

Étude HOPE-3 : Y a-t-il un avantage à entreprendre une médication hypolipémiante et antihypertensive en prévention primaire?

Eric B. Boivin^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Ph.D., Martine Bouchard^{1,4,5}, Pharm.D., M.Sc., Michel Germain^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Jasmin Thériault^{1,2,6}, B.Pharm., M.Sc.

¹Candidat au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacien, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, site Hôpital de La Malbaie - GMF, La Malbaie (Québec) Canada;

⁶Pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière, Centre hospitalier régional de Lanaudière, Saint-Charles-Borromée (Québec) Canada

Reçu le 29 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 27 novembre 2016

Titre de l'article : *Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease.* N Engl J Med 2016;374:2032-43¹.

Auteurs : Investigateurs de HOPE-3 : Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J et coll.

Commanditaires : Le Canadian Institutes of Health Research (Hamilton, Canada) a financé la collecte ainsi que l'analyse des données. La société AstraZeneca (London, United Kingdom) a quant à elle fourni les médicaments pour cette étude et a participé au comité de direction à titre de membre n'ayant qu'un seul droit de vote sur 24.

Cadre de l'étude : Environ 20 % des décès au Canada sont liés aux maladies cardiovasculaires. Cette condition représente la deuxième cause de décès en importance, après le cancer². Une grande proportion des facteurs associés aux maladies cardiovasculaires sont constitués d'une tension artérielle (TA) supérieure à la normale et d'un taux élevé de lipoprotéines de basse densité (LDL) contenant du cholestérol^{3,4}. Dans ce contexte, l'hypothèse formulée pour la réalisation de cette étude veut que la diminution de ces deux facteurs de risque soit plus efficace pour prévenir des événements cardiovasculaires que la diminution d'un seul de ces facteurs. La diminution de la TA des populations ayant des tensions artérielles systoliques et diastoliques supérieures a démontré une réduction de la mortalité⁵. De même, une réduction de la mortalité dans une population ayant un score de Framingham de plus de 20 % a été observée lorsque les LDL baissaient à l'aide d'une statine⁶. Comme la majorité des événements survient chez des patients qui courent un risque moyen, puisqu'ils n'ont pas d'antécédents de maladies cardiovasculaires, serait-il pertinent d'étendre à cette population le traitement préventif qu'on applique aux patients qui présentent un risque élevé? L'étude HOPE-3 a donc évalué l'efficacité d'une dose modérée de statine pour diminuer les LDL et d'une dose modérée d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) combiné à un diurétique pour diminuer la tension artérielle en prévention d'événements majeurs chez les patients exposés à un risque moyen d'événements cardiovasculaires.

Protocole de recherche : L'étude HOPE-3 est internationale, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu contre placebo. Elle s'appuie sur une méthodologie factorielle 2 x 2 évaluant la survenue d'événements cardiovasculaires chez des sujets recevant un traitement préventif. Ce traitement est composé d'un hypolipémiant, soit la rosuvastatine dosée à 10 mg, une fois par jour, ou le placebo, combiné à un hypotenseur, c'est-à-dire du candésartan à 16 mg avec de l'hydrochlorothiazide (HCTZ) à 12 mg, une fois par jour, ou le placebo.

Patients : Les patients ont été recrutés dans 228 centres à travers 21 pays. Ils provenaient principalement de Chine, de l'Inde, de Colombie, de l'Argentine et du Canada. Les patients inclus dans l'étude étaient des hommes et des femmes âgés respectivement de plus de 55 et 65 ans, sans maladie cardiovasculaire et présentant au moins un facteur de risque autre que l'âge. Pour les fins de l'étude, les femmes âgées de plus de 60 ans et présentant au moins deux facteurs de risque ont également été incluses dans l'étude. Les facteurs de risque étudiés étaient un rapport taille/hanches supérieur ou égal à 0,90 chez l'homme et à 0,85 chez la femme, un tabagisme actif ou récent (usage régulier dans les cinq dernières années), un taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) inférieur à 1 mmol/L chez l'homme et à 1,3 mmol/L chez la femme, une dysglycémie

