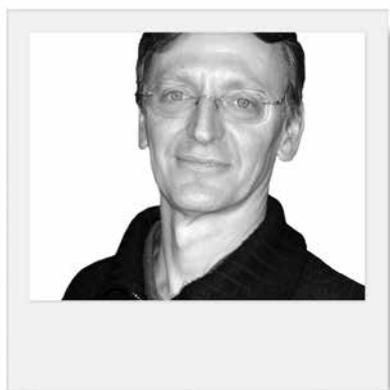


Statines et anti-hypertenseurs en prévention primaire : les leçons de l'évaluation d'une polypill



→ F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Lors des sessions scientifiques de 2016 de l'*American College of Cardiology*, tenues à Chicago du 1^{er} au 4 avril 2016, les résultats de l'étude HOPE-3 ont été présentés concomitamment à leur publication en trois articles, accompagnés d'un éditorial, dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM). L'objectif de cette étude était d'évaluer le bien-fondé du concept de *polypill* et donc son apport à une possibilité de stratégie thérapeutique dite populationnelle. Les résultats de cette étude fournissent de nombreux enseignements pour la prise en charge des "dyslipidémies" et de "l'hypertension artérielle". Ils suscitent tout autant de commentaires qui sont l'objet de ce billet.

La stratégie populationnelle

Dans un article publié en 1982 (Strategy of prevention : lessons from cardiovascular disease. *BMJ*, 1981;282:1847-1851) et un livre publié en 1992 (The strategy of preventive medicine. New York, NY:Oxford University Press, 1992), Geoffrey Rose a mis en évidence un paradoxe l'amenant à préconiser une stratégie populationnelle pour réduire l'incidence de certaines maladies dans une population. En considérant un facteur de risque traditionnel comme, par exemple, l'hypertension artérielle (HTA), il y a une corrélation entre les chiffres tensionnels et le risque d'infarctus du myocarde (IDM) : plus les chiffres tensionnels sont élevés, plus le risque d'IDM est élevé. L'approche thérapeutique préconisée a donc été la suivante : il faut diminuer la pression artérielle (PA) des patients ayant les chiffres les plus élevés puisque ce sont eux qui ont le plus de risques d'avoir un IDM. Or, le paradoxe mis en lumière par Geoffrey Rose est qu'il survient, en nombre absolu, plus d'IDM chez les patients n'ayant pas des chiffres tensionnels élevés par rapport au nombre d'IDM qui surviennent chez les patients ayant des chiffres tensionnels très élevés. Pourquoi ? Tout simplement parce qu'il y a beaucoup plus de personnes avec des chiffres tensionnels peu élevés que de personnes avec des chiffres tensionnels très élevés.

Prenons, par exemple, en référence une partie de la population dont la pression artérielle systolique (PAS) est en moyenne à 120 mmHg et dont le risque d'IDM serait de 1 % à 10 ans. Toutes choses étant égales par ailleurs, le risque relatif d'IDM pour la partie de la population ayant une PAS à 140 mmHg sera de 3 % et celui des patients ayant une PAS à 160 mmHg de 6 %. Supposons que, pour une diminution absolue et

BILLET DU MOIS

donnée de PAS, soit 10 mmHg, un traitement antihypertenseur réduit le risque d'IDM de 30 %. Dès lors, il devient facile de comprendre que, sous l'effet du traitement, le risque absolu d'IDM des patients ayant une PAS à 160 mmHg sera réduit à 4 % ($6 - 0,30 \times 6$), et donc qu'il faudra traiter 50 patients (1/0,02) pour éviter un IDM, ce qui est relativement bénéfique en termes de coût. Pour les patients de cet exemple, ayant une PAS à 140 mmHg, sous traitement, leur nouveau risque absolu passe théoriquement à 2 % et il faut traiter 100 personnes pour éviter un IDM. Le risque absolu des patients ayant une PAS à 120 mmHg passera sous traitement à 0,7 %, soit 333 patients à traiter pour éviter un IDM. Il est donc logique, et de plus démontré, qu'il y a un intérêt majeur à traiter les patients ayant les valeurs tensionnelles les plus élevées.

