

**Effet de la simvastatine sur la mortalité et la morbidité
chez 20 536 patients à risque élevé de mortalité cardio-vasculaire**

Étude MRC/BHF (Heart Protection Study)

Anne Spinewine, pharmacienne clinicienne belge
Doctorante en sciences pharmaceutiques
Université catholique de Louvain – Unité FACM

Louise Mallet, Pharm.D.
Professeure agrégée de clinique
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacienne clinicienne en gériatrie
Centre universitaire de santé McGill
Adjointe de clinique, Faculté de médecine
Université McGill

Titre : MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.

Auteurs : Heart Protection Study Collaborative Group.

Commanditaires : Conseil de recherche médicale du Royaume-Uni, fondation cardiaque britannique, Merck & Co, Roche vitamines Ltée.

Cadre de l'étude : Le recrutement a été effectué dans 69 hôpitaux du Royaume-Uni entre juillet 1994 et mai 1997. La dernière phase de suivi a eu lieu entre mai et octobre 2001 (durée moyenne de suivi : 5 ans).

Devis : Étude multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlée contre placebo, avec un plan factoriel deux-par-deux et intention de traiter.

Patients : Les patients admis dans cette étude étaient des hommes et des femmes âgés de 40 à 80 ans, avec une concentration sérique de cholestérol total non-à-jeun d'au moins 3,5 mmol/L et présentant un risque élevé de mortalité cardio-vasculaire dans les 5 ans puisqu'ils avaient les antécédents médicaux suivants : soit (1) une maladie coronarienne (infarctus du myocarde, angine stable ou instable, angioplastie ou pontage coronarien); ou (2) une autre pathologie artérielle occlusive d'origine non coronarienne (accident vasculaire cérébral [AVC] non hémorragique non débilitant, ischémie cérébrale transitoire, claudication intermittente, endartérectomie des

carotides, autre chirurgie artérielle ou angioplastie artérielle); ou (3) un diabète de type I ou II; ou (4) une hypertension traitée chez des hommes de plus de 65 ans.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : indication ou contre-indication formelle au traitement par une statine (selon l'avis du médecin); atteinte hépatique chronique (cirrhose ou hépatite) ou augmentation des enzymes hépatiques (augmentation de 1,5 fois la valeur supérieure de la normale); insuffisance rénale sévère ou créatinine sérique de plus de 200 umol/L; pathologie musculaire d'origine inflammatoire ou créatinine kinase élevée (augmentation de 3 fois la valeur supérieure de la normale); traitement concomitant avec la cyclosporine, une fibrate, la niacine à des doses élevées; femme susceptible de procréer; insuffisance cardiaque sévère; maladie chronique débilitante autre qu'une pathologie vasculaire ou que le diabète; ou conditions qui pouvaient influencer l'observance au traitement à long terme (démence, désordres psychiatriques).

Pour être admis dans l'étude, les patients devaient compléter une période d'essai durant laquelle ils recevaient un placebo pendant 4 semaines et ensuite 40 mg de simvastatine par jour pendant 4 à 6 semaines. Cette période d'essai a servi à identifier les patients qui n'étaient pas observants à leur traitement (l'observance étant définie comme au moins 80 % des doses prises par le patient). Les patients non observants n'étaient pas inclus dans l'étude randomisée à la suite de cette période d'essai.

Interventions :

Les patients ont été assignés de façon aléatoire à prendre soit la simvastatine 40 mg ou le placebo, une fois par jour pendant une durée moyenne de 5 ans. Séparément de cette randomisation, les patients recevaient de façon aléatoire des capsules contenant soit une préparation d'antioxydants (600 mg de vitamine E, 250 mg de vitamine C, 20 mg de β -carotène), soit un placebo (plan factoriel deux-par-deux) une fois par jour. Le suivi a été effectué à 4, 8 et 12 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'étude.

