

Que penser de la prévention primaire des maladies cardiovasculaires au moyen d'un traitement combiné à dose fixe associant au minimum un antihypertenseur et une statine avec ou sans aspirine ?

Référence

Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al; Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1133-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01827-4

Analyse de

Paul De Cort, em. Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Aucun conflit d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quel est l'effet d'un traitement combiné à dose fixe associant au moins deux antihypertenseurs et une statine, avec ou sans aspirine, comme stratégie de prévention primaire des maladies cardiovasculaires dans la population générale, par comparaison avec les soins habituels ou avec un placebo ?

Contexte

Deux des principaux facteurs de risque cardiovasculaire modifiables sont l'hypertension artérielle et l'hyperlipidémie (1). Pour le traitement de ces facteurs de risque, les approches simples sont l'objet de la plus vive attention. Des traitements combinés à dose fixe associant des médicaments préventifs font leur apparition ; on les connaît aussi sous le nom de « polypilules ». Cette stratégie a été proposée au début du XXI^e siècle, et l'on en attend beaucoup (2). Plusieurs études randomisées contrôlées en ont montré un effet bénéfique (3-6). Une nouvelle revue systématique avec méta-analyse sur ce sujet a récemment été réalisée (7).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse des données de patients individuels.

Sources consultées

- MEDLINE, le registre Cochrane des essais contrôlés ; jusqu'avril 2021.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs ayant inclus au moins 1000 participants sans antécédent de maladie cardiovasculaire qui ont été suivis pendant au moins deux ans en moyenne (ou médiane) après l'instauration d'un traitement médicamenteux comme stratégie de prévention primaire consistant en une combinaison d'au moins deux médicaments antihypertenseurs plus une statine à doses fixes, avec ou sans aspirine, pris ensemble (sous forme de « pilule combinée » ou « polypilule ») ou séparément, par comparaison avec les soins habituels ou avec un placebo
- finalement, inclusion de trois RCTs : l'étude TIPS-3 (4), l'étude HOPE-3 (5) et l'étude PolyIran (6), la médiane du suivi étant de 5 ans (écart interquartile 4,8 à 5,6 ans).

Population étudiée

- inclusion de 18162 participants au total, âgés en moyenne de 63,0 ans (ET 7,1), dont 9 038 (49,8%) étaient des femmes ; 11 519 (63,4%) participants avaient de l'hypertension artérielle, 3 523 (19,4%) avaient le diabète, et 4 243 (23,4%) fumaient ou étaient d'anciens fumeurs ; la pression artérielle systolique était en moyenne de 137,7 mmHg (ET 19,1 mmHg), et le cholestérol LDL était en moyenne de 121,7 mm/dl (ET 37,4 mm/dl) ; le risque prédit d'événement cardiovasculaire sur 10 ans selon le tableau des risques de Framingham était en moyenne de 17,7% (ET 8,7%).

Mesure des résultats

- critère de jugement principal : critère d'évaluation composite combinant décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et revascularisation artérielle
- critères de jugement secondaires : critère de jugement principal élargi à l'angor et à l'angor avec insuffisance cardiaque ; critères d'évaluation cardiovasculaires distincts ; mortalité toutes causes confondues
- analyse en intention de traiter
- courbes de survie de Kaplan-Meier et modèle à risques proportionnels de Cox
- analyses de sous-groupes pour l'aspirine par rapport à l'absence d'aspirine et pour la présence ou l'absence de divers facteurs de risque cardiovasculaire.