Mais Geoffrey Rose a théorisé la notion selon laquelle le plus grand bénéfice à l'échelle d'une population est de traiter aussi les patients ayant une PAS peu élevée (par exemple 140 mmHg ou même en dessous), car le bénéfice en termes de nombre d'IDM évités dans la population sera plus important, même si cela doit conduire à traiter, et donc à exposer au risque d'un traitement, beaucoup plus de personnes qu'en traitant uniquement les patients aux PAS les plus élevées. Explication : si la population ayant une PAS à 140 mmHg est constituée de 10 millions de personnes, en 10 ans, il surviendra 300 000 IDM parmi ces personnes et les traiter toutes permettra donc d'éviter 100 000 IDM en 10 ans. Si la population ayant une PAS à 160 mmHg est constituée de 100 000 personnes, en 10 ans, il surviendra 6 000 IDM dans cette population et traiter toutes ces personnes ne "permettra d'éviter que" 2 000 IDM à l'échelle de la population.

Pour tenter de faire admettre cette stratégie, Geoffrey Rose utilisait une analogie avec la ceinture de sécurité : les bons conducteurs automobiles sont beaucoup

plus nombreux que les mauvais conducteurs et, en chiffres absolus, il survient donc plus d'accidents et donc de décès chez les bons conducteurs que chez les mauvais conducteurs. Il est par conséquent nécessaire que tous les conducteurs portent une ceinture de sécurité en conduisant, ce qui permet d'éviter un très grand nombre de décès à l'échelle d'une population, plutôt qu'éventuellement restreindre le port de la ceinture aux seuls conducteurs ayant déjà été pris en grand excès de vitesse ou en état d'alcoolisation au volant par exemple. Si tout le monde porte la ceinture, la probabilité d'en tirer bénéfice à l'échelle individuelle est faible quand on est bon conducteur, mais à l'échelle de la population, le bénéfice global est majeur en termes de décès évités.

Ce concept de stratégie populationnelle, simple en théorie, bouscule cependant la façon dont la médecine est actuellement conduite puisqu'en s'adressant à une population entière, cette stratégie tend à ne plus individualiser les patients à haut risque relatif et/ou absolu dans la démarche thérapeutique mais, au contraire, à proposer des "traitements de masse". Cette stratégie est-elle valide ? C'est l'enjeu de l'évaluation de la *polypill*.

La polypill

C'est dans le sillage des concepts de Geoffrey Rose que Nicholas Wald et Malcolm Law ont fait paraître en 2003, dans le *BMJ*, un article dont le rayonnement fut important au point d'avoir été celui le plus téléchargé dans cette revue cette année-là. Cet article est intitulé : "Une stratégie pour diminuer de plus de 80 % les maladies cardiovasculaires".

Wald et Law ont considéré qu'il y avait une relation linéaire entre la pression artérielle et le risque cardiovasculaire (CV), entre le LDL-cholestérol et le risque CV, et que certains traitements (aspirine

et acide folique) diminuaient le risque CV indépendamment des caractéristiques des personnes qui les prenaient. À partir des effets cliniques, évalués par méta-analyses, des antihypertenseurs, des statines, de l'aspirine et de l'acide folique, ces auteurs ont envisagé que, si un même comprimé, dénommé *polypill*, comprenait trois antihypertenseurs (un thiazidique, un bêtabloquant et un IEC, chacun à demi-dose), une statine (atorvastatine à 10 mg ou simvastatine à 40 mg), de l'acide folique (0,8 mg) et de l'aspirine (75 mg), ce comprimé, prescrit à toutes les personnes d'au moins 55 ans dans une population, pourrait prévenir 88 % des IDM et 80 % des AVC devant survenir dans cette population. Il devrait ainsi permettre un gain d'espérance de vie sans IDM ou AVC de 11 ans, et ce au prix de la survenue d'effets indésirables symptomatiques chez seulement 8 à 15 % des patients traités.

Il est difficile de comprendre pourquoi un tel concept, ne reposant que sur une théorie sans preuve de bénéfice, a eu des retombées aussi importantes au point que de très nombreuses sessions lui ont été consacrées dans les congrès des années suivantes, de même que de nombreux articles, voire des congrès entiers. Enfin, et surtout, cela a entraîné le développement de diverses *polypills* et leur évaluation dans des essais cliniques.