Points évalués :

L'objectif principal d'évaluation était la mortalité totale (d'origine coronarienne ou découlant de toutes autres causes). Les points secondaires évalués étaient la survenue : (1) d'événements coronaires majeurs (infarctus du myocarde non fatal ou décès d'origine coronarienne); (2) d'événements vasculaires majeurs (infarctus du myocarde non fatal ou décès d'origine coronarienne, AVC ou revascularisation); (3) d'un AVC fatal ou non. Une série de points d'évaluation tertiaire étaient également prédéfinis : incidence de cancer, hémorragie cérébrale, hospitalisation pour angine et fracture, chirurgie vasculaire, troubles cognitifs et respiratoires.

Résultats :

Parmi les 20 536 patients qui ont été randomisés, 5 082 (25 %) étaient des femmes, et 5 806 (28 %) étaient âgés de 70 ans et plus à l'entrée de l'étude. Un nombre de 7 150 patients (35 %) n'avaient pas d'antécédents coronariens; parmi ces patients, 1 820 avaient des antécédents d'AVC, 2 701 avaient une pathologie artérielle périphérique et 3 982 étaient diabétiques. Environ 7 000 (34 %) patients avaient un taux initial de cholestérol LDL inférieur à 3,0 mmol/L.

La mortalité totale à 5 ans était significativement plus faible chez les patients traités par simvastatine versus placebo (12,9 % et 14,7 % respectivement, $p = 0,0003$). Cette différence provenait essentiellement d'une

réduction significative de la mortalité coronarienne (réduction relative de 18 %) et d'une réduction marginalement significative d'autres décès d'origine vasculaire. La survenue d'un premier événement vasculaire majeur était réduite de 24 % dans le groupe traité par simvastatine par rapport au groupe placebo ($p < 0,0001$ – différence significative à partir de la deuxième année de traitement). La réduction relative de survenue d'un premier événement vasculaire majeur et d'un premier AVC était de 27 % et de 25 % respectivement dans le groupe traité par simvastatine ($p < 0,0001$).

Une analyse par sous-groupe de patients a montré que la réduction relative du risque de survenue d'événements vasculaires majeurs était la même, à savoir 24 %, pour tous les sous-groupes suivants : hommes et femmes; patients de plus ou moins 70 ans; avec ou sans antécédents coronariens; avec des taux de cholestérol LDL et total à l'entrée inférieurs ou supérieurs à 3 et 5 mmol/L respectivement.

Les mesures de suivi ont établi que 85 % des patients sous simvastatine étaient observants et que 17 % des patients sous placebo ont reçu une autre statine durant l'étude. Après correction pour ces facteurs, il apparaît que le traitement par simvastatine réduit d'un tiers le risque d'événement vasculaire majeur.

Aucune différence significative n'a été observée quant à l'incidence de cancer, de troubles cognitifs, de fractures, d'AVC hémorragique ou de troubles respiratoires. Au terme de l'étude, le nombre de cas d'élévation des enzymes hépatiques était similaire dans les deux groupes. Le risque annuel de myopathie dans le groupe traité par la simvastatine était 0,01 % plus élevé par rapport au groupe contrôle.

Conclusion

La simvastatine à raison de 40 mg par jour est un traitement efficace dans la réduction d'événements vasculaires majeurs chez tous les patients à haut risque cardiovasculaire, indépendamment de leur âge, de leur sexe et de leur taux de cholestérol.

Tableau I : Résultats de l'étude

	Simvastatine (n = 10 269)	Placebo (n = 10 267)	RRR	RRA	NPT
Mortalité totale	1 328	1 507	13 %	1,8 %	56
Événement vasculaire majeur (premier)	2 033	2 585	24 %	5,4 %	18
Événement coronaire majeur (premier)	898	1 212	27 %	3,1 %	32
AVC (premier)	444	585	25 %	1,4 %	71

RRR = Réduction du risque relatif
RRA = Réduction du risque absolu
NPT = Nombre de patients à traiter
AVC = Accident vasculaire cérébral

