

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

La MRC/BHF Heart Protection Study

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

RÉSUMÉ : 20.536 adultes, âgés de 40 à 80 ans (15.454 hommes et 5.082 femmes), présentant une maladie coronarienne, une artériopathie oblitérante impliquant un territoire non coronarien, ou un diabète récurrent, après randomisation et en double aveugle, 40 mg de simvastatine par jour ou un placebo (50-50 %). En outre, dans chacun des deux groupes ainsi constitués, 50 % des sujets reçurent (randomisation; double aveugle) soit un supplément de vitamines antioxydantes (600 mg de vitamine E, 250 mg de vitamine C, et 20 mg de bêta-carotène par jour), soit un placebo. L'étude a duré 5 ans. Dans le groupe "statine", on observa une nette réduction de la mortalité de toutes causes (- 12,3 %) liée à un effet majeur sur la mortalité d'origine coronarienne (- 18 %), à un effet marginal sur la mortalité liée à d'autres causes vasculaires et à un effet non significatif sur la mortalité non vasculaire. Le traitement réduisit également les nouveaux cas d'infarctus non fatals ou de morts coronariennes (critère de jugement combiné), d'accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals ainsi que le nombre de cas justifiant une revascularisation coronarienne ou non. L'effet bénéfique fut présent dans toutes les sous-catégories étudiées (en particulier : hommes et femmes; sujets âgés de plus ou moins de 70 ans; taux de cholestérol total < ou > 193 mg/dl ou LDL < ou > 116 mg/dl). Aucun effet délétère sérieux ne fut observé; le risque annuel de myopathie fut de 0,01 %. La comparaison vitamines antioxydantes vs placebo ne révéla aucune différence qu'elle soit bénéfique ou néfaste. Les implications de cette importante étude seront brièvement discutées.

INTRODUCTION

Le numéro du Lancet du 6-7-2002 contenait deux longs articles qui, ensemble, décrivaient les résultats d'une très importante étude organisée sous l'égide du Medical Research Council (MRC) et de la British Heart Foundation (BHF) : la Heart Protection Study (HPS) (1, 2). Le but était de tester l'efficacité, d'une part, d'une thérapeutique hypocholestérolémiante et, d'autre part, d'une supplémentation en vitamines antioxydantes au sein d'une large population à risque élevé de mortalité ou de morbidité cardiovasculaire. Les sujets étaient choisis en fonction de leur âge, de leurs antécédents coronariens, de l'existence d'une affection artérielle non coronaire ou d'un diabète, mais, indépendamment de leur taux initial de cholestérol.

Malgré l'abondante littérature publiée au cours des dernières années, il persiste en effet, une réelle incertitude quant à l'efficacité à long terme des traitements hypocholestérolémiants dans certains groupes particuliers de patients à haut risque cardiovasculaire. Les doutes quant aux bénéfices

THE MRC/BHF HEART PROTECTION STUDY

SUMMARY : 20 536 adults (15 454 men and 5 082 women, aged 40-80 years) with coronary heart disease, other occlusive arterial disease or diabetes mellitus were randomly allocated to receive 40 mg simvastatin daily or matching placebo. In addition to being randomized to compare simvastatin vs placebo, all patients were also randomized to compare antioxidant vitamin supplementation (vitamin E 600 mg/day, vitamin C 250 mg/day and betacarotene 20 mg/day) vs placebo in a "2 x 2 factorial" design. Duration of the study was 5 years. All-cause mortality was significantly reduced among patients allocated to simvastatin (- 12,3 %) due to a highly significant (- 18 %) reduction in the coronary death rate, a marginally significant reduction in other vascular deaths and a non-significant reduction in non-vascular deaths. There were highly significant reductions (of about one-quarter) in the first event rate for non-fatal myocardial infarction and coronary death (combined), for non-fatal and fatal stroke and for coronary or non-coronary revascularization. The beneficial effect of simvastatin was seen in all sub-categories which were studied and, particularly : women vs men; patients aged > 70 years vs those aged < 70 years; patients with LDL cholesterol < vs > 116 mg/dl, or total cholesterol < vs > 193 mg/dl. The treatment was well tolerated and the annual risk of myopathy was 0.01 %. All comparisons between antioxidant vitamin supplementation and placebo failed to reveal any difference in favour or against the supplementation which was otherwise well tolerated. These important results and their implications will be briefly discussed.