Résultats

- résultats du critère de jugement principal cardiovasculaire composite : 276 (3%) événements dans le groupe recevant une association à dose fixe contre 445 (4,9%) dans le groupe témoin (rapport de hasards (*hazard ratio*, HR) de 0,62 avec IC à 95% de 0,53 à 0,73 ; $p < 0,0001$)
- résultats des critères de jugement secondaires : moins d'événements dans le groupe recevant une association à dose fixe que dans le groupe témoin, et ce de manière statistiquement significative, pour le critère de jugement primaire élargi à l'angor (HR de 0,67 avec IC à 95% de 0,59 à 0,78) et pour les critères d'évaluation individuels :
 - les décès de cause cardiovasculaire : HR de 0,65 avec IC à 95% de 0,52 à 0,81
 - les infarctus du myocarde : HR de 0,52 avec IC à 95% de 0,38 à 0,70
 - les AVC (HR de 0,59 avec IC à 95% de 0,45 à 0,78)
 - la revascularisation : HR de 0,54 avec IC à 95% de 0,36 à 0,80
- mais pas pour les décès d'une autre cause que cardiovasculaire ($p = 0,36$) ni pour la mortalité toutes causes confondues ($p = 0,13$)
- tailles d'effet plus importantes lorsque l'aspirine est ajoutée au traitement ; les tailles d'effet étaient similaires dans les sous-groupes établis en fonction de la concentration de cholestérol LDL, de la pression artérielle, du diabète, du statut tabagique, du BMI, du sexe, du risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans
- survenue plus fréquente de vertiges dans le groupe recevant une association à dose fixe que dans le groupe témoin, et ce de manière statistiquement significative (11,7% contre 9,2% ; $p < 0,0001$)
- pas d'augmentation statistiquement significative des saignements gastro-intestinaux dans le groupe recevant conjointement un traitement combiné à dose fixe et de l'aspirine par comparaison avec le groupe témoin (0,4% contre 0,2% ; $p = 0,15$)
- pas de différence entre les deux groupes pour l'insuffisance rénale, l'AVC hémorragique, l'hémorragie mortelle et l'ulcère gastroduodéal.

Conclusion des auteurs

Une stratégie de traitement combiné à dose fixe dans le cadre de la prévention cardiovasculaire primaire réduit considérablement les maladies cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, la revascularisation et les décès de cause cardiovasculaire. Ces avantages sont constants ; ils ne sont pas affectés par les facteurs de risque cardiovasculaire.

Financement de l'étude

Population Health Research Institute pour la méta-analyse ; il a été rapporté que les bailleurs de fonds des études incluses dans cette méta-analyse n'ont eu aucun rôle dans la conception de l'étude, le recrutement, les analyses, l'interprétation des résultats et la rédaction du rapport.

Conflits d'intérêt des auteurs

20 des 25 auteurs déclarent avoir reçu une compensation financière pour consultation d'au moins une entreprise pharmaceutique (généralement plusieurs).

Discussion

Discussion de la méthodologie

Les auteurs ont opté pour une recherche dans la littérature pour trouver des études publiées ayant inclus au moins 1000 participants qui ont été suivis pendant au moins 2 ans. Pour justifier leur choix, ils avancent comme argument que c'est ce qui se rapproche le plus de la diversité de la population et que cela réduirait la probabilité de biais de publication. En effet, les petites études ne sont pas toujours publiées, et les sous-groupes sont plus souvent surreprésentés. Mais ce mode de sélection n'implique-t-il pas *a priori* un biais de sélection ? On pense aussi immédiatement au fait que les grandes études nécessitent beaucoup de financement, souvent de la part de l'industrie pharmaceutique.

Une autre lacune méthodologique importante est le fait que rien n'a été tenté pour objectiver la qualité des études incluses : les informations sur la mise en aveugle sont absentes, et les autres risques de biais ne sont pas abordés. Il ne reste plus au lecteur qu'à comparer le discours des études pour déterminer leurs différences en termes de méthodologie :