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI. Les patients ont été répartis de façon aléatoire.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	OUI. Le suivi a été fait jusqu'à la fin de l'étude. Le nombre de patients perdus en cours de suivi était très faible (67 patients sur 20 536 au départ) et similaire dans les deux groupes.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient assignés de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Les statistiques ont été effectuées selon l'intention de traiter. En plus de l'analyse par intention de traiter, les auteurs ont réalisé une estimation de l'effet du traitement si tous les patients du groupe simvastatine avaient été observants et si aucun des patients du groupe contrôle n'avait reçu une statine en dehors du cadre de l'étude.
Les traitements ont-ils été effectués à l'insu des patients, des médecins et du personnel impliqué?	OUI. Toutefois, le protocole spécifie que les patients et les médecins traitants qui le désiraient pouvaient, s'ils en faisaient la demande, connaître le groupe auquel le patient avait été assigné de façon aléatoire (information disponible sur le site www.hpsinfo.org).
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI selon les auteurs mais aucun tableau comparatif ne figure dans l'article.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI.
Quels sont les résultats? Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	La simvastatine réduit d'environ 25 % le risque d'événements vasculaires majeurs, de 17 % le risque de mortalité vasculaire et de 13 % le risque de mortalité globale. Il faut traiter environ 56 patients pendant une période de 5 ans pour éviter un décès et environ 18 patients pour éviter un événement vasculaire majeur (tableau I).
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Un intervalle de confiance à 95 % a été calculé pour le risque relatif. L'échantillon de l'étude étant grand, l'intervalle de confiance est étroit et n'inclut pas le 1 pour la mortalité, les événements vasculaires majeurs et les AVC.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	OUI. Un des principaux avantages de l'étude est qu'elle s'applique à un grand nombre de patients pour lesquels peu de données scientifiques existaient et qui sont des patients à risque cardio-vasculaire très élevé. Les résultats ne s'appliquent toutefois qu'à l'agent évalué et à la dose évaluée dans le cadre de l'étude.
Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?	OUI. Les impacts en matière de morbidité et de mortalité ont été considérés, ainsi que les résultats relatifs à l'innocuité.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	OUI. Les résultats s'appliquent à la pratique. Les lignes directrices quant à la prescription de statines devraient être revues à la lumière des résultats de cette étude.

Discussion et conclusion

Les grandes études relatives à l'utilisation des statines en prévention secondaire (4S, LIPID, CARE) avaient été réalisées chez des patients coronariens dont les concentrations de cholestérol LDL de départ étaient supérieures à 3,4 mmol/L¹⁻³. Toutefois, plusieurs questions restaient en suspens quant à l'intérêt d'un traitement par statine chez des patients à risque mais non inclus dans les études de prévention secondaire mentionnées ci-dessus. L'étude Heart Protection Study (HPS) permet de répondre à certaines de ces questions, et ce, de façon concluante, au vu de l'excellente méthodologie et du nombre important de patients

inclus. Il s'agissait entre autres de la première étude évaluant les bénéfices d'une statine chez des patients diabétiques avec ou sans antécédents coronariens, et de l'essai clinique le plus important chez des sujets de sexe féminin et chez des patients âgés de 70 à 80 ans. Le fait qu'environ 20 % des patients aient subi un événement vasculaire majeur au cours de l'étude indique qu'il s'agit de patients à risque très élevé. Toutefois, certaines questions restent en suspens à l'issue de cette étude. En effet, l'intérêt de la simvastatine n'a pas été évalué chez les patients de plus de 80 ans, ni chez les patients avec insuffisance rénale. Ces patients sont nombreux et présentent souvent un risque élevé de mortalité cardio-vasculaire, mais les résultats de l'étude HPS ne peuvent

toutefois pas être extrapolés à leur cas. De plus, les résultats ne peuvent être généralisés à des patients de moins de 40 ans; il est important de le mentionner, étant donné l'augmentation de l'incidence de diabète de type II chez les patients jeunes.

Cette étude démontre une réduction de 25 % du risque relatif d'événements vasculaires majeurs. Ce bénéfice est à mettre en relation avec le fait que la concentration sérique de cholestérol LDL a diminué en moyenne de 1,0 mmol/L de plus dans le groupe simvastatine par rapport au groupe placebo, et ce, quelle que soit la cholestérolémie de départ. Les réductions observées en matière de mortalité et de morbidité avec des doses de 40 mg/jour ne peuvent être extrapolées à des doses inférieures qui sont néanmoins souvent prescrites chez les patients à l'heure actuelle.