Pour toute correspondance : Martine Bouchard, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, site Hôpital de La Malbaie - GMF, 303, rue Saint-Étienne La Malbaie (Québec) G5A 1T1, CANADA; Téléphone : 418 665-1700; Courriel : martine.bouchard.4@gmail.com

définie par une altération de la glycémie à jeun, une intolérance au glucose ou un diabète non compliqué traité uniquement par l'alimentation ou au plus un hypoglycémiant, une insuffisance rénale se traduisant par la présence de microalbuminurie ou un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou une créatinine sérique supérieure à 124 µmol/L sauf en présence de protéinurie ou d'une tension artérielle supérieure à 130/80 mmHg et des antécédents familiaux de maladie coronarienne avant l'âge de 55 ans chez les hommes et de 65 ans chez les femmes.

À l'inverse, étaient exclus de l'étude les patients ayant une maladie cardiovasculaire athéromatose bien décrite, une indication ou une contre-indication claire à l'usage d'une statine ou d'un ARA, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un diurétique thiazidique selon la décision du médecin traitant. Si un patient recevait l'une de ces classes de médicaments ou un fibraté avant la réalisation de cette étude, il était exclu. Il en était de même pour ceux présentant de l'hypotension symptomatique, une maladie hépatique chronique (p. ex. cirrhose ou hépatite) ou une insuffisance hépatique (alanine transaminase (ALT) ou aspartate transaminase (AST) dépassant de trois fois la limite supérieure de la normale), une maladie musculaire inflammatoire (p. ex. dermatomyosite ou polymyosite) ou une créatine kinase (CK) supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale, une insuffisance rénale modérée (créatinine sérique supérieure à 180 µmol/L ou un DFGe inférieur à 45 ml/min/1,73 m²), une condition médicale interférant avec la participation à l'étude, l'incapacité d'effectuer le suivi jusqu'au bout ou un trouble psychiatrique, une démence ou un abus de substance empêchant la capacité de fournir un consentement éclairé ou l'adhésion aux procédures de l'étude. L'usage d'un médicament expérimental ou de cyclosporine ou une condition médicale menant à une transplantation d'organe et la prise de cyclosporine étaient également des critères d'exclusion.

Interventions : Les sujets admissibles ont d'abord reçu à simple insu les deux traitements actifs, soit de la rosuvastatine à 10 mg une fois par jour et du candésartan à 16 mg combiné avec de l'HCTZ à 12,5 mg une fois par jour, pendant quatre semaines, afin d'exclure les sujets présentant un effet indésirable ou n'adhérant pas au traitement. Par la suite, les sujets ont été répartis aléatoirement, selon le double insu, entre la rosuvastatine à 10 mg une fois par jour ou le placebo et le candésartan à 16 mg avec l'HCTZ à 12,5 mg une fois par jour ou le placebo, ce qui signifie que certains ont reçu les deux traitements actifs, d'autres un des deux traitements et d'autres enfin aucun des deux. Les doses employées en cours d'étude étaient fixes.

Le suivi était effectué à six semaines et six mois après la répartition aléatoire, puis tous les six mois pendant cinq à huit ans. La TA était prise à chaque rencontre de suivi au cours de la première année, puis annuellement par la suite, alors que le bilan lipidique de seulement 10 à 20 % des sujets était effectué au début de l'étude, après un an, après trois ans puis à la fin de l'étude. Des conseils individualisés sur les habitudes de vie étaient offerts à tous les participants selon les besoins. Enfin, durant la période à l'étude, si le médecin le jugeait nécessaire, il pouvait prescrire une statine à certains patients, mais cela mettait fin au traitement à la rosuvastatine ou au placebo.

