



## Faut-il prescrire des statines à tous les hypertendus ?

Il est bien admis que l'HTA est un facteur de risque CV parmi d'autres et que la stratégie de traitement des hypertendus doit prendre en compte l'ensemble des facteurs de risque. Deux grands essais viennent d'évaluer le bénéfice de l'adjonction de statines chez les hypertendus traités, porteurs d'une dyslipidémie modérée. Ces deux essais donnent des résultats discordants, et il est difficile d'en tirer des conclusions formelles pour notre pratique. Mais il nous a paru intéressant de les présenter car ils sont appelés à un important retentissement: leur analyse, la compréhension des discordances peuvent être utiles pour analyser les informations qui nous sont proposées.

**L'essai ALLHAT-LLT**<sup>1</sup>, américain est un bras de l'essai ALLHAT, (comparant quatre antihypertenseurs). Il avait pour objectif de comparer l'effet de la pravastatine et des soins usuels sur la mortalité toute cause, et l'incidence d'infarctus mortels ou non, chez des patients de plus de 55 ans, traités pour HTA, modérément hypercholestérolémiques, avec au moins un facteur de risque CV associé.

10355 patients ont été inclus s'ils ne recevaient pas déjà un hypolipidémiant. Ils ont été randomisés entre un groupe pravastatine 40mg/j (GP), et un groupe soins usuels (GSU). Les traitements n'étaient donc pas donnés en aveugle. L'âge moyen était de 66 ans, avec 49% de femmes, 34% de noirs, 35% de diabétiques. Le taux moyen de cholestérol total était de 2,24 g/l, (5,8 mmol) et de LDL de 1,46 g/l (3,77 mmol).

Après un suivi moyen de 4,8 ans, 32% du GSU avaient été mis à un traitement hypolipidémiant, et 20% du GP avaient arrêté leur traitement. Le taux moyen de cholestérol était réduit de 17% dans le GP vs 8% dans le GSU, et le LDL de 28% dans le GP vs 11% dans le GSU. Les résultats n'étaient pas significativement différents entre GP et GSU: mortalité toute cause similaire (14,9% vs 15,3%); taux d'événements coronariens non significativement différent (9,3% vs 10,4%, p=0,16). Les auteurs concluent que la pravastatine comparée aux soins usuels ne réduit pas la mortalité toute cause, et ne réduit que de façon non significative la mortalité coronarienne chez des patients âgés, avec HTA bien contrôlée et LDL modérément élevé.

**L'essai ASCOT-LLA**<sup>2</sup>, anglo-scandinave, est un bras de l'essai ASCOT (comparant deux stratégies anti-hypertensives). Il avait pour objectif de comparer atorvastatine et placebo sur la survenue des événements coronariens, mortels ou non, chez des patients âgés de 40 à 79 ans, traités pour HTA, modérément hypercholestérolémiques, avec au moins trois facteurs de risque associés.

10305 patients ont été inclus si leur cholestérol était < 2,5 g/l (6,5 mmol), s'ils ne recevaient pas déjà un hypolipidémiant, et si leur médecin n'avait pas déjà décidé de les traiter avec statine ou fibrate. Ils ont été randomisés entre un groupe atorvastatine 10 mg (GA) et un groupe placebo (GPL). Les médecins traitants avaient la possibilité de modifier le traitement. Les patients avaient un âge moyen de 63 ans, avec 19% de femmes, 24% de diabétiques. Le taux moyen de cholestérol était de 2,12 g/l et de LDL de 1,31 g/l.

Après un suivi moyen de 3,3 ans, 87% des patients du GA prenaient encore le traitement, 9% de ceux du GPL prenaient des statines. Comparé avec GPL le cholestérol dans le GA avait diminué de 0,5 g/l et le LDL de 0,46 g/l. L'étude a été arrêtée au bout de trois ans en raison du bénéfice en faveur de GA vs GPL: morbidité et mortalité coronariennes réduites de 36%; événements coronariens réduits de 29%, AVC de 27%. La mortalité globale et cardiovasculaire était réduite, mais non significativement. Parmi les sous groupes, la réduction était faible chez les diabétiques et n'apparaissait pas chez les femmes.

Ainsi dans deux essais importants, l'adjonction de statine au traitement antihypertenseur apporte un bénéfice dans l'un seulement de ces essais. Comment expliquer ces différences?

- Les deux essais sont de qualité, réalisés tous les deux sans sponsor industriel.
- Parmi les différences, on peut noter la proportion réduite de femmes dans ASCOT, le taux important de patients dans ALLHAT ayant arrêté les statines dans le GP ou les ayant ajoutées dans GSU. Ceci, inhérent à un essai avec des possibilités de prescription libre, a pu réduire les différences entre les deux groupes.
- L'analyse des chiffres en valeur absolue montre, dans ASCOT, que la réduction de 36% des événements coronariens correspond à 54 événements évités (100 vs 154) et celle de 27% des AVC à 32 AVC évités (89 vs 121). Ainsi la différence pour 1 000 patients/année était de 3,4 événements coronariens et de 2 AVC. En d'autres termes, la probabilité de rester libre d'infarctus myocardique sur 5 ans passe de 95% à 97% avec l'ajout de statines à un traitement hypotenseur efficace (particulièrement efficace ici)<sup>2,3</sup>.
- Enfin le risque de base de la population étudiée est différent, plus important dans ASCOT (patients de l'Europe du Nord à fort risque de base, avec au moins 3 facteurs de risque associés à l'inclusion). Un bénéfice est plus apparent dans ces conditions, comme il l'était dans HPS, qui était un essai de prévention secondaire. Il le serait moins dans la population française des hypertendus tout venant où le risque de base est inférieur.

**En pratique**, retenons l'intérêt de l'adjonction de statines à un traitement antihypertenseur efficace chez des patients à haut risque, même en cas d'hypercholestérolémie modérée. Ceci montre l'importance de définir, chez un patient hypertendu, la stratégie de traitement à partir de l'évaluation de l'ensemble des facteurs de risque.

1- The ALLHAT officers et al. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatine vs usual care. JAMA.2002;288(23):2998-3007

2- Sever PS et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than average cholesterol concentrations in ASCOT-LA. Lancet. 2003;361:1149-58

3- Lindholm LH, Samuelson O. What are the odds at ASCOT today ? Lancet. 2003;361:144-5

4- Castaigne A. Conséquences de l'étude HPS. Un élargissement des indications de la simvastatine. Rev Prat MG. 2003;17 (602):189-190

**Mots-clé** : HTA, dyslipidémie, statine, essai contrôlé, lecture critique.