La réduction des événements vasculaires a été observée en association avec les autres modalités de traitement, soit l'aspirine, les β -bloqueurs, les IECA et les antihypertenseurs. Cela prouve que les bénéfices apportés par les statines s'ajoutent aux bénéfices des autres thérapies cardio-vasculaires. Les résultats de l'administration d'antioxydants sont publiés dans un autre article⁴. Il n'y a pas eu d'effet sur les critères d'évaluation dans les groupes étudiés.

Malgré les réductions impressionnantes de mortalité et de morbidité vasculaire rapportées dans l'étude, il est possible que l'efficacité réelle du traitement ait été sous-estimée. En effet, si l'on tient compte du fait qu'en moyenne 85 % des patients du groupe de traitement actif étaient observants à leur traitement et que 17 % des sujets du groupe placebo ont reçu une statine pendant l'étude, les calculs corrigés montrent que l'administration de simvastatine à raison de 40 mg par jour devrait permettre d'éviter environ le tiers des événements vasculaires sur une période de 5 ans. La publication des résultats de grandes études au cours de l'étude HPS explique qu'un pourcentage important de patients dans le groupe placebo recevaient également une statine (17 % des patients en moyenne et 32 % des patients à la fin de l'étude). Nous pensons toutefois que le fait que les médecins étaient habilités à prescrire une statine chez les patients randomisés est une limite de l'étude.

La probabilité de mauvaise observance au traitement devrait être prise en compte dans la décision de prescrire une statine chez les patients à risque élevé de mortalité cardio-vasculaire. Rappelons que l'étude HPS excluait les patients à risque de mauvaise observance à long terme. Or, ce risque est substantiel chez les patients de 65 ans et plus, comme le confirment deux études récentes^{4,5}.

Les données d'innocuité semblent très rassurantes. Puisque le nombre de cas d'élévation des enzymes hépatiques était très faible et similaire dans les deux groupes, cette étude suggère qu'il n'est peut-être pas nécessaire d'effectuer un bilan des enzymes hépatiques

chez les patients débutant un traitement avec simvastatine à raison de 40 mg par jour. De plus, la faible incidence de myopathie vient confirmer l'innocuité de la simvastatine à la dose de 40 mg par jour. Il faut toutefois rappeler que le risque de rhabdomyolyse est substantiel lorsque la simvastatine est prescrite avec un fibraté ou avec la cyclosporine (ces patients étaient exclus de l'étude) et, en cas de traitement concomitant, la dose de simvastatine ne devrait pas excéder 10 mg/jour. Étant donné que la simvastatine est métabolisée par le CYP3A4, le risque d'interaction devrait également être pris en compte lorsque d'autres médicaments métabolisés par le même cytochrome sont prescrits de façon concomitante. Les données d'innocuité ne sont pas non plus applicables pour des doses plus élevées de simvastatine (80mg/jour). Un autre résultat important en ce qui concerne l'innocuité est la réduction des ischémies cérébrales transitoires sans augmentation du risque d'AVC hémorragique (risque qui avait été suggéré lors d'études d'observation).

En conclusion, l'impact de l'étude HPS en matière de santé publique est conséquent, dans le sens où l'étude démontre qu'un grand nombre de patients qui n'auraient pas reçu un traitement par statine dans le passé peuvent en bénéficier, et que le traitement est très bien toléré. Les résultats ne devraient toutefois pas être extrapolés aux patients âgés de plus de 80 ans et aux patients insuffisants rénaux, ni à des doses différentes de simvastatine.

Pour toute correspondance :

Anne Spinewine, pharmacienne clinicienne belge
Doctorante en sciences pharmaceutiques
Université catholique de Louvain – Unité FACM
73.70 avenue E. Mounier, 73
1200 Bruxelles – Belgique
Courriel : anne.spinewine@facm.ucl.ac.be

Louise Mallet

Professeure agrégée de clinique
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
C.P. 6128, Succursale Centre-ville
Montréal (Québec)
Tél. : 514-343-7002
Télec. : 514-343-6120
Courriel : louise.mallet@umontreal.ca

Références

1. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998 Nov 5;339(19):1349-57.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-89.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels (CARE). *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
4. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455-461.
5. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462-467.