



TRAITER LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE OU UN PATIENT À RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?

**Une nouvelle approche pour les patients à risque CV intermédiaire en
prévention primaire**

Denis Pouchain
Membre invité permanent du Conseil Scientifique du CNGE
Fondateur et ancien rédacteur en chef de la revue *exercer*
denis.pouchain@free.fr

Confluences d'intérêts : Retraité



L'essai HOPE-3

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease

Salim Yusuf, M.B., B.S., D.Phil., Eva Lonn, M.D., Prem Pais, M.D., Jackie Bosch, Ph.D.,
Patricio López-Jaramillo, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., Denis Xavier, M.D.,
Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Leopoldo S. Piegas, M.D., Ph.D.,
Alexander Parkhomenko, M.D., Ph.D., Matyas Keltai, M.D., Ph.D.,
Katalin Keltai, M.D., Ph.D., Karen Sliwa, M.D., Ph.D., Irina Chazova, M.D., Ph.D.,
Ron J.G. Peters, M.D., Ph.D., Claes Held, M.D., Ph.D., Khalid Yusoff, M.D.,
Basil S. Lewis, M.D., Petr Jansky, M.D., Kamlesh Khunti, M.D., Ph.D.,
William D. Toff, M.D., Christopher M. Reid, Ph.D., John Varigos, B.Sc.,
Jose L. Accini, M.D., Robert McKelvie, M.D., Ph.D., Janice Pogue, Ph.D.,*
Hyejung Jung, M.Sc., Lisheng Liu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Antonio Dans, M.D.,
and Gilles Dagenais, M.D., for the HOPE-3 Investigators†

ABSTRACT



Contexte et concept

- La majorité des évènements cardiovasculaires cliniques survient chez des sujets en prévention primaire à risque cardiovasculaire (RCV) intermédiaire¹
- Comme le volume de cette population est beaucoup plus important que celui des sujets à haut risque en prévention primaire et des patients en prévention secondaire réunis, une intervention médicamenteuse à dose modérée pourrait apporter un bénéfice clinique populationnel substantiel²

1. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults. J Am Coll Cardiol 2004;43:1791-6.
2. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003;326:1419.



Objectif de HOPE-3

- Évaluer l'effet d'un d'antihypertenseurs (Candesartan 16 mg/HTZ 12,5 mg) ou/et d'une statine (rosuvastatine 10 mg) sur les évènements cardiovasculaires cliniques **chez des sujets en prévention primaire à risque intermédiaire, et indemnes d'hypertension artérielle (HTA), de diabète de type 2 (DT2) ou d'hypercholestérolémie**



Méthode

- *Design*

- Essai randomisé en double insu de comparaison directe en plan factoriel 2x2
- Durée médiane de suivi = 5,6 ans

- *Critères d'inclusion*

✓ Homme ≥ 55 ans ou Femme $\geq 60-65$ ans **avec au moins une des caractéristiques suivantes :**

- Rapport taille/hanche $\geq 0,90$ pour les hommes et $\geq 0,85$ pour les femmes
- Consommation de tabac actuelle ou au cours des 5 dernières années
- HDL $\leq 0,39$ g/L
- Histoire familiale d'événement cardiovasculaire précoce
- Dysglycémie = intolérance au glucose ou diabète de type 2 (DT2) non traité

- *Critères de non inclusion*

- Prévention secondaire (ATCD d'évènement athérombotique CV clinique documenté)
- DT2 traité
- Indication ou contre indication formelle aux médicaments testés



Randomisation et comparaisons

- *Randomisation factorielle 2X2*
 - Trois groupes médicaments(s) actif(s)
 - Candésartan 16 mg/Hydrochlorothiazide 12,5 mg (Cand/HTZ)
 - Rosuvastatine 10 mg (Rosu10)
 - Cand/HTZ + Rosu10
 - 2 groupes 1 médicament actif vs placebo, 1 groupe 2 médicaments actifs vs double placebo
- *Comparaisons*
 - Groupes médicaments actifs vs placebo
 - Pas de comparaison entre les groupes médicament(s) actif(s)
- *2 Co-critères de jugement principaux (CJP) composites*
 1. **MACE3 = décès cardiovasculaire, IdM non fatal, AVC non fatal**
 2. **MACE6 = MACE3 + arrêt cardiaque ressuscité + insuffisance cardiaque + revascularisation**



Comparaisons et effectifs inclus

Rosu10 actif + Cand/HTZ actif n = 3 180	Rosu10 actif + Cand/HTZ Pbo n = 3 181	Rosu10 actif n = 6 361
Rosu10 Pbo + Cand/HTZ actif n = 3 176	Rosu10 PBo + Cand/HTZ Pbo n = 3 168	Pbo n = 6 344
Total Cand/HTZ actif n = 6 356	Total Cand/HTZ Pbo n = 6 349	

20^e
CONGRÈS
NATIONAL

CNCGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Exercer et enseigner la médecine générale



16 - 18 JUIN Bordeaux
2021 PARC
DES EXPOSITIONS



RÉSULTATS



Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Cand/HTZ + Rosu10 n = 3180	Rosu10 + PBo n = 3181	Cand/HTZ + Pbo n = 3176	Pbo + Pbo n = 3168
Age	65,7	65,8	65,6	65,7
Femmes, %	46,1	46,7	45,5	46,7
Rapport taille/hanche ≥ 0,90 ou 0,85, %	87,1	87,0	86,3	86,9
Tabac, %	28,0	26,8	28,1	28,1
HDL-c < 0,39 g/L, %	37,8	35,9	34,5	36,2
Dysglycémie, %	12,3	13,1	12,8	12,6
ATCD Familiaux précoces, %	26,2	26,4	26,3	26,1
Pression Artérielle, mmHg	138/82	138/82	138/82	138/82
LDL-c, g/L	1,27	1,29	1,28	1,28
Glycémie à jeun, g/L	0,96	0,95	0,95	0,95
IMC, kg/m ²	27,2	27,1	27,1	27,1
Risque CV Interheart à 10 ans (modéré)	14,6%	14,5%	14,5%	14,3%