Il semble que plusieurs raisons se soient conjuguées pour rendre le concept attrayant aux yeux de certains :

- la possibilité de réduire de plus de 80 % (chiffre à faire rêver tant les patients que les médecins et les décideurs politiques) le risque de maladie CV par un traitement somme toute assez simple ;
- l'utilisation de traitements disponibles sous forme de génériques devant permettre d'obtenir une *polypill* à moins de 1 dollar par mois ;
- les maladies CV étant la première cause de mortalité dans le monde, notamment dans les pays à faibles revenus, une telle

stratégie pourrait donc, moyennant un faible coût, avoir une influence majeure sur la santé des populations de ces pays.

Si le concept est séduisant, il restait à en démontrer la pertinence, c'est-à-dire à démontrer que chacun des éléments inclus dans une *polypill* apporte un bénéfice clinique propre, et donc que tous ses constituants ont leur utilité. Or, depuis 2003, il a été démontré que l'acide folique n'apportait pas de bénéfice en termes de prévention CV et qu'il ne devrait donc pas être inclus dans une *polypill*. De même, les effets de l'aspirine en prévention primaire sont nettement controversés et il se pourrait même que cette molécule soit délétère en termes de bénéfice clinique net en prévention primaire. L'aspirine n'est donc plus apparue comme devant faire partie d'une *polypill*.

Restaient donc les statines et les antihypertenseurs. Pour démontrer la validité du concept, il fallait donc concevoir une évaluation en plan factoriel permettant de mesurer les apports spécifiques d'une statine et d'un traitement antihypertenseur chez des patients inclus dans un essai thérapeutique contrôlé, indépendamment de leurs valeurs de PA et de LDL. Cela a été fait à plusieurs reprises concernant la diminution du LDL et des chiffres tensionnels, et la tolérance d'une telle stratégie et/ou l'observance avec un traitement simplifié. Il restait donc à évaluer l'effet clinique propre de la *polypill*: c'est ce qui a été fait dans l'étude HOPE-3.

L'évaluation de la polypill dans HOPE-3

L'objectif de l'étude HOPE-3 était d'évaluer si, chez des patients à risque CV modéré en prévention CV primaire, un traitement par deux antihypertenseurs associés à une statine, comparativement au placebo, pouvait réduire le risque d'événements CV.

L'étude a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, et en plan factoriel : les patients étaient randomisés pour recevoir soit une statine, soit son placebo. Une autre randomisation faisait qu'ils recevaient soit deux antihypertenseurs, soit leurs placebos. Quatre groupes de patients ont donc été constitués : un groupe recevant la statine et un placebo d'antihypertenseurs (donc uniquement la statine), un groupe recevant des antihypertenseurs et un placebo de statine (uniquement les antihypertenseurs), un groupe recevant la statine et les antihypertenseurs et un groupe recevant le double placebo. Cela permettait *in fine* trois grandes comparaisons :

- comparer les groupes recevant la statine (associée ou non aux antihypertenseurs) aux groupes recevant le placebo de la statine (associé ou non aux antihypertenseurs) : c'est l'étude HOPE-3 statine évaluant donc une statine en prévention primaire ;
- comparer les groupes recevant les antihypertenseurs (associés ou non à la statine) aux groupes recevant les placebos des antihypertenseurs (associés ou non à la statine) : c'est l'étude HOPE-3 PA ;
- comparer le groupe recevant à la fois la statine et les antihypertenseurs au groupe n'ayant reçu que les placebos : c'est l'étude HOPE-3 *polypill*.

Les deux premières comparaisons devraient permettre de connaître l'effet spécifique de la statine et des antihypertenseurs. La troisième, quant à elle, permettrait de déduire ce qui revenait à chacune des deux stratégies dans l'effet observé dans HOPE-3 *polypill*.

Les traitements évalués contre placebo ont compris le candésartan 16 mg/j associé à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg/j d'une part et la rosuvastatine à 10 mg/j d'autre part. Ils ont été fournis par le laboratoire pharmaceutique les commercialisant, sans que celui-ci n'ait eu de part active dans la conduite de l'essai,

notamment lors du recueil des données et de l'analyse des résultats.

Deux éléments importants sont à noter : – tous les patients éligibles pour l'étude devaient recevoir préalablement les traitements évalués en ouvert. Ils n'étaient ensuite inclus et randomisés dans la phase en double aveugle que s'ils les avaient tolérés et s'ils étaient jugés bons observants ;

– l'étude a été internationale et a inclus de nombreux patients dans des pays à faible revenu, sans en inclure aucun aux États-Unis.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : être une femme d'au moins 60 ans ayant au moins 2 facteurs de risque CV, ou une femme d'au moins 65 ans ou un homme d'au moins 55 ans ayant au moins 1 facteur de risque CV.