KEYWORDS : Antioxidant vitamins - Cholesterol lowering agent - Coronary heart disease - Diabetes - Simvastatin - Stroke

ou aux dangers des vitamines antioxydantes dans les mêmes populations sont encore plus élevés (3, 4). Ces interrogations sont exposées de façon détaillée dans les articles du Lancet (1, 2).

La HPS apporte, à ces différentes questions, des réponses fort intéressantes qui obligeront sans doute à une révision de nos attitudes thérapeutiques et des recommandations (guidelines), même les plus récentes (5-7).

DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

L'étude, ses objectifs, son protocole et sa méthodologie ont été décrits dans le détail (3). Le recrutement des patients fut réalisé dans 69 hôpitaux entre juillet 1994 et mai 1997.

Les critères d'inclusion comportaient :

- 1) soit des antécédents d'infarctus du myocarde ou, tout au moins, l'existence démontrée d'une affection coronarienne; soit une artériopathie oblitérante portant sur un territoire autre que coronarien; soit un diabète; soit une hypertension artérielle traitée;
- 2) un âge de 40 à 80 ans;
- 3) un cholestérol total > 3,5 mmol/l (soit > 135 mg/dl).

(1) Professeur ordinaire ULg, Chef de Service de Cardiologie, CHU Liège.

(2) Chargé de Cours ULg, Chef de Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et de Médecine interne générale, CHU Liège.

La prescription d'une statine ou de vitamines antioxydantes ne pouvait être considérée comme clairement indiquée ou, à l'inverse, contre-indiquée par le médecin traitant du patient.

20.536 sujets furent enrôlés (15.454 hommes, soit 75 %, et 5.082 femmes); 5.806 d'entre eux étaient âgés de plus de 70 ans lors de leur sélection. Des antécédents d'infarctus du myocarde étaient présents chez 8.510 sujets (41 %); d'autres éléments permettant d'établir un diagnostic de maladie coronarienne étaient mis en évidence chez 4.876 patients (24 %). Parmi les 7.150 cas (35 %) sans maladie démontrée des artères coronaires, 1.820 souffraient d'une maladie cérébrovasculaire, 2.701 d'une artériopathie périphérique et 3.982 d'un diabète (les 3 pathologies étant parfois simultanément présentes chez le même malade). Une hypertension artérielle fut enregistrée chez 8.457 des participants; toutefois, 237 cas seulement (1 %) furent inclus dans l'étude en raison même de leur hypertension.

La moitié des patients reçurent, en plus de leurs médications habituelles, par randomisation et en double aveugle, 40 mg par jour de simvastatine ou un placebo. De plus, dans chacun des deux groupes ainsi constitués (simvastatine et placebo), 50 % des malades reçurent un supplément de vitamines antioxydantes (association de 600 mg de vitamine E, 250 mg de vitamine C et 20 mg de bêta-carotène par jour), ou un autre placebo. Ce protocole est donc construit sur le modèle : "2 × 2 factorial design", du même type que celui utilisé dans l'étude HOPE testant le ramipril et/ou la vitamine E (4); il permet à chaque patient de contribuer pleinement à l'évaluation de l'effet séparé de la simvastatine et du supplément antioxydant; il autorise aussi des conclusions quant à leurs effets cumulés.

La durée prévue du suivi était de 5 ans. Les comparaisons primaires programmées portaient sur les événements coronariens majeurs (analyse globale) et sur les accidents vasculaires fatals ou non fatals (analyse par sous-groupes). Les cancers et autres morbidités sévères furent aussi répertoriés.

