente les résultats sous forme de comparaison entre 2 groupes : avec ou sans statine. Il y avait pourtant 4 groupes, et l'étude des annexes permet de révéler une différence absolue sur 6 ans de seulement 11 IDM, 16 AVC et 12 décès d'origine cardiovasculaire entre le groupe statine seule et le groupe double placebo. **Autrement dit, il faut traiter 3181 patients pendant 5,6 ans pour éviter 39 complications majeures, soit 7 par an.**

- Le protocole de recherche a été amendé deux fois, afin d'augmenter le nombre d'évènements à inclure (on n'a totalisé que 114 IDM sur près de 13 000 sujets en 6 ans). Dans la section supplémentaire la définition des évènements par le site investigateur est assez subjective.

L'étude était financée par AstraZeneca qui fournissait les molécules. Quatorze des 33 auteurs avaient des liens d'intérêts avec 2 laboratoires ou plus.

Rappelons en outre que le caractère diabétogène des statines est connu depuis 2010 [4]. La non augmentation de ce risque dans cette étude va à l'encontre de cette connaissance.

Pour la pratique

La plupart de nos newsletters et journaux nous ont incités à croire que HOPE 3 venait confirmer que les statines ont leur place en prévention primaire, y compris dans une population à risque cardiovasculaire modéré. Le faible gain en morbidité, sans amélioration de la mortalité nous incite à informer nos patients en toute transparence pour parvenir à une décision partagée. N'oublions pas l'importance du style de vie (activité physique, alimentation équilibrée, arrêt du tabac...)

Références.

[1] Calcul de risques cardio-vasculaire [Internet]. [cité 28 mai 2016]. Disponible sur: <http://cardiorisk.fr/>

[2] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. juill 2011;32(14):1769?818.

[3] Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2016;374(21):2021?31.

[4] Vallée JP. Statines en prévention primaire : oui ou non ? Cochrane Collaboration 2013: nouvelle évaluation favorable... Médecine. 2013;9(6):270?2.

Mots clés :

Risque cardiovasculaire ; prévention primaire ; statines ; HOPE [*cardiovascular risk; primary prevention ; statins ; HOPE*].

Par qui et comment est écrit Bibliomed ?

Bibliomed est une revue d'analyse critique de la SFDRMG et du Centre de Documentation de l'UNAFORMEC. Cette publication est disponible uniquement sur abonnement. La diffusion se fait par courrier électronique.

Bibliomed : une revue dédiée médecine générale

<http://www.mbp-unaformec.net/unaformec-2015/index.php?page=le-nouveau-bibliomed>

Pour contacter les auteurs et pour toute suggestion : sfdrmg@gmail.com