Ces facteurs de risque étaient :

- un rapport taille/hanche $\geq 0,85$ chez la femme et $\geq 0,90$ chez l'homme ;
- un tabagisme en cours ou arrêté depuis moins de 5 ans ;
- un HDL $< 1,3$ mmol/L chez la femme et $< 1,0$ mmol/L chez l'homme ;
- une dysglycémie, ou un diabète non compliqué traité par la diététique seulement ;
- une insuffisance rénale ;
- une microalbuminurie avec un DFG estimé < 60 mL/min/1,73 m² ;
- une créatininémie > 124 μ mol/L (1,4 mg/dL) sans protéinurie et sans élévation de la PA $> 130/80$ mmHg ;
- des antécédents familiaux de maladie CV précoce (< 65 ans chez une femme et < 55 ans chez un homme) chez des parents du premier degré.

Deux critères primaires composés étaient évalués. Le premier comprenait les décès CV, IDM non fatals et AVC non fatals. Le deuxième comprenait les décès CV, arrêts cardiaques ressuscités, IDM non fatals, AVC non fatals, insuffisances cardiaques et revascularisations artérielles.

BILLET DU MOIS

Le suivi moyen des 12 705 patients inclus a été de 5,6 ans. À l'inclusion, en moyenne, ils étaient âgés de 65,7 ans, leur taux de LDL était de 1,28 g/L, leur pression artérielle était à 138,1/81,9 mmHg et 5,8 % avaient un diabète.

1. HOPE-3 statine

Sous rosuvastatine et par rapport au placebo, le LDL a diminué en moyenne de 26,5 %. Il y a eu significativement moins d'événements du principal critère primaire sous rosuvastatine que sous placebo (235 soit 3,7 % vs 304 soit 4,8 % ; HR: 0,76 ; IC 95 % [0,64-0,91] ; p = 0,002), de même pour les événements du second critère primaire (277 soit 4,4 % vs 363 soit 5,7 % ; HR: 0,75 ; IC 95 % [0,64-0,88] ; p < 0,001).

Il y a eu une réduction significative du risque d'IDM (45 soit 0,7 % vs 69 soit 1,1 % ; HR: 0,65 ; IC 95 % [0,44-0,95]) et du risque d'AVC (70 soit 1,1 % vs 99 soit 1,6 % ; HR: 0,70 ; IC 95 % [0,52-0,95]). Il n'y a pas eu de différence significative concernant les taux de décès (334 soit 5,3 % vs 357 soit 5,6 % ; HR: 0,93 ; IC 95 % [0,80-1,08] ; p = 0,32).

Le bénéfice sur chacun des critères primaires a été homogène dans l'ensemble des sous-groupes pris en compte (hommes/femmes ; hsCRP basse ou élevée ; LDL bas ou élevé...).

Dans le groupe sous rosuvastatine, il n'y a pas eu d'augmentation du risque de diabète ou de cancer, 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).

2. HOPE-3 PA

Chez les patients ayant reçu les antihypertenseurs par rapport aux patients ayant reçu leurs placebos, la PA a été significativement plus basse en moyenne de 6,0/3,0 mmHg.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes comparés concernant l'incidence du principal critère primaire (260 soit 4,1 % sous traitement et 279 soit 4,4 % sous placebo ; HR: 0,93 ; IC 95 % [0,79-1,10] ; p = 0,40), de même concernant le second critère primaire (312 soit 4,9 % et 328 soit 5,2 % respectivement ; HR: 0,95 ; IC 95 % [0,81-1,11] ; p = 0,51).

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant l'incidence des AVC (75 vs 94 ; HR: 0,80 ; IC 95 % [0,59-1,08] ; p = 0,14), des IDM (52 vs 62 ; HR: 0,84 ; IC 95 % [0,58-1,21] ; p = 0,34), des insuffisances cardiaques (21 vs 29 ; HR: 0,72 ; IC 95 % [0,41-1,27] ; p = 0,26) et des décès (342 vs 349 ; HR: 0,98 ; IC 95 % [0,84-1,14] ; p = 0,78).