RÉSULTATS

La durée moyenne du suivi pour tous les patients randomisés a bien été de 5 années. L'observance thérapeutique fut de 85 % parmi les sujets désignés par randomisation pour recevoir une statine; par contre, 17 % des sujets devant recevoir un placebo se virent prescrire une statine par leur médecin en dehors du protocole d'étude. L'importance de cette observation sera discutée plus loin. En ce qui concerne les vita-

mines, l'observance moyenne fut de 83 %, ce qui a doublé la concentration plasmatique moyenne de l'alpha-tocophérol, quadruplé la concentration plasmatique de bêta-carotène et augmenté de 1/3 le taux d'acide ascorbique.

A. Comparaison simvastatine versus placebo

La mortalité de toutes causes fut significativement réduite dans le groupe "simvastatine" (1.328 [12,9 %] décès parmi ces 10.269 sujets contre 1.507 [14,7 %] parmi les 10.267 sous placebo; $p=0,0003$). Cette différence est liée à une réduction très significative (-18 %) de la mortalité de cause coronarienne (587 [5,7 %] vs 707 [6,9 %]; $p=0,0005$), à une réduction marginale des autres décès d'origine vasculaire non coronarienne (194 [1,9 %] vs 230 [2,2 %]; $p=0,07$) et à une diminution non significative des décès non vasculaires (547 [5,3 %] vs 570 [5,6 %]; $p=0,4$). Des réductions très nettes, d'à peu près 25 %, furent observées dans la fréquence (en termes de premiers événements) des infarctus non fatals et des décès d'origine coronarienne combinés (898 [8,7 %] vs 1212 [11,8 %]; $p<0,0001$), des accidents vasculaires cérébraux fatals et non fatals (444 [4,3 %] vs 585 [5,7 %]; $p<0,0001$) et des interventions de revascularisation qu'elles soient coronariennes ou non (939 [9,1 %] vs 1.205 [11,7 %]; $p<0,0001$). Si l'on ne prend en considération pour chaque patient que la première apparition de n'importe lequel de ces événements vasculaires majeurs, on observe une réduction importante de 24 % de la fréquence de ces accidents (2.033 [19,8 %] vs 2.585 [25,2 %]; $p<0,0001$). Pendant la première année du suivi, cette réduction ne fut pas significative; ultérieurement, elle le devint hautement et pour chaque année prise isolément. L'effet bénéfique fut similaire et significatif dans toutes les sous-catégories étudiées, et, notamment, parmi les patients sans maladie coronarienne démontrée qui présentaient une affection cérébrovasculaire, ou une artériopathie périphérique ou un diabète. Il fut observé tant chez la femme que chez l'homme; que les patients soient âgés de plus ou moins de 70 ans; et, surtout, même lorsque le taux de départ du cholestérol total était <193 mg/dl ou celui du cholestérol LDL <116 mg/dl. L'effet de la simvastatine fut additif par rapport à celui des autres traitements cardioprotecteurs (aspirine, antihypertenseurs etc.). Le risque annuel de myopathie sous ce médicament fut approximativement de 0,01 %. Aucun effet délétère sur l'incidence des cancers ou la fréquence des hospitalisations pour des causes non vasculaires ne fut mis en évidence.

B. Comparaison supplément de vitamines antioxydantes versus placebo

Cette comparaison n'a révélé aucun effet, bénéfique ou délétère, sur la mortalité de toutes causes, la mortalité d'origine coronarienne, la mortalité non vasculaire, la fréquence des infarctus, la fréquence des accidents vasculaires cérébraux ou le nombre de cas requérant une intervention de revascularisation quel qu'en soit le site. De plus, il n'y eut aucun effet sur l'incidence des cancers ou le nombre d'hospitalisations requises pour une cause non vasculaire quelle qu'elle soit. Certaines craintes parfois exprimées quant au danger d'hémorragies cérébrales, voire de nouveaux cancers, n'ont donc reçu aucune confirmation.

DISCUSSION

Nous ne reviendrons pas ici sur les raisons qui ont justifié cette importante investigation. Elles sont décrites longuement dans les publications du Lancet (1, 2). Qu'il nous suffise de sélectionner les points forts des résultats rapportés.