1. L'étude TIPS-3 (n = 5713 ; 53,3% de femmes ; âge 63 ans) est une étude randomisée menée en double aveugle, contrôlée par placebo, avec un plan factoriel 2x2x2. Sur les 7534 candidats sélectionnés, 1821 personnes (24,2%) n'ont pas pu être incluses parce qu'elles ont développé des effets indésirables du médicament à l'étude suite à la phase de pré-inclusion de 3 à 4 semaines (n = 715) ou parce qu'elles ne respectaient suffisamment pas le traitement (manque d'observance) (n = 560). Au cours de cette phase de pré-inclusion, les patients ont reçu la moitié de la dose de la pilule combinée (100 mg d'aténolol, 25 mg d'hydrochlorothiazide, 10 mg de ramipril, 40 mg de simvastatine) avec 75 mg d'aspirine. Si l'observance était d'au moins 80% et qu'il n'y avait pas d'effets indésirables, les patients étaient randomisés pour recevoir la pilule combinée à dose complète ou un placebo, l'aspirine ou un placebo et la dose mensuelle de 60000 UI de vitamine D ou un placebo. Cette phase de pré-inclusion peut biaiser le taux d'abandons de l'étude et minimiser le nombre d'événements indésirables signalés. Il y avait aussi un grand nombre de patients hypertendus (83,8%) et de patients diabétiques (36,7%).
2. L'étude Hope-3 (n = 12705 ; 45,5% de femmes ; âge 65,7 ans) est une étude multicentrique, menée en double aveugle, contrôlée par placebo avec un plan factoriel 2x2, du même groupe d'auteurs que l'étude précédente. La période de pré-inclusion y était de 4 semaines avec administration de la polypilule en simple aveugle, et les participants qui ont développé des événements indésirables ont également été exclus sans donner de détails. Cette étude n'a pas de « bras aspirine » car, selon les auteurs, « les bénéfices de l'aspirine dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires n'ont pas été prouvés ». Les médicaments antihypertenseurs sont le candésartan 16 mg/jour et l'hydrochlorothiazide 12,4 mg/jour. Le médecin décidait d'administrer ou non la rosuvastatine (ou un placebo, en ouvert). Ici, la proportion de patients hypertendus était de 37,7%, et celle de patients diabétiques, de 12,3%.
3. L'étude PolyIran (n = 6838 ; 51% de femmes ; 82% < 65 ans) est une étude randomisée contrôlée (RCT) pragmatique, sans insu, avec randomisation par grappes, portant sur la polypilule dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires (seules les données individuelles des patients en prévention primaire sont utilisées dans la méta-analyse). Les critères de recrutement sont définis de manière vague, la titration de la composition de la polypilule se base sur les effets secondaires (toux, vertiges, hypotension). L'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) peut être remplacé par du valsartan 40 mg.

La polypilule initiale contient de l'aspirine (81 mg), de l'atorvastatine (20 mg), de l'hydrochlorothiazide (12,5 mg), de l'énalapril (5 mg). Les agents de santé locaux et le médecin généraliste ont joué un rôle central dans la recherche. Tous les 3 mois, ils ont également assuré une formation pédagogique pour un mode de vie sain (régime pauvre en lipides, pauvre en sel et pauvre en sucre, exercices physiques, poids corporel, interdiction de fumer et de consommer de l'opium). La randomisation par grappes avec des interventions non pharmacologiques seules ou avec la polypilule (dans un rapport de 1 sur 1) a été effectuée par des statisticiens de l'Université de Birmingham au Royaume-Uni. Les maladies cardiovasculaires étaient présentes chez 10,7% des patients, l'hypertension chez 46,8%, et le diabète chez 16,9%.

Cet aperçu nous révèle de grandes différences en termes de méthodologie, de schéma médicamenteux et de phase de pré-inclusion. Il en résulte un biais d'inclusion ainsi que des distorsions de l'intolérance générale à une polypilule standardisée. Les études incluses présentaient aussi une importante hétérogénéité clinique. Par exemple, la nature et l'application des mesures non pharmacologiques n'ont été clairement décrites que dans l'étude PolyIran. Il y a aussi une grande différence entre les trois études quant aux facteurs de risque cardiovasculaire.

Évaluation des résultats

Reste la question importante de la possibilité d'extrapoler cette étude à la situation belge, car la majorité des patients inclus dans les études vivent dans des pays non occidentaux. L'étude TIPS-3 recrute 88% en Inde, au Bangladesh et en Indonésie, seulement 2,1% au Canada, seul pays occidental. L'étude Hope-3 recrute dans 21 pays, les sujets blancs occidentaux ne représentant que 20,5% de la population totale de l'étude, qui comprend en outre des Chinois (29%), des Hispaniques (27%) et des Asiatiques (20%). L'étude PolyIran recrute principalement (82,7%) des Turkmènes dans le nord-est rural de l'Iran. Les autres sont des Iraniens non turkmènes de la même région (province du Golestan). Nous n'avons aucune idée du déroulement régulier de la prévention primaire des maladies cardiovasculaires dans ces pays, et nous ne savons pas non plus si c'est comparable à ce qui se fait chez nous. Il s'agit en tout cas de régions dont le profil socioéconomique est différent de celui de la population belge. Il est possible que l'étude ait également augmenté l'accessibilité aux médicaments, avec pour résultat une fausse image de la réalité.