Médicaments en cours à l'inclusion

	Cand/HTZ + Rosu10 n = 3180	Rosu10 + PBo n = 3181	Cand/HTZ + Pbo n = 3176	Pbo + Pbo n = 3168
Ezetimibe, n (%)	7 (0,2)	4 (0,1)	3 (0,1)	3 (0,1)
Aspirine , n (%)	358 (11,3)	328 (10,3)	381 (12,0)	326 (10,3)
Bêtabloquants, n (%)	259 (8,1)	245 (7,7)	265 (8,3)	251 (7,9)
Antagonistes Calciques, n (%)	444 (14,0)	497 (15,6)	484 (15,2)	326 (10,3)
Hypoglycémiant oraux, n (%)	92 (2,9)	75 (2,4)	84 (2,6)	86 (2,7)
Diurétiques non thiazidiques, n (%)	23 (0,7)	16 (0,5)	13 (0,4)	13 (0,4)



Cand/HTZ vs Pbo sur les 2 Co-CJP

	Cand/HTZ n = 6356	PBo n = 6349	Hazard Ratio (IC95%)	Valeur de p
MACE3, n (%)	260 (4,1)	279 (4,4)	0,93 (0,79-1,10)	0,40
MACE6, n (%)	312 (4,9)	328 (5,2)	0,95 (0,81-1,11)	0,51
Analyses en sous groupe préséparé PA > 143,5 mmHg à l'inclusion**				
MACE3			0,73 (0,56-0,94)	
MACE6			0,76 (0,60-0,96)	
Différence de PAS entre les groupes en fin d'essai = -6,0 mmHg				

Les résultats sur chaque composant des deux co-critères principaux étaient non significatifs
Les résultats sur tous les critères secondaires étaient également non significatifs



Rosu10 vs Pbo sur les 2 Co-CJP

	Rosu10 n = 6361	PBo n = 6344	Hazard Ratio (IC95%)	Valeur de p	NNT 5,6 ans
MACE3, n (%)	235 (3,7)	304 (4,8)	0,76 (0,64-0,91)	0,002	91
MACE6, n (%)	277 (4,4)	363 (5,7)	0,75 (0,64-0,88)	< 0,001	73
Composant MACE3 IdM, n %	45 (0,7)	69 (1,1)	0,65 (0,44-0,94)	0,02	264
Composant MACE3 AVC, n (%)	70 (1,1)	99 (1,6)	0,70 (0,52-0,95)	0,02	218
Composant décès CV, n (%)	154 (2,4)	171 (2,7)	0,89 (0,72-1,11)	-	NA

Différence de LDL-c entre les groupes en fin d'essai = -0,34 g/L



Cand/HTZ+Rosu10 vs 2Pbo sur les 2 Co-CJP

	Cand/HTZ +Rosu10 n = 3180	PBo n = 3168	Hazard Ratio (IC95%)	Valeur de <i>p</i>	NNT 5,6 ans
MACE3, n (%)	113 (3,6)	157 (5,0)	0,71 (0,56-0,90)	0,005	72
MACE6, n (%)	136 (4,3)	187 (5,9)	0,72 (0,57-0,89)	0,003	63
<i>Analyses post-hoc sous groupe PA > 143,5 mmHg à l'inclusion sur le MACE3</i>			0,59 (0,40-0,85)		

Différences entre les groupes en fin d'essai PAS = -6,4 mmHg ; LDL-c = -0,34 g/L

Le résultat sur le critère secondaire (MACE6+angor) était également significatif, HR = 0,71; *p* = 0,001; NNT = 77
Les résultats sur chaque composant des deux co-critères principaux étaient non significatifs

****Les résultats d'une analyse *post-hoc* (non prévue au protocole) sont à considérer comme une hypothèse à confirmer**



Tolérance et Sécurité d'emploi

- Cand/HTZ vs Pbo
 - Pas de différence entre les groupes à l'exception d'une augmentation significative des hypotensions symptomatiques dans le groupe Cand/HTZ : 3,4% vs 2,0% ; HR = 1,64, $p < 0,0001$, NNH 5,6 ans = 75
- Rosu10 vs Pbo
 - Pas de différence entre les groupes à l'exception d'une augmentation significative des douleurs et plaintes pour faiblesse musculaire conduisant à l'arrêt du traitement : 5,8% vs 4,7% ; NNH 5,6 ans = 91
- Cand/HTZ+Rosu10 vs double placebo
 - Pas de différence significative entre les groupes



Conclusion

- Dans une population adulte à risque CV intermédiaire (10% à 10 ans) en prévention primaire et indemnes d'HTA, de DT2 et d'hypercholestérolémie, une petite dose de statine ***associée ou non*** à un antihypertenseur réduit significativement le risque de survenu d'un événement CV sévère (décès CV, IdM, AVC), mais pas la mortalité CV ni totale

C'est un traitement efficace du risque CV et non de facteurs de risque cardiovasculaire

20^e
CONGRÈS
NATIONAL

CNCGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Exercer et enseigner la médecine générale



16 - 18 JUIN Bordeaux
2021 PARC
DES EXPOSITIONS



MERCI POUR VOTRE ATTENTION !!!!