Points évalués : L'objectif primaire de l'étude HOPE-3 comportait deux co-objectifs composés. Le premier co-objectif primaire regroupait le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident cérébrovasculaire non fatal. Le second co-objectif primaire regroupait les événements compris dans le premier et l'arrêt cardiaque ressuscité, l'insuffisance cardiaque et la revascularisation. L'objectif secondaire combinait tous les points évalués dans l'objectif primaire ainsi que l'angine avec une ischémie évidente. Parmi les objectifs supplémentaires figuraient le décès toutes causes confondues, l'apparition du diabète de novo, la fonction cognitive (chez les sujets d'âge égal ou supérieur à 70 ans) et la dysfonction érectile (chez les hommes).

Résultats : Sur un total de 14 682 participants considérés comme exposés à un risque moyen selon les critères d'inclusion à l'étude, 12 705 ont été répartis aléatoirement à la suite de la période test visant à évaluer la tolérance et l'observance des participants à la médication à l'étude. La figure 1 illustre la répartition des sujets parmi les quatre groupes à l'étude. Les participants à l'étude étaient en moyenne âgés au départ de 65,7 ans, avaient un niveau de base de LDL de 3,3 mmol/L et une tension artérielle de 138,1 mmHg (voir tableau I). Parmi ceux-ci, 46,2 % étaient des femmes, 20,0 % des Caucasiens, 49,1 % des Asiatiques, 27,6 % des Hispaniques et 3,3 % étaient des Noirs ou autres. Le suivi médian effectué est d'une durée de 5,6 ans, et seuls 118 patients (moins de 1 %) ont été perdus de vue durant cette étude.

De nombreux résultats sont statistiquement significatifs et figurent au tableau II. Selon le calcul des différentes données de ce tableau, le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement (NNT) défini dans le premier co-objectif primaire est de 72.

L'observance des patients à la double thérapie était de l'ordre de 83,6 % après deux ans et de 74,6 % à la fin de l'étude. À titre de comparatif, l'observance dans le groupe double placebo était de 83,3 % après deux ans et de 71,8 % à la fin de l'étude.

En comparaison avec le groupe placebo, les participants recevant du candésartan-HCTZ et de la rosuvastatine ont observé une baisse moyenne de leur tension artérielle systolique et diastolique respectivement de 6,2 mmHg et de 3,2 mmHg en plus d'une baisse moyenne de LDL de 0,87 mmol/L. De plus, des résultats similaires ont été obtenus pour les tensions artérielles du groupe candésartan-HCTZ seul contre placebo et les LDL du groupe rosuvastatine seul contre placebo. Toutes ces variations se sont révélées significatives ($p < 0,001$).

Les principaux effets indésirables rapportés lors de l'étude étaient de la faiblesse musculaire pour les groupes de thérapie combinée ou rosuvastatine seule ou des étourdissements pour les groupes combinés ou candésartan-HCTZ seul. Bien que ces effets indésirables aient été plus fréquents dans le groupe candésartan-HCTZ et rosuvastatine que dans le groupe double placebo, les taux d'abandon répertoriés ont été similaires (26,3 % contre 28,8 %).