1. La population à laquelle s'adressait la HPS était très variée, ses sujets ayant en commun un risque cardiovasculaire élevé en raison d'antécédents d'infarctus ou de maladie coronarienne démontrée, de la présence d'une artériopathie oblitérante non coronarienne, d'un diabète ou d'une hypertension artérielle traitée. Dans cette population, la prescription de simvastatine a réduit significativement la mortalité de toutes causes et, de façon significative et marquée, la mortalité d'étiologie coronarienne. Les fréquences des infarctus myocardiques, des accidents vasculaires cérébraux et des différentes interventions de revascularisation furent considérablement diminuées.

2. Ces remarquables résultats furent observés quel que soit le taux de cholestérol total ou LDL de départ et même chez des sujets dont le profil lipidique serait généralement considéré comme très satisfaisant (cholestérol total < 5 mmol/l [ou 193 mg/dl]; cholestérol LDL < 3 mmol/l [ou 116 mg/dl]).

3. L'effet bénéfique fut aussi observé au sein d'une large cohorte de plus de 5.000 femmes, ce qui est fort intéressant car les études antérieures utilisant les statines ne comportaient généralement que peu de sujets de sexe féminin. L'efficacité et la sécurité d'emploi de la simvastatine chez la femme sont donc ainsi établies.

4. Contrairement à une opinion assez répandue, la simvastatine a démontré son incontes-

table efficacité tant chez les patients âgés de plus de 70 ans que chez les sujets plus jeunes.

L'action de la statine s'est confirmée au cours des cinq années de traitement et s'est révélée additive par rapport à l'effet d'autres thérapeutiques cardioprotectrices comme l'aspirine ou les hypotenseurs.

De plus, les données décrites plus haut concernant l'observance (85 % dans le groupe "statine"; 17 % de prescription de statine hors protocole dans le groupe placebo) laissent à penser que l'ampleur des résultats n'a pas été appréciée à sa juste valeur. En effet, on peut estimer que, globalement dans les comparaisons sur base de "l'intention de traiter", les différences mesurées correspondent, en fait, à celles qu'on attendrait si 2/3 seulement des patients "traités" (85 % moins 17 %) avaient bien reçu 40 mg/jour de simvastatine pendant 5 ans alors que, dans le groupe contrôle, aucun n'aurait reçu de statine (8, 9).

Une conférence de presse fut organisée à l'occasion de la publication des résultats de la HPS (8, 9). Les responsables de l'étude ainsi que les autorités de la British Heart Foundation et du Medical Research Council insistèrent sur le fait que les résultats obtenus sont d'un intérêt considérable et doivent amener sans tarder à une révision des "guidelines" publiées par les sociétés scientifiques (5, 7) et des textes réglementant la prescription des statines dans les différents pays (6). En effet, l'étude HPS démontre un effet protecteur de la simvastatine même pour des niveaux de cholestérol considérés comme idéaux dans les dernières recommandations européennes (5, 6). Cette observation doit amener à réviser les valeurs cibles vers le bas chez les sujets à risque, comme proposé dans les dernières "guidelines" américaines (7), voire à recommander la prescription d'une statine chez tous les patients à risque cardiovasculaire élevé, quelle qu'en soit la raison et quel que soit le niveau de la cholestérolémie. Ces résultats remettent donc en question la stratégie thérapeutique classique basée sur la relation positive continue entre le risque cardiovasculaire et le niveau de l'hypercholestérolémie (10). Basant leurs évaluations sur des estimations publiées par l'OMS et relatives aux nombres de personnes qui, de par le monde, présentent une maladie coronarienne, ont fait un accident vasculaire cérébral, ont une artériopathie oblitérante périphérique, ou souffrent de diabète, ces experts estiment que le médicament pourrait être justifié chez des dizaines de millions de patients dont approximativement 26 millions en Europe et 17 millions aux USA. Toujours d'après ces mêmes experts (3, 4), si demain 10 millions de

sujets à haut risque devaient commencer un traitement par statine, on serait en droit d'espérer que celui-ci sauverait quelque 50.000 vies chaque année et permettrait d'éviter des crises cardiaques non fatales et des accidents vasculaires cérébraux dans le même nombre de cas. L'un des aspects intéressants de la situation est que les sujets susceptibles de bénéficier largement d'un traitement par statine sont dès à présent connus en raison de leur passé médical : il n'y a donc aucun besoin d'organiser de coûteuses campagnes de dépistage de masse ou d'éducation à la santé. Les futurs bénéficiaires potentiels sont déjà identifiés.

