

La prise de vitamine E prévient-elle le cancer et les événements cardiovasculaires? L'étude HOPE-TOO

Thanh Thao Ngo

Titre : Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. JAMA 2005; 293:1338-47

Auteurs : Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, et coll. pour le Heart Outcomes Prevention Evaluation et Heart Outcome Prevention Evaluation - The Ongoing Outcomes Trials Investigators.

Commanditaires : L'étude a été commanditée par les compagnies Aventis Pharmaceuticals et King Pharmaceuticals ainsi que la Natural Source Vitamin E Association.

Les commanditaires ne détenaient aucun rôle dans le développement du devis de l'étude, dans l'analyse et l'interprétation des résultats ou dans la rédaction de l'article.

Cadre de l'étude : Extension de l'étude HOPE. Parmi les 257 centres ayant recruté 9 541 patients durant l'étude HOPE, 174 centres regroupant 7 030 patients ont accepté de participer à l'étude HOPE-TOO. Le recrutement s'est déroulé entre avril 1999 et mai 2003.

Devis : L'étude HOPE fut un essai clinique randomisé, à double-insu, contrôlé avec placebo avec plan factoriel deux par deux (soit vitamine E contre placebo et ramipril contre placebo). Lors de la clôture de l'étude HOPE, tous les centres étaient invités à participer à la continuation de l'étude, soit l'étude HOPE-TOO. Pendant la première année, quatre visites de suivi étaient prévues, soit à la semaine 12 et aux 6^e, 9^e et 12^e mois. Ensuite, les visites étaient effectuées aux six mois.

Patients :

Critères d'inclusion :

- Âgés de plus de 55 ans
- Maladie coronarienne ou artérielle périphérique
- Accident vasculaire cérébral antérieur
- Diabète plus un autre facteur de risque cardiovasculaire

Critères d'exclusion :

- Insuffisance cardiaque
- Fraction d'éjection inférieure à 40 %
- Hypertension non contrôlée
- Néphropathie
- Infarctus du myocarde ou AVC dans les quatre semaines précédentes
- Revascularisation planifiée
- Prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de vitamine E

Interventions : L'étude HOPE avait initialement évalué une haute dose de vitamine E de source naturelle (400 unités par jour) contre placebo ainsi que de ramipril (10 mg par jour) contre placebo. Compte tenu des bénéfices démontrés avec le ramipril, ce bras de l'étude a été éliminé pour l'étude HOPE-TOO et un traitement avec un IECA a été recommandé chez tous les patients.

Durant l'étude HOPE-TOO, 3 994 participants ont accepté de poursuivre leur traitement quotidien de vitamine E (400 UI) ou placebo.

Points évalués : L'événement primaire comprenait une combinaison des issues suivantes : incidence d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de décès d'une cause cardiovasculaire, de cancer et de décès d'un cancer. Ces issues ont également été évaluées séparément.

Les objectifs secondaires étaient composés de plusieurs issues : mortalité de toute cause, hospitalisation pour angine instable, revascularisation, amputation d'un membre, hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec

Thanh Thao Ngo, B. Pharm, M. Sc., est pharmacienne au département de pharmacie de l'Hôpital pour enfants de Montréal du Centre universitaire de santé McGill.



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique de PHARMACTUEL.

signes cliniques ou radiologiques de congestion et développement d'insuffisance cardiaque nécessitant ou non une hospitalisation.

Résultats : Aucune différence statistiquement significative dans l'incidence de cancer et de décès par cancer chez tous les patients de l'étude HOPE et chez les patients ayant poursuivi leur traitement durant l'étude HOPE-TOO, ni dans l'incidence des événements cardiovasculaires des issues primaires, qu'ils soient évalués en combinaison ou séparément.

Par contre, lors de l'analyse primaire, qui incluait tous les patients de l'étude HOPE ainsi que les patients de l'étude HOPE-TOO, l'incidence d'insuffisance cardiaque a été plus élevée chez les patients assignés à la vitamine E (13,5 % contre 12,1 % avec placebo, $p = 0,03$). L'incidence d'hospitalisation causée par une insuffisance cardiaque

était également plus élevée chez les patients ayant reçu de la vitamine E (5,0 % contre 4,1 % avec placebo, $p = 0,045$).