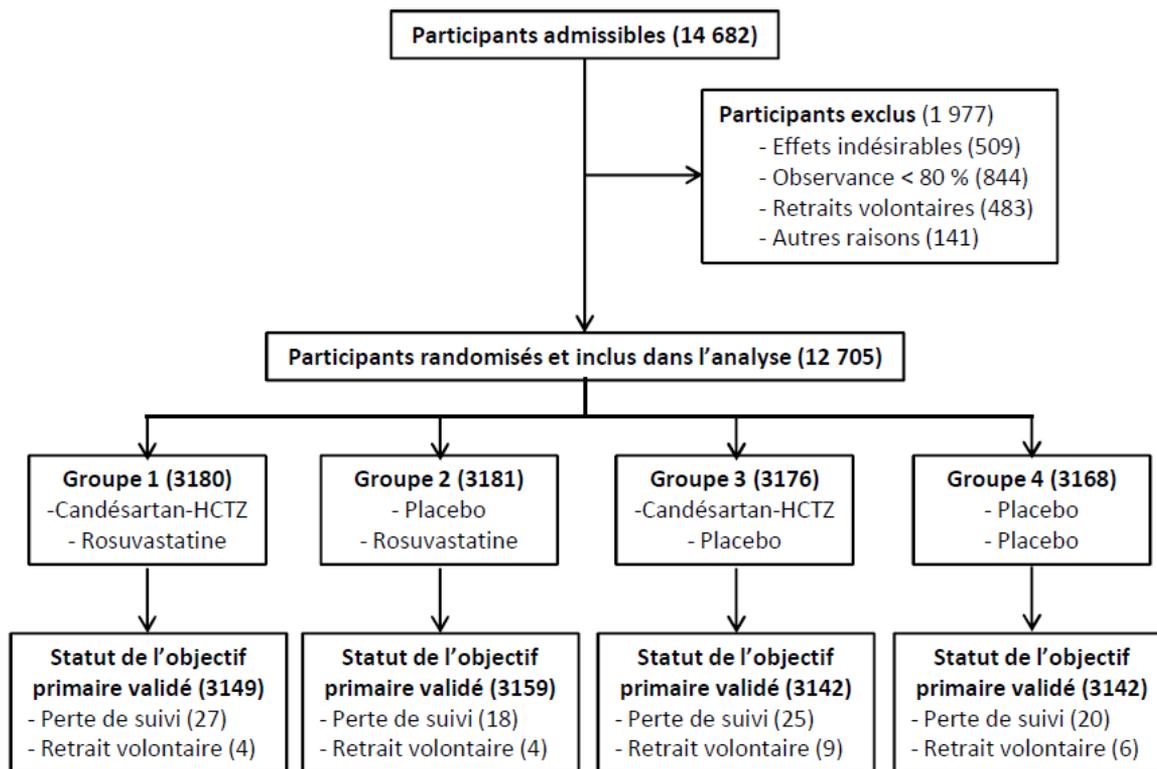


Figure 1. Diagramme de répartition des participants à l'étude^a

Abréviations : HCTZ : hydrochlorothiazide

^aAdapté de l'article original, autorisation obtenue du N Engl J Med¹

Tableau I. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude HOPE-3^a

Caractéristiques	Candésartan-HCTZ et rosuvastatine	Rosuvastatine et placebo	Candésartan-HCTZ et placebo	Placebo
	(n = 3 180)	(n = 3 181)	(n = 3 176)	(n = 3 168)
Âge moyen (années)	65,7 6,3	65,86,4	65,66,4	65,7 6,3
Sexe - Femmes (%)	1465 (46,1)	1486 (46,7)	1445 (45,5)	1478 (46,7)
Race				
Caucasiens (%)	651 (20,5)	635 (20,0)	633 (19,9)	627 (19,8)
Asiatiques (%)	1556 (48,9)	1566 (49,2)	1562 (49,2)	1557 (49,1)
Paramètres et valeurs de laboratoire				
Indice de masse corp. (kg/m ²)	27,2 4,8	27,14,8	27,14,8	27,14,7
TA systolique moyenne (mmHg)	138,2 14,8	137,9 15,0	138,2 14,7	137,9 14,6
Cholestérol LDL (mmol/L)	3,3 1,0	3,3 0,9	3,3 0,9	3,3 0,9
Créatine sérique (µmol/L)	79,2 19,4	78,3 19,4	79,2 19,4	79,2 18,5
Facteurs de risque cardiovasculaires (%)				
Rapport taille/hanches élevé	2771 (87,1)	2769 (87,0)	2740 (86,3)	2754 (86,9)
Tabagisme (actif ou récent)	889 (28,0)	851 (26,8)	893 (28,1)	891 (28,1)
Faible concentration de HDL	1201 (37,8)	1143 (35,9)	1096 (34,5)	1148 (36,2)
Hypertension	1200 (37,7)	1203 (37,8)	1198 (37,7)	1213 (38,3)
Médication concomitante (%)				
Acide acétylsalicylique	358 (11,3)	328 (10,3)	381 (12,0)	326 (10,3)
Bêtabloqueurs	259 (8,1)	245 (7,7)	265 (8,3)	251 (7,9)
Bloqueurs des canaux calciques	444 (14,0)	497 (15,6)	484 (15,2)	460 (14,5)
Hypoglycémifiants oraux	92 (2,9)	75 (2,4)	84 (2,6)	86 (2,7)