Dans une analyse en sous-groupe présélectionnée, conduite selon les tertiles de PAS à l'inclusion, il y a eu une tendance significative corrélant la PAS et l'effet du traitement pour les deux critères primaires (CP). Ainsi, en considérant les valeurs de la PAS à l'inclusion :

- il y a eu un bénéfice significatif du traitement chez les patients dont la PAS était supérieure à 143,5 mmHg (premier CP : HR: 0,73 ; IC 95 % [0,56-0,94] ; second CP : HR: 0,76 ; IC 95 % [0,60-0,96]) ;
- il y a eu un effet neutre chez les patients dont la PAS était comprise entre 131,6 et 143,5 mmHg (premier CP : HR: 1,08 ; IC 95 % [0,80-1,46] ; second CP : HR: 1,02 ; IC 95 % [0,77-1,34]) ;
- il y a eu une tendance à un effet délétère chez les patients dont la PAS était inférieure à 131,6 mmHg (premier CP : HR: 1,16 ; IC 95 % [0,82-1,63] ; second CP : HR: 1,25 ; IC 95 % [0,92-1,70]).

3. HOPE-3 polypill

Comme indiqué plus avant, cette comparaison prenant en compte les patients ayant reçu la statine et les antihypertenseurs et ceux ayant reçu uniquement leurs placebos, cette partie de l'étude a porté sur un nombre plus réduit de patients : ainsi, parmi les 12 705 patients

inclus, 3 180 ont reçu les deux antihypertenseurs et la statine, et 3 168 ont reçu le double placebo de ces traitements et ont fait l'objet de cette partie de l'étude.

Chez les patients sous traitement, par rapport aux patients sous placebo, il y a eu une réduction significative tant des événements du premier critère primaire (113 soit 3,6 % vs 157 soit 5,0 % ; HR: 0,71 ; IC 95 % [0,56-0,90] ; p = 0,005) que du second critère primaire (136 soit 4,3 % vs 187 soit 5,9 % ; HR: 0,72 ; IC 95 % [0,57-0,89] ; p = 0,003).

Mais, conformément aux données constatées dans les parties "statine" et "PA" de l'étude HOPE-3, l'analyse en fonction des tertiles de PAS a montré que dans le tertile ayant la PAS la plus élevée, le bénéfice du traitement, en termes de réduction relative du risque (RRR), provenait pour des parts similaires de la statine et des antihypertenseurs (RRR de la statine associée aux antihypertenseurs : 39 % ; RRR provenant de la statine : 18 % ; RRR provenant des antihypertenseurs : 21 %), alors que dans le tertile ayant la PAS la plus basse, le bénéfice provenait exclusivement de la statine (RRR de la statine associée aux antihypertenseurs : 20 % ; RRR provenant de la statine : 31 % ; augmentation relative du risque provenant des antihypertenseurs : 7 %).

Une statine en prévention primaire

L'étude HOPE-3 statine démontre une nouvelle fois qu'il y a un bénéfice à la prescription des statines en prévention primaire. Devant l'accumulation des preuves, la concordance des résultats de l'évaluation des statines, cette étude rend une nouvelle fois incompréhensible la campagne de dénigrement dont les statines sont l'objet.

Dans un monde rationnel, les avantages de cette étude devraient la rendre plus

difficile à dénigrer, et ce d'autant qu'elle apporte de nouveaux enseignements :

- l'étude a été rigoureuse, menée en strict double aveugle contre placebo et de façon indépendante de l'industrie pharmaceutique concernant les éléments essentiels de son déroulement ;
- elle a inclus des patients de diverses parties du monde, notamment l'Asie (dont l'Inde) et l'Amérique du sud. Le résultat est homogène quelles que soient les parties du monde prises en compte : elle étend donc les bénéfices des statines à des populations jusqu'ici peu prises en compte dans les essais ;
- elle a inclus 5 874 femmes (soit 46 % des patients inclus) et le résultat est homogène, tant chez les hommes que chez les femmes ;
- le LDL à l'inclusion n'était pas élevé (1,28 g/L) et il n'y avait pas de cible de LDL, celui-ci ne devant pas particulièrement être surveillé pendant l'étude, c'est donc bien l'évaluation d'une statine contre placebo qui a été faite, indépendamment de la valeur de LDL de départ et indépendamment de la valeur de LDL obtenue. Cette étude conforte les recommandations nord-américaines de 2013 et anglaises de 2014 ;
- le bénéfice obtenu dans l'étude est le même, que la hsCRP soit élevée ou non, ce qui permet de surseoir au dosage de la hsCRP pour juger du bénéfice potentiel d'une statine ;
- il n'y a pas eu d'excès de diabète chez les patients ayant reçu la statine mais, pour la première fois, il est noté une augmentation du risque de chirurgie de cataracte sous statine.