Cette différence était encore plus importante lors de l'analyse de sensibilité qui n'incluait que les patients ayant poursuivi leur traitement dans l'étude HOPE-TOO. Ainsi, l'incidence d'insuffisance cardiaque s'élevait à 14,7 % chez les patients qui prenaient de la vitamine E contre 12,6 % chez les patients du groupe placebo ($p = 0,007$). De plus, l'incidence d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était de 5,8 % dans le groupe avec la vitamine E et de 4,2 % dans le groupe placebo ($p = 0,002$).

Conclusions : Les auteurs ont conclu que la prise de vitamine E à long terme ne prévenait pas le cancer ni des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients avec une histoire de maladie vasculaire ou de diabète, mais elle pouvait augmenter le risque d'insuffisance cardiaque.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

| | |
|---|---|
| Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement? | OUI. |
| 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. L'analyse primaire des participants de HOPE-TOO incluait les données de tous les patients de l'étude HOPE. L'analyse de sensibilité n'a considéré que les participants des centres qui ont accepté de participer à la continuation de l'étude HOPE. Le suivi des patients de cette étude était en moyenne de 7,2 ans. Les données finales ont été obtenues chez 4 724 des 4 732 participants (99,8 %) qui ont participé à la continuation de l'étude. |
| Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? | OUI. Le principe d'intention de traitement a été respecté par les auteurs. |
| Les traitements ont-ils été à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel impliqué? | OUI. De plus, les capsules de vitamine E et de placebo étaient conditionnées par la même compagnie afin qu'elles ne soient pas identifiables. Il n'y a eu aucun effet secondaire ou paramètre physiologique qui aurait pu permettre d'identifier le groupe auquel le participant était assigné. |
| Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? | OUI. Les groupes étaient similaires au début de l'étude HOPE ainsi que de l'étude HOPE-TOO. Également, les caractéristiques des participants de l'étude de continuation étaient similaires à celles de la population entière de l'étude HOPE. |
| Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche? | OUI. Le profil d'utilisation de médication concomitante était comparable. |

Quels sont les résultats?

Effets sur l'incidence de cancer

Lors de l'analyse primaire, l'incidence de cancer était de 11,6 % chez les patients assignés à la vitamine E alors qu'elle était de 12,3 % chez les patients ayant reçu le placebo ($p = 0,3$; intervalle de confiance 0,84-1,06). Les résultats étaient semblables lors de l'analyse de sensibilité (13,2 % chez les patients recevant de la vitamine E contre 13,7 % chez les patients assignés au placebo, $p = 0,5$; intervalle de confiance : 0,84-1,09). La prise de vitamine E pour une durée médiane de 7,2 ans ne semblait donc pas démontrer d'impact relativement à l'incidence de cancer.

Effets sur les issues cardiovasculaires

La prise de vitamine E n'a pas eu d'effet significatif sur l'incidence d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de mortalité cardiovasculaire, de revascularisation et de mortalité totale. Par contre, chez les patients assignés à la vitamine E, il y a

eu une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque, une issue secondaire de l'étude. Ainsi, l'incidence d'insuffisance cardiaque s'élevait à 13,5 % dans ce groupe alors qu'elle était de 12,1 % avec le placebo chez tous les patients de l'étude HOPE et HOPE-TOO ($p = 0,03$; intervalle de confiance 1,01 - 1,26). Cette différence était encore plus prononcée avec les résultats de l'analyse de sensibilité, soit 14,5 % contre 12,6 % ($p = 0,007$; intervalle de confiance 1,05 - 1,35). De plus, l'incidence d'hospitalisation causée par l'insuffisance cardiaque (un événement témoignant d'une condition plus grave) était également plus élevée chez les patients assignés à la vitamine E lors des deux analyses.

Quelle est la précision de l'effet évalué?

Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé afin de détecter une réduction de 15 à 20 % de l'incidence de cancer avec une puissance de plus de 80 %.

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

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients?