Abréviations : HCTZ : hydrochlorothiazide; HDL : lipoprotéines de haute densité; LDL : lipoprotéines de basse densité; N = nombre; TA : tension artérielle

^aAdapté de l'article original, autorisation obtenue du N Engl J Med¹

Tableau II. Résultats des objectifs primaires, secondaires et supplémentaires^a

Objectifs	Candésartan-HCTZ et rosuvastatine	Rosuvastatine et placebo	Candésartan-HCTZ et placebo	Placebo	Candésartan-HCTZ et rosuvastatine vs double placebo		
	(n = 3 180)	(n = 3 181)	(n = 3 176)	(n = 3 168)	Rapport de risques (IC 95 %)	Valeur p	NNT
Premier co-objectif primaire	113 (3,6 %)	122 (3,8 %)	147 (4,6 %)	157 (5,0 %)	0,71 (0,56-0,90)	0,005	72
Décès de cause cardiovasculaire							
Infarctus du myocarde non fatal							
Accident cérébrovasculaire non fatal							
Second co-objectif primaire	136 (4,3 %)	141 (4,4 %)	176 (5,5 %)	187 (5,9 %)	0,72 (0,57-0,89)	0,003	63
Événements compris dans le premier							
Arrêt cardiaque ressuscité							
Insuffisance cardiaque							
Revascularisation							
Objectifs secondaires	147 (4,6 %)	159 (5,0 %)	188 (5,9 %)	205 (6,5 %)	0,71 (0,57-0,87)	0,001	53
Points évalués dans l'objectif primaire							
Angine avec évidence d'ischémie							
Objectifs supplémentaires significatifs	141 (4,4 %)	140 (4,4 %)	178 (5,6 %)	191 (6,0 %)	0,73 (0,59-0,91)	0,005	63
Hospitalisation (cause cardiovasculaire)							
Nombre d'événements inclus dans le second co-objectif primaire	169	184	211	262	0,66 (0,52-0,84)	0,001	33

Abréviations : HCTZ : hydrochlorothiazide; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; N : nombre; NNT : nombre nécessaire à traiter

^aAdapté de l'article original, autorisation obtenue du N Engl J Med¹

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. La répartition entre les groupes est uniforme. On trouve donc autant de sujets dans chacun des groupes discutés dans le présent article, soit le groupe recevant les deux médicaments et celui recevant les deux placebos, que dans les groupes recevant l'un ou l'autre des médicaments et un placebo. Le recours à un système automatisé centralisé a permis la répartition 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 mené à terme? OUI. Il s'agit d'une étude en intention de traiter, où tous les sujets répartis dans chacun des groupes ont été pris en considération dans l'analyse des résultats, comme l'illustre la figure 1. Le suivi médian a duré 5,6 années et, à la fin de l'étude, le statut vital de 12 587 sujets, soit 99,1 %, était connu.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. L'analyse des résultats a été effectuée en intention de traiter. Toutefois, un faible pourcentage des sujets a reçu un traitement différent de celui prévu initialement (p. ex. 1,6 % des patients du groupe double placebo recevaient de la rosuvastatine en étude ouverte [open-label] à la fin de l'étude).
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. La période précédant l'inclusion dans l'étude s'est déroulée à simple insu et, à partir de l'inclusion, le double-insu a été respecté avec le recours à des placebos.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques cliniques et démographiques étaient comparables dans chacun des groupes.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? NON. Bien que les grandes lignes du traitement soient similaires et que le suivi soit adéquatement décrit, l'étude a inclus des patients en provenance de multiples centres à travers divers pays. Comme il y avait place à l'individualisation du traitement selon les lignes directrices et les pratiques locales, les traitements ont pu connaître des différences.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? L'étude HOPE-3 a permis de démontrer une diminution significative de 1,4 % ($p = 0,005$) du risque absolu de survenue de décès de cause cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident cérébrovasculaire non fatal avec une thérapie préventive à la rosuvastatine dosée à 10 mg et au candésartan/HCTZ à 16 mg/12,5 mg (NNT = 72). Les résultats sont également significatifs pour les autres objectifs primaires et secondaires combinés.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les résultats sont basés sur des intervalles de confiance à 95 % relativement étroits, entre 0,56 et 0,90 pour l'objectif primaire.

LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? OUI. Contrairement aux études précédentes qui ciblaient principalement des Caucasiens, cette étude inclut des patients aux origines plus hétérogènes, ce qui augmente la validité externe et l'applicabilité des résultats à une patientèle plus large. L'un des intérêts de cette étude est qu'elle inclut une bonne proportion de sujets canadiens, donc qui ont été traités conformément à notre pratique. De plus, le suivi minimal effectué dans le cadre de cette étude facilite l'application de cette intervention dans notre pratique, puisqu'il est ainsi possible de réduire la nécessité d'avoir accès à un médecin de famille et la fréquence des suivis. Toutefois, l'ajout d'une thérapie hypolipémiante et antihypertensive ne doit pas se substituer au suivi médical et aux mesures non pharmacologiques applicables aux patients exposés à un risque moyen. De surcroît, malgré la bonne tolérance générale à la thérapie antihypertensive démontrée dans le cadre de HOPE-3, la mise en place d'une telle thérapie sans suivi des tensions artérielles pourrait avoir des répercussions néfastes pour certains patients, par exemple en augmentant le risque de chute.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? OUI. En plus de la présentation des résultats principaux, l'étude HOPE-3 comprend deux autres articles secondaires dans le but d'évaluer individuellement l'effet clinique de la thérapie préventive hypolipémiante et antihypertensive.

Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? OUI. L'étude HOPE-3 était axée sur des objectifs cliniques, tels qu'une diminution significative de la mortalité de causes cardiovasculaires, des hospitalisations de causes cardiovasculaires et des AVC non fatals. Cette étude ne s'est pas limitée à analyser la baisse de LDL ou la stabilisation de la TA. Les principaux traitements non pharmacologiques administrés aux patients exposés à un risque moyen consistent en un changement majeur de style de vie. Cependant, pour de nombreux patients, l'adoption d'un style de vie radicalement différent peut être difficile. Ainsi, l'ajout d'un agent pharmacologique, ayant un profil de sécurité intéressant, pouvant retarder le décès et même diminuer la mortalité de type cardiovasculaire peut avoir un effet positif sur le plan social.

Discussion

L'étude HOPE-3 arrive à la conclusion que la combinaison de candésartan à 16 mg avec de l'HCTZ à 12,5 mg une fois par jour et de rosuvastatine à 10 mg une fois par jour, prise pendant une durée médiane de 5,6 ans, diminue significativement le risque d'événements cardiovasculaires dans une population courant un risque moyen comparativement au placebo. La réduction du risque absolu de 1,4 % des événements obtenue au premier co-objectif primaire et de 1,6 % de ceux associés au second est favorable à la double thérapie, ce qui représente respectivement un NNT de 72 et de 63. Quant aux objectifs secondaires, les résultats démontrent une baisse du risque absolu de 1,9 %.

Bien que les résultats généraux de l'étude HOPE-3 soient significatifs, on peut observer un effet plus important dans certains sous-groupes à l'étude. En effet, la combinaison candésartan/HCTZ et rosuvastatine entraînerait une diminution plus marquée des événements du premier co-objectif primaire parmi les sujets de sexe masculin, âgés de plus de 65 ans, ayant une valeur initiale de TA systolique supérieure à 143,5 mmHg et étant de descendance européenne. Toutefois, ces distinctions ne sont que des tendances qui ne sont pas cliniquement significatives.