Il va sans dire qu'un événement comme celui-ci mérite réflexion. L'élargissement qui nous est proposé dans l'indication des statines consisterait en quelque sorte à dire que tout patient souffrant d'une affection artérielle coronarienne ou autre, ou d'un diabète, est théoriquement candidat à la prescription d'une statine. Autrement dit, il conviendrait de cibler le haut risque cardiovasculaire plutôt que l'hypercholestérolémie en tant que telle. Une telle attitude aboutirait, sans aucun doute, du moins dans un premier temps, à une augmentation non négligeable des coûts de santé. A terme toutefois, l'importance des bénéfices attendus est telle que le rapport coût-bénéfice pourrait bien se révéler attractif (11). Une analyse détaillée des implications financières est sûrement indispensable. Quels qu'en soient les résultats, on peut dès à présent affirmer que les résultats de la HPS apportent des arguments importants en faveur de l'opinion, défendue depuis longtemps par les spécialistes belges, selon laquelle une révision de nos règles de remboursement des statines dans le sens d'une plus grande souplesse est amplement justifiée (12).

Que dire enfin du problème des suppléments vitaminiques antioxydants ? L'idée de les tester fut certes très attrayante. On sait, en effet, que le cholestérol LDL est un agent athérogène important mais uniquement après modification oxydative. Or, la vitamine E est l'antioxydant principal au niveau des particules de LDL, raison pour laquelle l'étude HOPE avait testé les effets d'un supplément de cette seule vitamine, avec des résultats négatifs cependant (4); le bêta-carotène peut aussi agir comme un anti-oxydant liposoluble, également transporté par les particules LDL. La vitamine C, enfin, est le principal agent anti-oxydant hydrosoluble du plasma. On pouvait donc espérer beaucoup d'une association des trois vitamines d'autant que chez l'animal, cet apport supplémentaire paraît réduire les lésions d'athérosclérose (3). Les résultats négatifs obtenus dans l'étude HPS sont peut-être liés aux caractéris-

tiques de la population au sein de laquelle elle fut réalisée. Ils confirment cependant les résultats de divers autres essais cliniques d'envergure (3). De toute manière, la recommandation de prendre des suppléments vitaminés antioxydants ne se justifie sûrement pas chez les sujets à haut risque décrits dans cette étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF.— Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 7-23
2. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF.— Heart Protective Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 23-33
3. Scheen AJ.— Vitamines antioxydantes dans la prévention des maladies cardio-vasculaires. 2ème partie : le point sur les essais cliniques. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 105-109.
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.— Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 154-160.
5. Task Force Report: Prevention of coronary heart disease in clinical practice.— Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary heart prevention. *Eur Heart J*, 1998, **19**, 1434-1503.
6. Ducobu J, Scheen AJ.— Les recommandations du Belgian Lipid Club pour le diagnostic et le traitement des hyperlipidémies : résumé pour le praticien. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 360-366.
7. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*, 2001, **285**, 2486-2497.
8. Site Web comprenant notamment une description du protocole, les résumés des résultats, les copies des diapositives servant de support à la présentation orale, le résumé de la conférence de presse et différents renseignements précieux. www.hpsinfo.org
9. Site de la Clinical Trial Service Unit de l'Université d'Oxford reprenant ces mêmes informations et d'autres concernant des investigations auxquelles cet important département a également participé. <http://ctsu.ox.ac.uk>
10. 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.
11. Scheen AJ.— Pharmaco-économie des médicaments hypolipémiants: analyse des facteurs influençant le rapport coût/efficacité. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 270-275.
12. Scheen AJ.— De l'inapplicabilité de certaines recommandations thérapeutiques en pratique : l'exemple du remboursement des médicaments hypolipémiants en Belgique. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 260-264.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. H. Kulbertus, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.