OUI. Les critères d'inclusion de l'étude ont permis de cibler une population à risque élevé d'événements cardiovasculaires. Les produits naturels et les vitamines constituent des options intéressantes pour une proportion croissante de cette population, qui résiste parfois à l'acharnement pharmacologique qu'on leur propose. La dose de vitamine E utilisée dans l'étude (400 UI par jour) constitue une dose très fréquemment rencontrée en clinique. Par contre, les auteurs témoignent d'un niveau d'observance très élevé durant toute la durée de l'étude HOPE, soit plus de 90 % après 5 ans de traitement dans les deux groupes. Le niveau d'observance risque d'être plus faible dans une population réelle, et l'importance des résultats de l'étude quant à l'incidence d'insuffisance cardiaque pourrait donc être moindre.

De plus, puisque la population étudiée était plus âgée (moyenne de 66 ans), il est difficile d'extrapoler les résultats chez les patients plus jeunes sans histoire de maladie cardiovasculaire.

Il est également nécessaire de considérer que les processus de fabrication et de standardisation des agents tels que les vitamines ne sont pas encore réglementés.

Tous les résultats ou impacts cliniques ont-ils été considérés?

OUI. Les principales issues cardiovasculaires ont été évaluées. De plus, l'incidence de cancer a été évaluée selon le type de cancer.

Les concentrations sériques de vitamine E ont été considérées ainsi que la survenue d'effets secondaires.

Les bénéfices obtenus sont-ils cliniquement significatifs?

Cette étude confirme les résultats de plusieurs autres études qui n'ont pas pu démontrer un bénéfice quant à l'incidence de cancer et d'événements cardiovasculaires avec la prise régulière de vitamine E. De plus, cette étude est la première à démontrer un risque accru d'insuffisance cardiaque.

Discussion

Les propriétés anti-oxydantes de la vitamine E ont grandement été publicisées et une plus grande proportion de nos patients y ont recours pour prévenir ou pour traiter diverses conditions, tels les maladies cardiovasculaires, le cancer, le maintien de la fonction cognitive et la maladie de Parkinson¹. Un des objectifs de l'étude HOPE était d'évaluer l'efficacité de la vitamine E à haute dose (soit 400 unités par jour) dans la prévention d'événements cardiovasculaires^{2,3,4}. Puisque les résultats ont été négatifs, les auteurs ont stipulé que l'absence de bénéfices était possiblement due à une période de suivi trop courte, et l'étude HOPE a donc été prolongée. L'étude HOPE-TOO avait alors comme objectifs primaires d'évaluer l'efficacité de la vitamine E à réduire non seulement l'incidence d'événements cardiovasculaires, mais également l'incidence de cancer à plus long terme.

Les résultats des deux analyses de HOPE-TOO ont confirmé les résultats initiaux de HOPE ainsi que ceux d'autres études par rapport au risque d'événements car-

diovasculaires. Une récente méta-analyse regroupant sept essais cliniques randomisés a conclu que la vitamine E à une dose allant de 50 à 800 UI par jour n'apportait pas de bénéfices statistiquement ou cliniquement significatifs quant à l'incidence d'événements cardiovasculaires (ratio de cote 0,98 ; intervalle de confiance à 95 % 0,94 - 1,03)⁵. Les événements cardiovasculaires évalués comprenaient les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals ainsi que les décès d'une cause cardiovasculaire; par contre, le risque d'insuffisance cardiaque n'avait pas été évalué dans ces études.

Une seconde méta-analyse publiée en 2005 a démontré des résultats similaires quant à l'incidence de mortalité de toute cause lorsqu'une dose de 400 unités ou plus de vitamine E par jour était comparée au placebo⁶. La différence de risque était de 39 par 10 000 personnes (intervalle de confiance à 95 % : 3-74 personnes par 10 000 ; $p = 0,035$). De plus, une relation dose-dépendante a été démontrée avec une augmentation du risque de mortalité de toute cause à des doses supérieures à 150 unités par jour.