Les études ASCOT et HOPE-3 se sont penchées sur une thérapie préventive combinant un hypolipémiant et un antihypertenseur, et les résultats des deux études sont sensiblement les mêmes. En effet, l'étude ASCOT a démontré une réduction de la mortalité toutes causes confondues, d'AVC fatals et non fatals ainsi que du nombre d'événements cardiovasculaires en répartissant aléatoirement environ 19 000 patients souffrant d'hypertension, âgés de plus de 40 ans dans un groupe recevant une double thérapie antihypertensive et hypolipémiante comparativement à un autre groupe recevant une combinaison d'antihypertenseurs différents et un placebo⁸. Ses résultats sont néanmoins bien inférieurs à ceux de Wald et Law (2003) qui, dans une méta-analyse de quinze études cliniques réparties aléatoirement et regroupant quatre facteurs de risque, proposait une thérapie intensive composée de trois antihypertenseurs, une statine, de l'aspirine et du folate pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires de 80 %⁹. Les chercheurs d'HOPE-3 ont jugé ce régime peu applicable à un contexte préventif, notamment en raison du risque d'intolérance lié à l'utilisation de trois antihypertenseurs.

Trois articles distincts ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* dans le but d'approfondir les résultats de l'étude HOPE-3. Ils ont analysé l'effet des thérapies individuelles sur la même population, en conservant les mêmes objectifs. La prise de rosuvastatine à 10 mg, en comparaison au placebo, a significativement diminué le risque composé de décès de cause cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident cérébrovasculaire non fatal¹⁰. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de l'étude JUPITER. En effet, l'étude JUPITER, regroupant plus de 17 000 patients âgés de plus de 60 ans, majoritairement masculins et d'éthnicité caucasienne, a démontré une diminution encore plus importante du risque cardiovasculaire (44 % *vs* 24 % pour HOPE-3)^{10,11}. Néanmoins, les contextes de ces études sont difficilement comparables, entre autres sur le plan de la thérapie utilisée (rosuvastatine à 20 mg *vs* 10 mg pour HOPE-3) et des critères d'inclusion plus restrictifs au regard du niveau de base du cholestérol LDL et de la protéine C réactive.

Pour sa part, la thérapie hypotensive de candésartan-HCTZ n'a démontré aucun résultat significatif pour les différents objectifs étudiés dans le cadre d'HOPE-3¹². Deux études, SPRINT et ACCORD, ont investigué l'utilisation d'un traitement antihypertensif intensif contre un traitement conventionnel. L'étude SPRINT, qui a comparé ces deux traitements, a démontré une diminution du risque d'événements cardiovasculaires ainsi qu'une réduction de la mortalité toutes causes confondues dans une population d'environ 9000 patients principalement caucasienne et afro-américaine¹³. L'étude ACCORD, quant à elle, n'a pas démontré de diminution significative du risque d'événements cardiovasculaires, sauf des AVC totaux et non fatals dans une population diabétique d'environ 4000 patients¹⁴. Dans la présente étude, la diminution de la TA engendrée par le médicament est modeste, contrairement aux études ACCORD et SPRINT qui ont étudié le même type d'intervention, mais avec une méthodologie permettant d'atteindre une réduction plus importante de la TA^{15,16}. Compte tenu des résultats de ces études, les auteurs d'HOPE-3 pensent qu'il est difficile d'exclure la possibilité qu'une diminution plus importante de la TA aurait pu mener à des résultats significatifs.

À la lumière de ces observations, nous observons que la combinaison des thérapies hypolipémiantes et hypotensives s'avère bénéfique. Toutefois, ces avantages semblent

surtout associés à la prise de statine. Par ailleurs, les avantages résultant de la thérapie hypotensive s'observent particulièrement parmi les patients ayant préalablement une tension artérielle élevée, et les risques d'hypotension surpassent les avantages chez les individus dont la tension est normale.