Elle a aussi des limites :

- tous les patients ont reçu préalablement à leur inclusion les traitements à l'étude et seuls ont été inclus ceux l'ayant toléré. De toute évidence, son résultat ne peut donc qu'être extrapolé aux patients qui tolèrent les statines ;
- s'il y a un bénéfice net en termes relatifs (diminution de 25 % du risque d'événements CV), comme la population incluse est à risque CV modéré, ce bénéfice est

faible en termes absolus (réduction absolue du risque : 1,1 % pour le premier critère primaire ; 1,3 % pour le second), signifiant qu'il faut traiter 91 patients pendant 5 ans pour éviter un événement CV majeur. Il est donc possible de dire que, pour 1 000 patients traités pendant 5 ans, 10 à 13 événements CV seront évités et 987 à 990 patients recevront le traitement sans obtenir de bénéfice. Mais, c'est aussi le propre de la stratégie populationnelle, dès lors que le traitement n'occasionne pas d'effets indésirables trop fréquents et/ou trop sérieux.

Enfin, le résultat de HOPE-3 statine est à mettre en perspective de celui d'une autre étude présentée lors du congrès de l'ACC, l'étude ACCELERATE. Cet essai évaluait les effets cliniques d'un inhibiteur de la CETP, l'evacetrapib, contre placebo chez 12 092 patients. Au terme d'un suivi moyen de 30 mois, et alors que 1 542 événements CV majeurs furent enregistrés, l'étude a été arrêtée pour futilité (HR : 1,01 ; IC 95 % [0,91-1,12] ; $p = 0,85$), les auteurs envisageant qu'il serait impossible de démontrer un effet bénéfique du traitement. Pourtant, par rapport à ce qui a été observé sous placebo, dans le groupe sous evacetrapib, le HDL a augmenté en moyenne de 130 % (atteignant 1,04 g/L dans le groupe traitement et 0,46 g/L dans le groupe placebo ; $p < 0,001$ pour la différence), mais surtout le LDL a diminué de 37 % (atteignant 0,55 g/L dans le groupe traitement et 0,84 g/L dans le groupe placebo ; $p < 0,001$ pour la différence).

Ce résultat rappelle que, si au terme de l'étude IMPROVE-IT – qui avait montré le bénéfice de l'ézétimibe par rapport au placebo, en termes de diminution du risque d'événements coronaires – l'hypothèse du bénéfice de la diminution du LDL a été renforcée, cette hypothèse reste fragile car un traitement peut diminuer de 37 % le LDL et n'avoir aucun bénéfice CV. De plus, et jusqu'à présent, seules les statines ont démontré qu'elles réduisaient le risque d'AVC. Au-delà de

la diminution du LDL, il est donc essentiel de prendre en compte les effets spécifiques des molécules, qui ne peuvent être connus que par la pratique d'essais thérapeutiques contrôlés.

Ceci incite à deux conclusions :

- les statines sont un traitement majeur de la prévention CV, indépendamment de la valeur des paramètres lipidiques, et devraient être envisagées comme un traitement du risque CV plutôt que du LDL : c'est l'analyse proposée en 2013 par l'*American Heart Association* et l'*American College of Cardiology* aux États-Unis, et en 2014 par le NICE en Angleterre. Ce n'est pas le LDL qui est important, c'est le risque du patient et donc la question de l'utilité ou non d'une statine ;
- dès lors qu'il est possible de réduire fortement le LDL sans apporter de bénéfice clinique (cf. l'étude ACCELERATE), il ne faut utiliser que les traitements dont l'effet clinique a été évalué, sans tenir compte des allégations faites à partir de leurs effets lipidiques. Cela est à appliquer aussi aux divers compléments alimentaires et autres composants supposés bénéfiques ajoutés aux aliments transformés.

Les cibles du traitement de l'hypertension artérielle

Les résultats de l'étude HOPE-3 PA ont été disponibles 5 mois après ceux de l'étude SPRINT. Cette dernière avait "démonstré" que le fait de cibler une PAS proche de 120 mmHg, plutôt que de laisser la PAS proche de 140 mmHg, chez des hypertendus déjà traités, permettait de diminuer la mortalité totale, et ce essentiellement par une diminution des insuffisances cardiaques. Or, dans HOPE-3 PA, le bénéfice clinique des antihypertenseurs ne s'exprime que chez des patients dont la PAS est supérieure à 140 mmHg (chiffre que nous utiliserons par simplification, la valeur retenue dans HOPE-3 PA étant

BILLET DU MOIS

celle de 143,5 mmHg). Chez les patients dont la PAS était comprise entre 130 et 140 mmHg à l'inclusion, le traitement n'a eu aucun effet, et chez ceux dont la valeur était inférieure à 130 mmHg (chiffre que nous utiliserons par simplification, la valeur retenue dans HOPE-3 PA étant celle de 131,6 mmHg), il y a eu une tendance à un effet délétère, rendant compte d'une possible courbe en J entre la valeur de PAS obtenue sous traitement et le risque CV.

Qu'est-ce qui peut expliquer les différences entre les études SPRINT et HOPE-3 PA ? Si l'on en croit l'éditorial publié dans le *NEJM*, si l'étude HOPE-3 n'a pas confirmé les résultats de l'étude SPRINT, cela tient aux limites (voire aux biais selon l'éditorialiste) de l'étude HOPE-3 PA : trop faible différence de PA entre les groupes comparés, utilisation de molécules dont le bénéfice clinique n'a jusqu'ici pas été démontré (et l'auteur de l'éditorial suggère qu'il eût été plus adapté de recourir à la chlortalidone plutôt qu'à l'hydrochlorothiazide), trop faibles doses des antihypertenseurs utilisés, trop faible risque CV de la population incluse, effet hasard car l'intervalle de confiance n'exclut pas un bénéfice chez les patients à PAS basse...

Cet éditorial est signé William Cushman, qui a été l'un des principaux investigateurs de l'étude SPRINT. Or, à aucun moment dans cet éditorial, celui-ci n'envisage que c'est l'étude SPRINT qui pourrait poser problème et avoir des biais : pour lui, SPRINT démontre un effet que ne confirme pas HOPE-3, c'est donc HOPE-3 qui pose problème et toutes les hypothèses doivent être retenues concernant les faiblesses de HOPE-3 même si, ironie de l'argumentation, ces hypothèses s'appliquent aussi à SPRINT, ce que ne dit pas l'éditorialiste : – dans SPRINT, un des antihypertenseurs favorisés était l'azilsartan, lequel, s'il a une forte capacité à faire baisser les chiffres tensionnels, n'a aucune preuve d'un bénéfice clinique quelconque ;

– SPRINT a été conduite en ouvert (ce qui constitue un biais important), alors que HOPE-3 a été conduite en double aveugle contre placebo ;

– dans SPRINT, les patients du groupe ayant une cible tensionnelle à 120 mmHg ont été suivis avec une plus grande fréquence que ceux du groupe dont la cible tensionnelle était à 140 mmHg : cela a éventuellement pu permettre de prévenir l'insuffisance cardiaque en adaptant le traitement chez les patients ayant des symptômes annonciateurs d'une insuffisance cardiaque, ce qui expliquerait le résultat somme toute paradoxal de cette étude ;

– en comparant deux cibles tensionnelles et en adoptant des modalités de suivi différentes selon les groupes comparés, l'étude SPRINT évalue en fait deux hypothèses et, au terme de son résultat, il n'est donc pas possible de dire que le bénéfice constaté provient de la différence de PA enregistrée entre les groupes, de la différence de suivi entre les groupes ou pour partie des deux : HOPE-3, qui évaluait plusieurs hypothèses, a adopté un plan factoriel permettant de juger de la valeur de chacune des hypothèses évaluées ;

– dans SPRINT, paradoxe surprenant, alors que la différence de PAS entre les groupes comparés était importante (la différence de PAS à 1 an était de 14,8 mmHg), il n'y a pas eu de réduction significative des AVC ni des IDM, mais uniquement des insuffisances cardiaques, ce qui ne concorde pas – du moins concernant les AVC – avec ce qu'ont démontré toutes les études antérieures dans l'HTA ;

– la diminution de 6 mmHg obtenue dans HOPE-3 a été suffisante pour observer un bénéfice clinique chez les patients dont la PAS était supérieure à 140 mmHg, rendant ainsi compte que les "traitements non validés et utilisés à trop faible dose" sont quand même "bénéfiques" ;

– la diminution de 6 mmHg observée dans HOPE-3 semble avoir déjà un effet délétère chez les patients dont la PAS

était inférieure à 130 mmHg à l'inclusion : qu'en aurait-il été d'une diminution plus importante encore de la PAS ? – enfin, en indiquant que le résultat négatif de l'étude HOPE-3 PA serait dû au fait de ne pas avoir utilisé de molécules à l'effet clinique bénéfique prouvé, Cushman utilise un argument très curieux : son étude avait pour objectif d'évaluer le bénéfice associé à un objectif tensionnel très bas, mais l'argument utilisé tend à laisser penser que le traitement avec lequel l'objectif est atteint est aussi – voire plus – important que l'objectif tensionnel visé et que ce n'est pas un objectif tensionnel qu'il faut donc atteindre, mais l'utilisation de certains traitements qu'il faut préconiser. L'hypertension artérielle ne serait-elle donc plus un facteur de risque CV ?

De fait, au terme de l'étude HOPE-3, il n'est toujours pas possible d'affirmer qu'il est bénéfique de diminuer la PAS à des valeurs nettement inférieures à 140 mmHg et la cible de PAS proposée par la plupart des recommandations récentes en matière d'HTA – cible devant être comprise entre 130 et 140 mmHg chez les hypertendus traités – semble encore, à ce jour, la plus raisonnable. L'étude SPRINT à elle seule, avec ses limites et ses paradoxes, ne devrait pas conduire à modifier cette cible.

En synthèse : la polypill se résume-t-elle à une statine ?

Au terme de l'étude HOPE-3, qu'advient-il de la *polypill* ?

La synthèse est simple :

– utiliser une statine permet de réduire le risque CV, quelle que soit la valeur de la PAS et quelles que soient les valeurs des paramètres lipidiques, ce que l'on savait avant HOPE-3 statine, mais qui est une nouvelle fois confirmé ;

– en revanche, diminuer la pression artérielle n'a d'utilité réelle que chez

les patients dont la PAS est supérieure à 140 mmHg, autrement dit chez les hypertendus. L'hypertension artérielle devant être définie comme une valeur des chiffres tensionnels pour laquelle un traitement, avec son risque et son coût, apporte un bénéfice supérieur à une abstention thérapeutique, avec son risque et son coût.

HOPE-3 nous apprend ou confirme que les antihypertenseurs ne sont pas des traitements du risque CV (dont le bénéfice serait indépendant de la valeur des chiffres tensionnels) mais restent des traitements à réserver aux hypertendus.

Treize ans après l'article qui l'a décrite, la *polypill* semble se résumer à une statine. Allons plus loin toutefois : serons-nous prêts à utiliser une *polypill* chez les hypertendus ? Autrement dit, serons-nous prêts à utiliser un traitement associant une statine à un, voire à des antihypertenseurs ? Et à faire comme dans

HOPE-3, c'est-à-dire n'assurer une surveillance clinique des patients que tous les 6 mois ?

Cela est peu probable, comme le montre l'échec relatif en termes de prescription de cette stratégie, déjà validée dans l'étude ASCOT avec l'amlodipine et l'atorvastatine. Cette étude avait démontré le bénéfice d'une statine et de la diminution des chiffres tensionnels en prévention primaire chez des hypertendus et avait conduit à commercialiser une association fixe d'amlodipine et d'atorvastatine : mais celle-ci est à la fois peu utilisée et utilisée en substitution de ces deux molécules chez des patients les recevant déjà à doses stables.

Cela est peu probable, car les médecins préféreront vraisemblablement continuer à utiliser une statine selon les modalités qu'ils ont choisies, et à traiter parallèlement l'HTA en tant que telle, quitte dans certains cas, chez des

patients à dose stable de statine et de certains antihypertenseurs, à utiliser une association fixe d'une statine et d'antihypertenseurs si celle-ci est commercialisée.

On le comprend, malgré l'enthousiasme suscité par l'étude HOPE-3, notamment chez ses investigateurs, cette étude semble sonner le glas du concept de *polypill* et de la stratégie populationnelle pharmacologique multifactorielle.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.