L'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque chez les patients assignés à la vitamine E durant l'étude HOPE-TOO est surprenante. Or, certains facteurs contribuent à croire que ces résultats sont possibles. Tout d'abord, l'incidence d'insuffisance cardiaque était une issue secondaire définie dès le début de l'étude HOPE-TOO. Il y a eu un grand nombre d'événements, soit plus de 1 200 cas d'insuffisance cardiaque et plus de 400 hospitalisations causées par de l'insuffisance cardiaque. De plus, les résultats ont été consistants lors de l'analyse primaire et de l'analyse de sensibilité ainsi que lors de l'analyse des sous-groupes définis selon l'utilisation de ramipril, le sexe, l'histoire de maladie coronarienne, de diabète et d'hypertension, la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque et l'utilisation d'autres médicaments. Une régression linéaire ayant pris en considération ces facteurs chez tous les patients de l'étude HOPE a de plus identifié la vitamine E comme un facteur de risque indépendant pour l'insuffisance cardiaque.

HOPE-TOO comportait certaines limites. Seulement 174 des 267 centres ayant participé à l'étude HOPE ont participé à la continuation, regroupant 7 030 patients. De ces patients, seulement 3 994 patients (56,8 %) ont accepté de continuer leur traitement, alors que les autres patients avaient soit refusé de participer, soit accepté d'être suivis passivement durant la continuation de l'étude. Par contre, puisque les caractéristiques des patients ayant continué étaient similaires à ceux qui avaient refusé de participer à HOPE-TOO ainsi qu'à la population totale de l'étude HOPE, les risques de biais étaient faibles. Notons également que les auteurs de HOPE-TOO ont présenté peu de renseignements quant aux autres médicaments pris par les participants. Les auteurs ont mentionné que la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion était recommandée chez tous les patients au début de la continuation de l'étude, mais la répartition entre les deux groupes ne fut pas mentionnée. Également, la prise d'autres antioxydants n'a pas été discutée, tels la bêta-carotène ou l'acide ascorbique. Or, des modèles *in vitro* ont stipulé que ces agents pouvaient altérer les propriétés pharmacologiques de la vitamine E⁶. La connaissance de ce facteur aurait pu altérer les résultats de l'étude.

Le mécanisme d'action par lequel la vitamine E exercerait un effet délétère sur la fonction cardiaque n'est pas élucidé. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce phénomène. Notamment, des études *in vitro* auraient démontré que la vitamine E aurait des effets pro-oxydants à haute dose (≥ 400 unités par jour) ou dans un milieu oxydatif (par

exemple, en présence de lipoprotéines de faible densité), ce qui endommagerait la fonction du myocarde. Il a également été stipulé que de hautes doses de vitamine E déplaceraient d'autres vitamines liposolubles, créant ainsi un déséquilibre des systèmes antioxydants^{4,6}. Ce déséquilibre augmenterait le risque de dommages oxydatifs et réduirait la quantité de lipoprotéines à haute densité (HDL).

L'étude HOPE-TOO soulève donc plusieurs questions : le risque accru d'insuffisance cardiaque était-il présent dans d'autres études? Le risque serait-il dose-dépendant? Le risque serait-il similaire chez les patients à plus faible risque d'événements cardiovasculaires? Les auteurs suggèrent donc d'éviter la prise quotidienne de vitamine E, puisqu'il n'y a présentement pas de données d'efficacité pouvant supplanter le potentiel de risque associé à ce supplément. Les résultats de l'étude HOPE-TOO confirment également la nécessité d'étudier les propriétés des produits naturels et des vitamines. L'utilisation de produits dont l'efficacité n'a pas été clairement démontrée mais qui sont facilement accessibles en vente libre pourrait contribuer à une sous-utilisation de produits réellement thérapeutiques par nos patients. Finalement, l'étude HOPE-TOO nous rappelle également le rôle important du pharmacien quant à l'obtention d'une histoire médicamenteuse complète qui inclurait les produits naturels.

Pour toute correspondance :

Thanh Thao Ngo

Pharmacienne

Département de pharmacie

Hôpital pour enfants de Montréal – CUSM

2300, rue Tupper

Montréal (Québec) H3H 1P3

Téléphone : (514) 412-4400, poste 22280

Courriel : thanh.thao.ngo@muhc.mcgill.ca

Références

1. Réseau Proteus. « Vitamine E ». http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_e_ps (site visité le 15 mai 2005).
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.
3. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of Long-term Vitamin E Supplementation on Cardiovascular Events and Cancer. *JAMA* 2005;293:1338-47.
5. Eidelman RS, Hollar DH, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-56.
6. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-Analysis : High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142:37-46.