La tolérance et l'adhésion au traitement sont restées excellentes tout au long de l'étude, tous groupes confondus. Tous les patients ont initialement été exposés au traitement combiné pendant quatre semaines, dans le but d'exclure ceux ne tolérant pas la thérapie ou ayant tendance à ne pas y adhérer. Cette intervention a probablement contribué à l'excellent taux d'adhésion tout au long de l'étude. L'incidence de faiblesse musculaire et d'étourdissements s'est avérée légèrement plus élevée dans le groupe recevant la double thérapie en comparaison au placebo. Ces effets étaient néanmoins réversibles à l'arrêt temporaire du traitement. L'estimation du taux initial de non-adhésion à la double thérapie active s'est avérée inférieure, bien que ce taux ait été très similaire, à celui observé dans cette étude (23 % *vs* 25,4 %).

La simplicité du régime pharmacologique employé dans l'étude, l'excellente tolérance à ce dernier et la période d'un mois d'observation initiale ont sans doute contribué au taux d'adhésion élevé. De plus, l'absence de cibles thérapeutiques a permis un suivi minimal ne nécessitant que peu de ressources et donc applicable dans la pratique. Ces éléments font en sorte que cette étude présente des résultats qui encouragent leur application à la pratique actuelle. Il est à noter que des doses plus importantes de chacun des agents pourraient permettre une diminution plus marquée de la TA et du cholestérol LDL. Toutefois, ceci se ferait probablement aux dépens de la tolérance et de l'adhésion.

L'ajout d'une triple thérapie en prévention primaire entraîne toutefois des coûts. À titre indicatif et selon une estimation sommaire, le coût de ce traitement pourrait s'élever à environ 1200 \$ pour une période de cinq ans alors que le coût d'une hospitalisation standard oscille entre 4000 et 5000 \$. Toutefois, considérant un NNT à 72, il faudrait donner la triple thérapie à 72 patients exposés à un risque moyen pour prévenir une hospitalisation. En ce sens, l'ajout d'un tel traitement ne semble pas permettre des économies au système de santé.

Conclusion

L'étude HOPE-3 a permis de démontrer une baisse significative des événements cardiovasculaires chez les personnes exposées à un risque moyen, sans maladie cardiovasculaire, grâce à un traitement combiné de rosuvastatine à 10 mg une fois par jour avec du candésartan à 16 mg et de l'HCTZ à 12,5 mg une fois par jour. Cependant, ces avantages semblent surtout associés à la prise d'une thérapie hypolipémiante. Il est raisonnable d'entreprendre une thérapie hypotensive uniquement pour les patients présentant une hypertension. Les participants ayant reçu le placebo ont démontré une tolérance et une observance à ces traitements similaires aux autres groupes. Les principaux effets indésirables rapportés ont été des douleurs musculaires et des étourdissements. Ainsi, HOPE-3 soulève à nouveau la question visant à positionner la prophylaxie primaire pour la prévention des événements cardiovasculaires. Toutefois, comme il faut administrer une prophylaxie primaire à 72 patients afin de prévenir un événement, cette thérapie ne remplace pas les mesures non pharmacologiques qui demeurent au cœur de la prévention pour les patients courant un risque moyen.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours PHA-6074 Information sur les médicaments basée sur la preuve de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J et coll. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032-43.
2. Agence de la santé publique du Canada. Le portail canadien des pratiques exemplaires : Maladies cardiovasculaires. [en ligne]. <http://cbpp-pcpe.phac-aspc.gc.ca/fr/chronic-diseases/cardiovascular-diseases/> (site visité le 20 septembre 2016).
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et coll. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
4. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P et coll. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study) : a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-23.
5. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K et coll. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2016;32:569-88.
6. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M et coll. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263-82.
7. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1847-51.
8. Sever P, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et coll. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006;27:2982-8.
9. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
10. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L et coll. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ et coll. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
12. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P et coll. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009-20.
13. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM et coll. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
14. Group AS, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr., Grimm RH, Jr. et coll. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
15. Group AS, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr., Grimm RH Jr. et coll. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
16. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM et coll. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.