Pour le critère de jugement principal, un nombre de sujets à traiter (NNT) de 37 est trouvé sur une période de traitement de 5 ans avec le traitement combiné à dose fixe associé à de l'aspirine. Les meilleurs résultats sont obtenus chez les hommes âgés (> 63 ans) présentant un profil de risque cardiovasculaire intermédiaire ou supérieur et une hypertension. Ce résultat est plutôt médiocre car une revue Cochrane de 2018 (8) a calculé un NNT d'environ 20 sur une période de 5 ans pour un traitement avec seulement une faible dose d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et de tous les événements cardiovasculaires combinés chez les patients présentant une hypertension artérielle non compliquée en prévention primaire. Ces résultats de traitement sont plutôt faibles ; ils peuvent être intéressants à l'échelle mondiale, mais, dans notre contexte de soins de santé, on doit les comparer avec l'optimisation d'une stratégie personnalisée. En ce qui concerne l'utilité de l'aspirine en prévention primaire, Minerva a discuté de plusieurs études qui indiquent un rapport bénéfice-risque défavorable entre la réduction des maladies vasculaires ischémiques et l'augmentation du risque de saignement (9-12).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le guide de pratique sur la prise en charge globale du risque cardiovasculaire (1) recommande, chez les patients présentant un risque modérément accru (score 5-9%), d'instaurer un traitement médicamenteux en plus des conseils non pharmacologiques, surtout en présence de facteurs de risque supplémentaires (tels que l'obésité, la sédentarité). Il faut tenir compte de la motivation du patient ainsi que des comorbidités ayant un impact sur l'espérance de vie. Il n'est pas recommandé de préférer au schéma thérapeutique individualisé l'administration systématique d'un médicament standardisé (et d'une approche non pharmacologique). Les médicaments proposés sont l'acide acétylsalicylique 80 mg (niveau de preuve très faible, niveau d'avis d'expert !), une statine (simvastatine ou pravastatine 40 mg) (niveau de preuve 2), des antihypertenseurs (cible < 140/90 mmHg) (niveau de preuve 2). Une nouvelle

évaluation des risques se justifie après un an. Si le risque est faiblement accru (score -4%), on recommandera un mode de vie sain, et le risque doit être réévalué après 3 ans.

Conclusion de Minerva

Cette revue systématique avec méta-analyse d'une sélection arbitraire de vastes études randomisées contrôlées (RCTs) qui diffèrent par la conception de l'étude et la population étudiée montre un bénéfice statistiquement significatif d'un traitement combiné à dose fixe associant des antihypertenseurs, des statines (et de l'aspirine) par comparaison avec un groupe témoin pour la prévention primaire des événements cardiovasculaires chez des patients présentant un profil de risque modéré à élevé dans des régions au statut socioéconomique faible à modéré. Outre l'incertitude quant à la pertinence clinique, les résultats ne peuvent pas être extrapolés au contexte sanitaire belge.

Références

1. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Ebpracticenet. Domus Medica, bijgewerkt 2007. (Risque Cardiovasculaire globale. Ressource uniquement disponible en néerlandais.)
2. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1419
3. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 3. DOI: 10.1002/1651858.CD009868.pub3
4. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;384:216-28. DOI: 10.1056/NEJMoa2028220
5. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1600177
6. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet* 2019; 394:672–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31791-X
7. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al; Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1133-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01827-4
8. Wright JM, Musini V et al. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CG001841.pub3
9. Mouzon A, Sennesael A-L. Quel risque d'hémorragie intracrânienne avec l'aspirine en prévention primaire ? *Minerva Analyse* 15/06/2020.
10. Huang WY, Saver JL, Wu YL, et al. Frequency of intracranial hemorrhage with low-dose aspirin in individuals without symptomatic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76:906-14. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1120
11. Valentin S. Pas de place pour l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire. *Minerva Analyse* 15/02/2020.
12. Mahmoud A, Gad M, Elgendy A, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;40:607-17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy813